

ISSN 1607-419X  
ISSN 2411-8524 (Online)  
УДК 616.12-008.331.1



## Особенности лечения, госпитализаций и трудоспособности впервые диагностированных пациентов с легочной артериальной гипертензией до и после верификации диагноза

В. Д. Закиев<sup>1</sup>, Т. В. Мартынюк<sup>2, 3</sup>,  
Ю. В. Котовская<sup>1</sup>, Д. А. Петренко<sup>4</sup>,  
А. А. Ведерников<sup>5</sup>, С. В. Коркач-Романов<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Обособленное структурное подразделение  
«Российский геронтологический научно-клинический  
центр» Федерального государственного автономного  
образовательного учреждения высшего образования  
«Российский национальный исследовательский  
медицинский университет имени Н. И. Пирогова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
Москва, Россия

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Национальный медицинский исследовательский центр  
кардиологии имени академика Е. И. Чазова» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

<sup>3</sup> Федеральное государственное автономное  
образовательное учреждение высшего образования  
«Российский национальный исследовательский  
медицинский университет имени Н. И. Пирогова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
Москва, Россия

<sup>4</sup> Федеральное государственное бюджетное научное  
учреждение «Российский научный центр хирургии  
имени академика Б. В. Петровского» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

<sup>5</sup> Федеральное государственное автономное образовательное  
учреждение высшего образования «Первый Московский  
государственный медицинский университет  
имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения  
Российской Федерации, Москва, Россия

<sup>6</sup> Общество с ограниченной ответственностью «ЛАБМГМУ»,  
Москва, Россия

### Контактная информация:

Закиев Вадим Дмитриевич,  
ОСП «Российский геронтологический  
научно-клинический центр» ФГАОУ  
ВО «Российский национальный исследова-  
тельский медицинский универ-  
ситет им. Н. И. Пирогова» Минздрава  
России, ул. 1-я Леонова, д. 16, Москва,  
Россия, 129226.  
E-mail: zakiev739@gmail.com

*Статья поступила в редакцию  
22.01.24 и принята к печати 29.02.24.*

### Резюме

**Целью данного исследования** была оценка особенностей лечения, госпитализаций и трудоспособности, а также демографическая и клиническая характеристика пациентов с впервые диагностированной ЛАГ как до, так и после верификации диагноза в условиях реальной клинической практики в России. **Материалы и методы.** Было выполнено продольное проспективное наблюдательное исследование с ретроспективной частью. В исследование включались взрослые пациенты после верификации диагноза

ЛАГ с помощью катетеризации правых отделов сердца. Данные собирались на основе опроса пациентов и медицинской документации в момент включения в исследование и каждые 3 месяца. До включения в исследование данные собирались ретроспективно. Общий период наблюдения каждого пациента составил 12 месяцев до верификации диагноза и 12 месяцев после нее. **Результаты.** В исследование было включено 33 пациента с впервые диагностированной ЛАГ. Большинство пациентов имели II (45,5%) или III (36,4%) функциональный класс по классификации Всемирной организации здравоохранения. В период наблюдения 2 пациента умерло по причине прогрессирования ЛАГ, 1 пациент — из-за осложнений COVID-19, еще с одним пациентом был потерян контакт. До верификации диагноза ЛАГ 12,1% пациентов не работали вследствие симптомов ЛАГ, после верификации диагноза доля неработающих пациентов увеличилась. Наиболее назначаемыми лекарствами до верификации ЛАГ были диуретики и антагонисты минералокортикоидных рецепторов, 9% пациентов принимали силденафил. Большинство пациентов (64%) принимали монотерапию в качестве стартовой ЛАГ-специфической терапии, однако 34% пациентов столкнулись с эскалацией терапии в течение 12 месяцев после верификации диагноза. В течение 12 месяцев после верификации ЛАГ и назначения специфической терапии отмечается уменьшение количества госпитализаций ( $p < 0,05$ ). **Заключение.** В настоящем исследовании было продемонстрировано снижение количества госпитализаций после верификации ЛАГ и назначения специфической терапии, что подтверждает эффективность различных схем специфической терапии ЛАГ в реальной клинической практике в России. Кроме этого, в исследовании был выявлен ряд проблем, связанных с ЛАГ (преобладание стартовой монотерапии, низкий охват вакцинацией, проблемы с лекарственным обеспечением и другое), решение которых позволит улучшить результаты лечения.

