

решением о назначении последовательной комбинированной терапии (Рисунок 2, Приложение Б1) [12].

У пациентов ИЛАГ, НЛАГ, ЛАГ при приеме лекарственных препаратов, ЛАГ на фоне СтЗСТ, резидуальной ЛАГ после коррекции простых системно-легочных шунтов при сердечно-легочной коморбидности следует рассмотреть проведение начальной монотерапии ИФДЭ-5 или АЭР [12].

ЕОК ПаС (УУР С, УДД 5)

Комментарий. *Назначение стартовой комбинированной ЛАГ-специфической терапии у пациентов с ИЛАГ/НЛАГ/ ЛАГ, ассоциированной с приемом лекарственных препаратов, ЛАГ- СтЗСТ старших возрастных групп при наличии сердечно-легочной коморбидности не показало результатов, наблюдаемых у более молодых классических пациентов с ЛАГ [189]. Следует отметить, что значимая сопутствующая патология, включая заболевания сердца и легких, традиционно являлась критерием исключения для участия пациентов во всех РКИ по оценке эффективности/ безопасности ЛАГ-специфической терапии [6, 189, 190]. По данным регистра COMPERA, 35,8% больных ИЛАГ имели патологию левых отделов сердца и 51,6% - заболевания легких [139]. По сравнению с пациентами без сердечно-легочной коморбидности у больных с патологией левых отделов сердца или легких отмечается худший ответ на ЛАГ-специфическую терапию и меньшая вероятность достижения статуса низкого риска, более высокий риск прекращения лечения по причине неэффективности или плохой переносимости и смертности [12].*

У пациентов ИЛАГ, НЛАГ, ЛАГ при приеме лекарственных препаратов, ЛАГ-СтЗСТ, резидуальной ЛАГ после коррекции простых системно-легочных шунтов с сердечно-легочной коморбидностью, сохраняющих промежуточный/высокий риск на фоне монотерапии ИФДЭ-5 или АЭР, возможно рассмотреть вопрос о назначении дополнительных препаратов для лечения ЛАГ в индивидуальном порядке [12].

ЕОК ПьС (УУР С, УДД 5)

Комментарий. *С учетом выраженной гетерогенности популяции пациентов, исходно стратифицированных в группу низкого риска и возможности прогрессирования ЛАГ следует обеспечить тщательное наблюдение за больными каждые 6-12 месяцев с целью своевременной коррекции терапии [15, 185]. По данным метаанализа зарубежных регистров, у пациентов ЛАГ с исходным I-II ФК через три года наблюдения летальность составила 22% [186].*

Стратегия стартовой монотерапии предпочтительна у пациентов с ЛАГ-ВИЧ, портопультмональной ЛАГ, при синдроме Эйзенменгера с учетом отсутствия данных о влиянии стартовой комбинированной терапии на выживаемость и прогрессирование ЛАГ (раздел 4.1) [9, 12]. Стратегия монотерапии может быть обоснована критериями безопасности: у пациентов с подозрением или высокой вероятностью ЛВОБ/ЛКГ, а также при возможных противопоказаниях, например, тяжелой патологии печени [15]. При назначении начальной комбинированной ЛАГ-специфической терапии следует учитывать организационные, юридические и другие формальности, приводящие к сложностям лекарственного обеспечения в регионах РФ [187].

У пациентов с ЛАГ, ассоциированной с ВИЧ-инфекцией, следует рассмотреть применение начальной монотерапии с последующим назначением, при необходимости, последовательной комбинированной терапии с учетом сопутствующих заболеваний и межлекарственных взаимодействий [12,15, 16].

ЕОК ПаС (УУР С, УДД 3)

У пациентов с портопультмональной гипертензией следует рассмотреть применение начальной монотерапии с последующим назначением, при необходимости, последовательной комбинированной терапии с учетом патологии печени и показаний к трансплантации печени [12, 15, 16].

ЕОК ПаС (УУР С, УДД 5)

У пациентов с синдромом Эйзенменгера для улучшения переносимости физической нагрузки рекомендуется применение бозентана** [191].

ЕОК IV (УУР В, УДД 2)

У взрослых с ВПС, включая синдром Эйзенменгера, следует рассмотреть вопрос о назначении других АРЭ, ИФДЭ-5, риоцигуата**, илопроста или селексипага** [12,15,16].

ЕОК ПаС (УУР С, УДД 3)

У взрослых пациентов с синдромом Эйзенменгера рекомендовано рассмотреть вопрос о назначении последовательной комбинированной терапии при недостижении целей лечения [12, 16, 48].

ЕОК ПаС (УУР С, УДД 5)

3.2.2.7.2. Стартовая комбинированная терапия

При совместном назначении ЛАГ-специфических препаратов, влияющих на несколько путей патогенеза заболевания, наблюдается синергизм действия. Эффективность

комбинированной терапии определяется с учетом возможных межлекарственных взаимодействий и риска побочных эффектов [15, 16, 187,335].