**Ключевые слова:** легочная артериальная гипертензия, трудоспособность, госпитализации, схемы лечения, ЛАГ-специфическая терапия

*Для цитирования:* Закиев В. Д., Мартынюк Т. В., Котовская Ю. В., Петренко Д. А., Ведерников А. А., Коркач-Романов С. В. Особенности лечения, госпитализаций и трудоспособности впервые диагностированных пациентов с легочной артериальной гипертензией до и после верификации диагноза. *Артериальная гипертензия.* 2024;30(3):258–271. doi:10.18705/1607-419X-2024-2404. EDN: OCPCGL

---



---

## Features of treatment, hospitalization and working ability of newly diagnosed patients with pulmonary arterial hypertension before and after diagnosis verification

V. D. Zakiev<sup>1</sup>, T. V. Martynyuk<sup>2, 3</sup>,  
Y. V. Kotovskaya<sup>1</sup>, D. A. Petrenko<sup>4</sup>,  
A. A. Vedernikov<sup>5</sup>, S. V. Korkach-Romanov<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Russian Gerontological Research and Clinical Center, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Chazov National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia

<sup>3</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

<sup>4</sup> Petrovsky Russian Scientific Center for Surgery, Moscow, Russia

<sup>5</sup> Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

<sup>6</sup> LABMGMU LLC, Moscow, Russia

**Corresponding author:**

Vadim D. Zakiev,  
Russian Gerontological Research  
and Clinical Center, Pirogov Russian  
National Research Medical University,  
16 1st Leonova str., Moscow,  
129226 Russia.  
E-mail: zakiev739@gmail.com

Received 22 January 2024;  
accepted 29 February 2024.

**Abstract**

**Objective.** The aim of the study is to examine treatment patterns, hospitalizations, work disability and describe demographic and clinical characteristics of newly diagnosed patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) before and after diagnosis verification in real clinical practice in Russia. **Design and methods.** Longitudinal prospective observational study with a retrospective part was conducted. Adult patients were included after PAH verification based on right heart catheterization. The data was received via patients interviewing and medical documentation analysis at enrollment and every 3 months. The retrospective design was used to collect information before enrollment. **Results.** Thirty-three patients with newly diagnosed PAH were enrolled in the study. Most patients had II (45,5%) or III (36,4%) WHO functional class. During follow-up period 2 patients died because of PAH complications, 1 patient died due to COVID-19 complications, and 1 patient was lost for follow-up. Before PAH verification 12,1% of all patients did not work due to PAH symptoms while after verification of the diagnosis this proportion doubled. Diuretics and mineralocorticoid-receptor antagonists were the most frequently used drugs before PAH diagnosis confirmation, 9% of patients took sildenafil. Most patients (64%) received monotherapy as initial PAH-specific treatment, in 34% of all patients treatment was escalated within 12 months after PAH verification. The number of hospitalizations significantly decreased after PAH verification and specific therapy prescription ( $p < 0,05$ ). **Conclusions.** This study demonstrated a decrease in the number of hospitalizations after PAH verification, which may confirm the effectiveness of various regimens of PAH-specific therapy in real clinical practice in Russia. In addition, the study identified a number of problems associated with PAH (predominance of initial monotherapy, low vaccination coverage, problems with drug provision, etc.) The solution of these problems may improve the outcomes.

**Key words:** pulmonary arterial hypertension, work disability, hospitalizations, treatment patterns, PAH-specific therapy

*For citation: Zakiev VD, Martynyuk TV, Kotovskaya YV, Petrenko DA, Vedernikov AA, Korkach-Romanov SV. Features of treatment, hospitalization and working ability of newly diagnosed patients with pulmonary arterial hypertension before and after diagnosis verification. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2024;30(3):258–271. doi:10.18705/1607-419X-2024-2404. EDN: OCPCGL*

**Введение**

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) — это редкое неизлечимое заболевание, характеризующееся повышением легочного сосудистого сопротивления и давления в легочной артерии, в конечном итоге приводящее к правожелудочковой сердечной недостаточности и преждевременной смерти пациентов [1]. Заболеваемость и распространенность ЛАГ варьирует от 1,5 до 32 и от 12,4 до 268 случаев на 1 миллион человек соответственно [2]. Катетеризация правых отделов сердца (КПОС) является золотым стандартом диагностики ЛАГ, согласно которой ЛАГ относится к прекапиллярной форме легочной гипертензии. Кроме этого, для диагностики ЛАГ используются и другие методы: анализ крови, электрокардиография, рентгенография и компьютерная томография органов грудной клеткой, вентилиционно-перфузионная сцинтиграфия легких и прочие [1].

Согласно Европейским клиническим рекомендациям по диагностике и лечению легочной гипертензии, главной целью лечения ЛАГ является достижение статуса низкого риска смертности в течение 1 года ( $< 5\%$ ) [1]. Для достижения этой цели пациенты с ЛАГ должны постоянно принимать дорогостоящую ЛАГ-специфическую терапию. В России

по показанию «лечение пациентов с ЛАГ» в настоящее время зарегистрированы силденафил, тадалафил, мацитентан, бозентан, амбризентан, илопрост, риоцигуат, селексилаг [3]. Кроме этого, пациентам с положительной вазореактивной пробой рекомендуются антагонисты кальция. В качестве вспомогательной терапии могут использоваться диуретики, антиагреганты и антикоагулянты, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, ивабрадин и другие лекарственные средства [1].

Симптомы ЛАГ неспецифичны и часто пересекаются с симптомами других заболеваний, таких как бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких или заболевания левых отделов сердца [1, 4]. Неспецифичность симптомов затрудняет диагностику и приводит к значительной временной задержке в верификации диагноза ЛАГ. Согласно регистру NIH, медианное время от появления симптомов до подтверждения диагноза было 24 месяца. Спустя почти 20 лет это время составило 27 месяцев и 33 месяца, согласно данным французского реестра и реестра REVEAL соответственно [5–7]. Кроме того, некоторым пациентам может быть поставлен другой диагноз до верификации ЛАГ. Например, в исследовании DELAY у пациентов было в среднем два альтернативных диагноза до того: диагноз ЛАГ был подтвержден КПОС, при

этом 33 % пациентов получали лечение от бронхиальной астмы [8].

Таким образом, задержка в верификации диагноза ЛАГ приводит к назначению нерациональной терапии и необоснованным госпитализациям пациентов. Это ухудшает прогноз пациентов, увеличивает нагрузку на систему здравоохранения и стоимость лечения. Для повышения качества медицинской помощи, оказываемой пациентам с хроническими заболеваниями, проводятся выборочные обсервационные исследования с целью получения углубленной информации о социально-демографических характеристиках пациентов, оказываемой им медицинской помощи и эффективности фармакотерапии, а также с целью изучения пути пациента от появления симптомов до постановки диагноза и после него. Несмотря на вышесказанное, в России и других странах существует дефицит данных по этим аспектам ЛАГ.

**Цель исследования** — изучить особенности лечения больных ЛАГ, госпитализаций, нетрудоспособности, а также описать демографические и клинические характеристики пациентов с впервые выявленной ЛАГ до и после верификации диагноза и назначения специфического лечения в реальной клинической практике в России.

### Материалы и методы

На базе отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца научно-исследовательского института клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е. И. Чазова» Минздрава России было проведено продольное проспективное наблюдательное исследование с ретроспективной частью (рис. 1). В исследование

включались пациенты старше 18 лет с впервые выявленной ЛАГ, установленной в соответствии с действующими клиническими рекомендациями и полной гемодинамической оценкой с помощью КПОС. Критериями невключения были возраст моложе 18 лет, легочная гипертензия другой установленной этиологии (группа II–V согласно клинической классификации легочной гипертензии), невозможность проведения КПОС для верификации диагноза. Набор пациентов в исследование осуществлялся с августа 2019 года до сентября 2020 года.