Пациентам ИЛАГ/НЛАГ/ЛАГ при приеме лекарственных препаратов, резидуальной ЛАГ после коррекции простых системно-легочных шунтов, ЛАГ-СтЗСТ промежуточного риска без сердечно-легочной коморбидности рекомендуется начальная комбинированная терапия АЭР в сочетании с ИФДЭ-5 или риоцигуатом** [15, 16, 187,333,334].

РКО ПаС (УУР С, УДД 5)

Пациентам ИЛАГ/НЛАГ/ЛАГ при приеме лекарственных препаратов, резидуальной ЛАГ после коррекции простых системно-легочных шунтов, ЛАГ-СтЗСТ промежуточного риска без сердечно-легочной коморбидности рекомендуется начальная комбинированная терапия риоцигуатом** или ИФДЭ-5 в сочетании с АЭР [187, 192].

РКО ПьС (УУР С, УДД 5)

Пациентам ИЛАГ/НЛАГ/ЛАГ при приеме лекарственных препаратов, резидуальной ЛАГ после коррекции простых системно-легочных шунтов, ЛАГ-СтЗСТ промежуточного риска без сердечно-легочной коморбидности рекомендуется начальная комбинированная терапия селексипагом** или илопростом в сочетании с АЭР [187,192].

РКО ПьС (УУР С, УДД 5)

Пациентам ИЛАГ/НЛАГ/ЛАГ при приеме лекарственных препаратов, резидуальной ЛАГ после коррекции простых системно-легочных шунтов, ЛАГ-СтЗСТ высокого риска (>20% в год) без сердечно-легочной коморбидности рекомендуется начальная комбинированная ЛАГ-специфическая терапия ИФДЭ-5/ риоцигуатом**, АЭР и ингаляционным илопростом [12, 15, 16, 48].

ЕОК ПьС (УУР С, УДД 5)

Пациентам ИЛАГ/НЛАГ/ЛАГ при приеме лекарственных препаратов, резидуальной ЛАГ после коррекции простых системно-легочных шунтов, ЛАГ-СтЗСТ высокого риска без сердечно-легочной коморбидности рекомендуется начальная комбинированная ЛАГ-специфическая терапия ИФДЭ-5/ риоцигуатом**, АЭР и селексипагом** [12, 15, 16, 48].

ЕОК ПьС (УУР С, УДД 4)

3.2.2.7.3. Последовательная комбинированная терапия

Большинство РКИ проводилось в режиме последовательной комбинированной терапии, что отражает концепцию увеличения объема ЛАГ специфической терапии при недостижении критериев низкого риска летальности [49, 125, 187].

Рекомендуется осуществлять эскалацию ЛАГ-специфической терапии на основании данных оценки риска смертности и общих лечебных стратегий [12].

ЕОК IC (УУР C, УДД 5)

Рекомендовано назначение мацитентана** пациентам с ЛАГ, не достигшим целей лечения при назначении ИФДЭ-5 или ингаляционного илопроста, для снижения риска заболеваемости/смертности [6, 12, 15, 16, 335].

ЕОК IB (УУР C, УДД 5)

Комментарий. В РКИ *SERAPHIN* 63,7% пациентов с ЛАГ получали базовую специфическую терапию, преимущественно ИФДЭ-5, 5,4% пациентов – аналогами простациклина. На фоне последовательной комбинированной терапии, включавшей мацитентан** риск неблагоприятных событий (госпитализации, смерть, ухудшение течения ЛАГ, трансплантация/атриосептотомия) снижился на 38% ($p=0,009$) [50].

Пациентам с ИЛАГ, НЛАГ, ЛАГ вследствие приема лекарственных препаратов/токсинов рекомендуется добавление селексипага** для снижения риска заболеваемости/ смертности при достижении промежуточного риска на фоне терапии ИФДЭ-5 и/или АЭР [12, 183, 193].

ЕОК IB (УУР C, УДД 5)

Комментарий. В РКИ *GRIPHON* риск неблагоприятных событий снижился на 37% в группе пациентов, получавших селексипаг** в дополнение к терапии ИФДЭ-5 и АЭР ($n=179$) по сравнению с группой, получавшей двойную комбинированную терапию ($n=197$) [183]. Риск неблагоприятных событий за 30-месячный период наблюдения в РКИ *GRIPHON* уменьшался на 63% у пациентов со II ФК (ВОЗ) на фоне последовательной тройной терапии ($n=55$) по сравнению с двойной ЛАГ-специфической терапией ($n=60$). Наибольшее снижение риска неблагоприятных событий регистрировался при назначении селексипага** в качестве второго или третьего препарата по отношению к ИФДЭ-5 и/или АЭР у пациентов низкого риска и в течение первых 6 месяцев после установления диагноза [193,194].

Рекомендовано назначение риоцигуата** больным ЛАГ, не достигшим целей лечения при назначении бозентана**, для улучшения переносимости физической нагрузки [6, 15, 16, 177].

ЕОК IB (УУР B, УДД 2)

Для улучшения переносимости физической нагрузки рекомендовано рассмотреть добавление ингаляционного илопроста к бозентану** [6, 15, 16, 195, 196].