Точкой отсчета (0 месяцев, индекс) считалась госпитализация, в рамках которой был подтвержден диагноз ЛАГ с помощью КПОС и была назначена ЛАГ-специфическая терапия. На основе опроса пациентов и данных медицинской документации заполнялась специально разработанная форма для ретроспективной оценки данных о госпитализациях, амбулаторных визитах, лабораторном и инструментальном обследовании, приеме лекарственных средств, нетрудоспособности и другом за 12 месяцев до верификации диагноза с помощью КПОС. Для некоторых включенных пациентов заполнение этой формы осуществлялось в течение госпитализации, когда диагноз ЛАГ был подтвержден КПОС, для остальных — в течение 12 месяцев после верификации ЛАГ. После включения в исследование подобная форма заполнялась каждые 3 месяца до достижения 12 месяцев после верификации диагноза. Таким образом, у части пациентов данные собирались ретроспективно (до включения в исследование), у остальных — проспективно, при этом общий период наблюдения каждого пациента составил 12 месяцев до верификации диагноза и 12 месяцев после него.

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации по правам

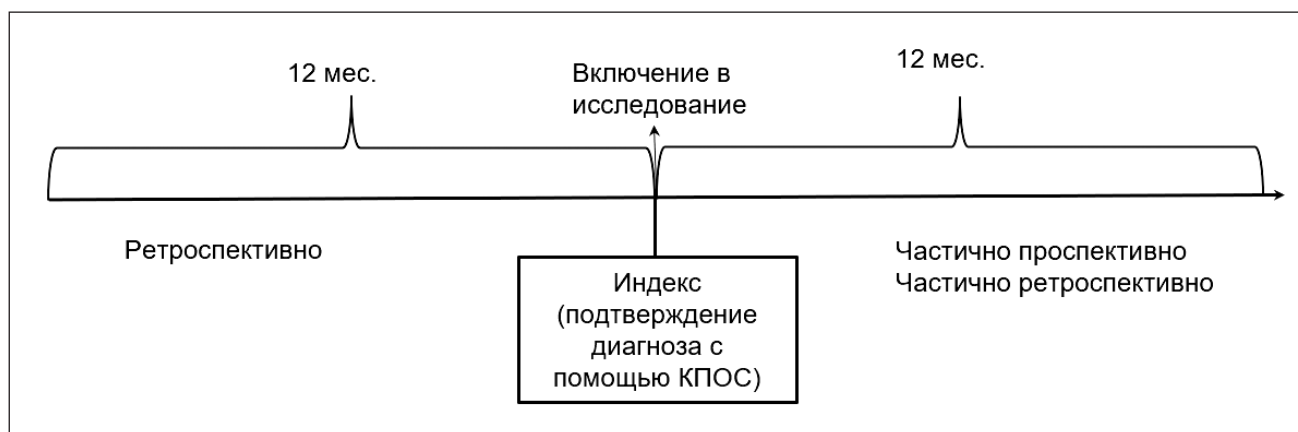


Рисунок 1. Дизайн исследования

Примечание: КПОС — катетеризация правых отделов сердца.

человека. Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е. И. Чазова» Минздрава России (протокол номер 248). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных.

Статистическая обработка данных осуществлялась в программе Statistica 13.0 (StatSoft, США). Количественные данные описывались медианой, минимальным и максимальным значением; качественные, порядковые и номинальные данные — абсолютной и относительной частотой. Все параметры не подчинялись закону нормального распределения. В исследовании использовались непараметрические критерии ввиду малочисленности исследуемых групп — критерий Вилкоксона для связанных выборок и критерий Манна–Уитни для несвязанных выборок. Для сравнения качественных, порядковых и номинальных данных был использован критерий Хи-квадрат, при его неприменимости (в связи с небольшим количеством наблюдений в ячейках) — точный критерий Фишера.

## Результаты

### *Демографические и клинические характеристики пациентов*

Всего в исследование было включено 33 пациента с впервые верифицированным диагнозом ЛАГ согласно критериям включения (общая группа), из которых 14 пациентов было включено в исследование в момент верификации диагноза (группа 1), остальные были включены в течение 12 месяцев после верификации диагноза (группа 2). Кроме этого, все пациенты были разделены на группы по функциональному классу (ФК) по классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) на момент верификации диагноза: более сохранные — с исходным I–II ФК, и более тяжелые — с исходным III–IV ФК.

Медиана возраста пациентов составила 40 лет с существенным преобладанием женского пола. Идиопатическая ЛАГ была наиболее распространенной формой заболевания во всех группах. На момент верификации диагноза у большинства пациентов был II или III ФК по классификации ВОЗ. Базовые характеристики пациентов представлены в таблице 1. Между группами 1 и 2, а также группами по ФК статистически значимых различий в демографических показателях не выявлено ( $p > 0,05$ , точный критерий Фишера, критерий Манна–Уитни).

В период наблюдения умерло 3 пациента, из которых 2 пациента умерло вследствие прогрессирования ЛАГ (1 пациент с идиопатической ЛАГ

и 1 пациент с ЛАГ, ассоциированной с портальной гипертензией), 1 пациент с идиопатической ЛАГ — вследствие осложнений COVID-19 (табл. 2). Кроме этого, 1 пациент не выходил на связь в период наблюдения. Таким образом, общая летальность за 12 месяцев с момента верификации диагноза составила 9% ( $N = 3$ ). Все умершие пациенты имели исходно IV ФК по классификации ВОЗ, все пациенты в группе I–II ФК остались живы в течение 12 месяцев после верификации диагноза (1 пациент не выходил на связь), однако различие между группами по ФК статистически не значимо ( $p > 0,05$ , точный критерий Фишера). Статистически значимых различий между группой 1 и группой 2 также не было ( $p > 0,05$ , точный критерий Фишера).

В связи с отсутствием статистически значимых различий между группами 1 и 2 в демографических показателях, структуре диагноза ЛАГ, а также летальности и выживаемости эти выборки были объединены. В дальнейшем в статье представлены объединенные данные.

### *Трудоспособность*

В таблице 3 представлены данные трудоспособности пациентов с ЛАГ. 15 (45,5%) пациентов не работали до верификации диагноза, но только 4 (12,1%) из них не работали из-за симптомов ЛАГ (все относились к подгруппе с исходным III–IV ФК). После верификации диагноза доля работающих пациентов уменьшилась до 33,3% ( $N = 11$ ), что в первую очередь связано с двукратным снижением количества работающих пациентов в подгруппе с исходным III–IV ФК, при этом один из работающих ранее пациентов умер в период наблюдения из-за прогрессирования ЛАГ. ЛАГ являлась причиной временной нетрудоспособности хотя бы один раз за 12 месяцев до верификации диагноза у 31 (94,4%) пациента, после верификации диагноза — у 21 (63,6%) пациента. Медиана [Min; Max] длительности временной нетрудоспособности составила 55 [0; 214] и 21 [0; 81] день до и после верификации диагноза соответственно.

### *Госпитализации, связанные с ЛАГ*

В течение 12 месяцев до верификации ЛАГ пациентам требовалось несколько госпитализаций для подтверждения диагноза ЛАГ с помощью КПОС и назначения ЛАГ-специфической терапии, медиана числа госпитализаций [Min, Max] была 2 [1; 5]. После верификации диагноза количество госпитализаций уменьшилось ( $p < 0,05$ ), медиана [Min, Max] составила 1 [0; 3]. Различий по количеству госпитализаций в группах по исходному ФК не наблюдалось как до, так и после верификации диа-