ЕОК ПаВ (УУР В, УДД 2) ЕОК

Для улучшения переносимости физической нагрузки рекомендовано рассмотреть добавление ингаляционного илопроста к амбризентану** или мацитентану** [6, 15, 16].

ЕОК ПьС (УУР С, УДД 5)

Для улучшения переносимости физической нагрузки рекомендовано рассмотреть добавление амбризентана** к ИФДЭ-5 или риоцигуату** [197, 198].

ЕОК ПьС (УУР С, УДД 4)

Для улучшения переносимости физической нагрузки рекомендовано рассмотреть добавление мацитентана** к риоцигуату** [187, 199].

ЕОК ПьС (УУР С, УДД 5)

Для улучшения переносимости физических нагрузок рекомендовано рассмотреть добавление тадалафила к бозентану** [12,335].

РКО ПаС (УУР С, УДД 5)

Добавление бозентана** к силденафилу не рекомендуется для снижения риска заболеваемости/смертности [12, 15].

ЕОК ПьВ (УУР С, УДД 5)

Добавление риоцигуата** к силденафилу/тадалафилу не рекомендуется в связи с риском нежелательных явлений [12, 15].

ЕОК ПьВ (УУР С, УДД 5)

3.2.2.7.3. Стратегия переключения

У пациентов с ЛАГ, получающих ИФДЭ-5 в комбинации с АЭР, при сохранении промежуточного риска следует рассмотреть замену ИФДЭ-5 на риоцигуат [9,16,201,335].

ЕОК ПаВ (УУР В, УДД 3)

Комментарий. В проспективном исследовании *RESPITE* впервые показано эффективность стратегии переключения пациентов ЛАГ III ФК без/с сопутствующей терапии АЭР с неадекватным клиническим ответом с терапии силденафилом на риоцигуат** [202]. Замена ИФДЭ-5 в высоких дозах на риоцигуат** сопровождалась улучшением дистанции в ТШХ, ФК, NT-proBNP, ЛСС и СИ. В проспективном исследовании у пациентов ИЛАГ переключение с ИФДЭ-5 на риоцигуат** способствовало улучшению ФК, ТШХ, систолической функции ПЖ и сопряжения ПЖ и ЛА за счет уменьшения эффективной жесткости последней [203]. В РКИ *REPLACE* при изучении стратегии замены ИФДЭ-5 на риоцигуат** в сравнении с продолжением ИФДЭ-5 у больных ЛАГ промежуточного риска показано достижение клинического улучшения (первичная

конечная точка с достижением как минимум двух из трех параметров: прирост дистанции в ТБМХ $\geq 10\%$ / ≥ 30 м, достижение I/II ФК и снижение NT-proBNP $\geq 30\%$ по сравнению с исходным (при отсутствии клинического ухудшения) у 41% пациентов в группе риоцигуат**а по сравнению с 20% в группе ИФДЭ-5 [204].

У пациентов с ЛАГ, сохраняющих высокий риск на фоне тройной терапии, включающей ИФДЭ-5 или риоцигуат**, АЭР и селексипаг**, целесообразно рассмотреть возможность замены селексипага** на ингаляционный илопрост [12, 16, 335].

ЕОК ПаС (УУР С, УДД 5)

Переключение с одного препарата на другой в рамках одного класса ЛАГ-специфической терапии или на лекарственный препарат другого класса возможно рассмотреть при развитии клинически значимого нежелательного эффекта и невозможности продолжения терапии [12, 15, 335].

РКО ПьС (УУР С, УДД 4)

Комментарий. По данным метаанализа 9 проспективных когортных исследований, включающих 408 больных ЛАГ, замена бозентана** или амбризентана** на мацитентан** улучшила дистанцию в ТШХ, ФК, профиль безопасности без существенного влияния на уровни NT-proBNP, гемодинамику и параметры ЭхоКГ [205, 206]. В связи с отсутствием многоцентровых РКИ по изучению влияния переключения АЭР (см. Список сокращений) на клиническое течение ЛАГ целесообразна замена только при развитии нежелательных эффектов препарата или неблагоприятных межлекарственных взаимодействиях.

3.3. Хирургическое лечение

3.3.1. Предсердная септостомия

Рекомендуется рассмотреть возможность предсердной септостомии пациентам с ЛГ IIIV ФК (ВОЗ), частыми синкопе и/или рефрактерной к максимальной ЛАГ-специфической терапии правожелудочковой сердечной недостаточностью, а также при недоступности ЛАГ-специфической терапии [12, 207-211].

РКО ПаС (УУР В, УДД 2)

Комментарий. Общий принцип предсердной септостомии - создание и длительное сохранение межпредсердного сообщения с такой величиной вено-артериального сброса, которая обеспечивала бы декомпрессию правых отделов сердца (с уменьшением клинических проявлений правожелудочковой недостаточности) и при этом увеличивала преднагрузку левых (с увеличением сердечного выброса и доставки к тканям кислорода)