Таблица 1

## ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ НА МОМЕНТ ВЕРИФИКАЦИИ ДИАГНОЗА

Показатель	Все пациенты (N = 33)	Группа 1 (N = 14)	Группа 2 (N = 19)	Подгруппа с исходным I–II ФК (N = 14)	Подгруппа с исходным III–IV ФК (N = 19)
Пол					
Женский, n	28 (84,8%)	13 (92,9%)	15 (78,9%)	10 (71,4%)	18 (94,7%)
Мужской, n	5 (15,2%)	1 (7,1%)	4 (21,1%)	4 (28,6%)	1 (5,3%)
Возраст					
Медиана, годы	40	37	42	35,5	52
Min, годы	21,00	21,00	22,00	21,00	22,00
Max, годы	72,00	72,00	69,00	68,00	72,00
Этиология ЛАГ					
Ассоциированная с ВИЧ, n	1 (3,0%)	0 (0,0%)	1 (5,3%)	0 (0,0%)	1 (5,3%)
Ассоциированная с портальной гипертензией, n	3 (9,1%)	1 (7,1%)	2 (10,5%)	2 (14,3%)	1 (5,3%)
Ассоциированная с системной склеродермией, n	2 (6,1%)	0 (0,0%)	2 (10,5%)	1 (7,1%)	1 (5,3%)
Идиопатическая, n	27 (81,8%)	13 (92,9%)	14 (73,7%)	11 (78,6%)	16 (84,2%)
ФК по классификации ВОЗ					
I, n	1 (3,0%)	0 (0,0%)	1 (5,3%)	1 (7,1%)	N/A
II, n	13 (39,4%)	5 (35,7%)	8 (42,1%)	13 (92,9%)	N/A
III, n	15 (45,5%)	6 (42,9%)	9 (47,4%)	N/A	15 (78,9%)
IV, n	4 (12,1%)	3 (21,4%)	1 (5,3%)	N/A	4 (21,1%)

**Примечание:** Группа 1 — пациенты были включены в исследование в момент верификации диагноза; Группа 2 — пациенты были включены в течение 12 месяцев после верификации диагноза; ФК — функциональный класс; ЛАГ — легочная артериальная гипертензия; ВИЧ — вирус иммунодефицита человека; ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения. Данные представлены в N (%), кроме возраста, который представлен как медиана. Между группами 1 и 2, а также подгруппами по функциональному классу нет статистически значимых различий ( $p > 0,05$ ); N/A, not applicable — не применимо.

гноза ЛАГ ( $p > 0,05$ ). До верификации диагноза отмечается большая общая продолжительность госпитализаций (медиана [Min, Max] общего количества дней госпитализацией — 24 [5; 58]), при этом различий в подгруппах по ФК не было ( $p > 0,05$ ). После постановки диагноза отмечается снижение общего количества дней госпитализаций в более чем 2,5 раза, однако различия до и после верификации диагноза статистически незначимы ( $p > 0,05$ ). Однако медиана [Min, Max] средней продолжительности госпитализации составила 11 [5; 29] дней до верификации и значимо уменьшалась после верификации диагноза (медиана [Min, Max] 9 [0; 42] дней,  $p < 0,05$ ). Значимых различий в группах по ФК как до, так и после постановки диагноза ЛАГ не наблюдалось.

*Анализ терапии*

На рисунке 2 представлена терапия, принимаемая пациентами за 12 месяцев до верификации диагноза и в течение 12 месяцев. Учитывался сам факт приема терапии без учета продолжительности, отмены и замены препарата. Наиболее назначаемыми препаратами до верификации диагноза были диуретики и антагонисты минералокортикоидных рецепторов, которые назначались 13 (39,4%) и 12 (36,4%) пациентам соответственно. После постановки диагноза частота назначения этих препаратов увеличилась до 57,6% (N = 19) для диуретиков и более 72,7% (N = 24) для антагонистов минералокортикоидных рецепторов. После постановки диагноза также существенно увеличилась частота назначений варфарина и антиагрегантов. Прямые ораль-

## ВЫЖИВАЕМОСТЬ И ЛЕТАЛЬНОСТЬ ПАЦИЕНТОВ В ПЕРИОД НАБЛЮДЕНИЯ

Показатель	Все пациенты (N = 33)	Группа 1 (N = 14)	Группа 2 (N = 19)	Подгруппа с исходным I–II ФК (N = 14)	Подгруппа с исходным III–IV ФК (N = 19)
Выжившие в период наблюдения, n	29 (88%)	11 (79%)	18 (95%)	13 (93%)	16 (84%)
Умершие по причине ЛАГ, n	2 (6%)	2 (14%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (11%)
Умершие по причине COVID-19, n	1 (3%)	0 (0%)	1 (5%)	0 (0%)	1 (5%)
Контакт потеряян, n	1 (3%)	1 (7%)	0 (0%)	1 (7%)	0 (0%)

**Примечание:** Группа 1 — пациенты были включены в исследование в момент верификации диагноза; Группа 2 — пациенты были включены в течение 12 месяцев после верификации диагноза; ФК — функциональный класс; ЛАГ — легочная артериальная гипертензия. Данные представлены в виде N (%). Между группами 1 и 2, а также подгруппами по функциональному классу нет статистически значимых различий ( $p > 0,05$ ).

## ТРУДОСПОСОБНОСТЬ ПАЦИЕНТОВ С ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ДО И ПОСЛЕ ВЕРИФИКАЦИИ ДИАГНОЗА

Род деятельности	До верификации диагноза			После верификации диагноза		
	Все пациенты (N = 33)	Подгруппа с исходным I–II ФК (N = 14)	Подгруппа с исходным III–IV ФК (N = 19)	Все пациенты (N = 33)	Подгруппа с исходным I–II ФК (N = 14)	Подгруппа с исходным III–IV ФК (N = 19)
Работающие, n	18 (54,5%)	8 (57,1%)	10 (52,6%)	11 (33,3%)	6 (42,9%)	5 (26,3%)
Не работающие по причине ЛАГ, n	4 (12,1%)	0 (0%)	4 (21,1%)	8 (24,2%)	1 (7,1%)	7 (36,8%)
Не работающие по другим причинам, n	11 (33,3%)	6 (42,9%)	5 (26,3%)	10 (30,3%)	6 (42,9%)	4 (21,1%)
Умершие, n	–	–	–	3 (9,1%)	0 (0%)	3 (15,8%)
Контакт потеряян, n	–	–	–	1 (3%)	1 (7,1%)	0 (0%)

**Примечание:** ФК — функциональный класс; ЛАГ — легочная артериальная гипертензия. Данные представлены в виде N (%).

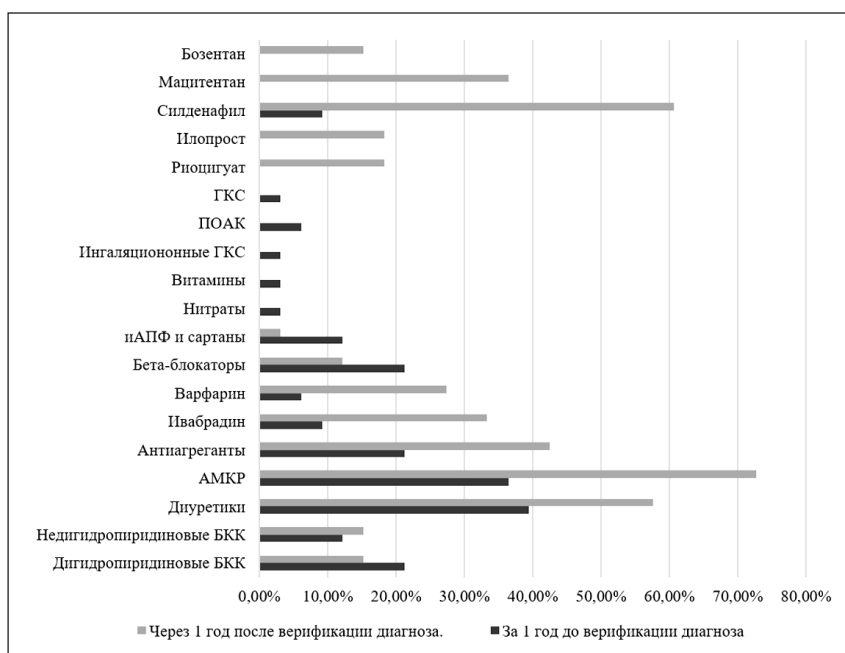
ные антикоагулянты использовались у небольшого количества пациентов до верификации диагноза, однако после постановки диагноза ЛАГ были отменены или заменены на варфарин. Кроме этого, после верификации ЛАГ отмечалось существенное увеличение частоты назначения ивабрадина с целью уменьшения частоты сердечных сокращений, при этом частота назначения бета-блокаторов уменьшилась. Небольшое количество пациентов (9,1%) принимали силденафил до верификации диагноза с помощью КПОС.

Отдельно стоит отметить проблему вакцинации. Несмотря на то, что при выписке из экспертного центра всем госпитализированным пациентам реко-

мендуется вакцинация от гриппа и пневмококковой инфекции, только 4 (12,1%) пациента были вакцинированы от гриппа и 2 (6,1%) — от пневмококка в течение 12 месяцев после верификации диагноза.

*Анализ ЛАГ-специфической терапии*

В таблице 4 показана стартовая ЛАГ-специфическая терапия. Большинство пациентов (64%) принимали в качестве стартовой терапии монотерапию, при этом прослеживалась четкая связь с ФК: все пациенты в группе исходного I–II ФК принимали ЛАГ-специфическую монотерапию в качестве стартовой, за исключением одного пациента, который принимал комбинированную терапию антаго-



**Рисунок 2. Частота принимаемой пациентами терапии для лечения легочной артериальной гипертензии и/или ее проявлений за год до верификации диагноза и через 1 год после верификации диагноза (без учета изменения и отмены препаратов)**

**Примечание:** ГКС — глюкокортикостероиды; ПОАК — прямые оральные антикоагулянты; иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов; БКК — блокаторы кальциевых каналов.

нистом кальция и силденафилом, тогда как более 8 (42%) пациентов группы исходного высокого ФК имели двойную терапию в качестве стартовой. Различие по стартовой терапии между группами по ФК было статистически значимым ( $p < 0,05$ , критерий Хи-квадрат). Помимо этого, 4 пациента имели положительную фармакологическую пробу, все они относились к группе исходного I–II ФК, различие между группами также было статистически значимым ( $p < 0,05$ , точный критерий Фишера). Среди пациентов с положительной фармакологической пробой 3 пациента получали терапию только антагонистами кальция и 1 пациент — комбинацию антагониста кальция и силденафила.

Согласно таблице 5, 11 (34%) пациентов изменили патогенетическую терапию в течение 12 месяцев после верификации диагноза. В подгруппе I–II ФК только у 4 пациентов (31%) была изменена патогенетическая терапия. В основном все изменения в этой подгруппе касались монотерапии силденафилом: у 1 пациента силденафил был заменен на риоцигуат, у 2 пациентов к терапии силденафилом был добавлен мацитентан. Помимо этого, у одного пациента к терапии мацитентаном был добавлен силденафил. Таким образом, 3 пациента (23%) стали получать двойную терапию вместо монотерапии. В подгруппе III–IV ФК 7 пациентов (37%) поменяли терапию, у одного пациента силденафил

был заменен на мацитентан, у 4 больных произошла эскалация монотерапии до двойной, и еще у двоих пациентов — с двойной терапии до тройной. Таким образом, в подгруппе высокого III–IV ФК через 12 месяцев после верификации диагноза двойную терапию стали получать 10 (53%) пациентов, тройную терапию — 2 (10,5%) пациента. В общей группе это соотношение составило 40,6% ( $N = 13$ ) и 6,3% ( $N = 2$ ) соответственно (рис. 3). Из этого можно сделать вывод, что существует тенденция к эскалации терапии в течение 12 месяцев после верификации диагноза, однако следует отметить, что изменение терапии не зависело от исходного ФК, статистически значимых различий между подгруппами по ФК не было ( $p > 0,05$ , точный критерий Фишера).

С полной отменой терапии или снижением дозы препаратов вследствие трудностей с лекарственным обеспечением столкнулись 20 (62,5%) пациентов, из которых в подгруппе I–II ФК — 9 (69,2%) пациентов, в подгруппе III–IV ФК — 11 (57,9%) пациентов. Медианное время, в течение которого пациенты не получали патогенетическую терапию в полном объеме, в общей группе составило 55 дней в год [Min — 0; Max — 365], в группе I–II ФК — 45 дней [Min — 0; Max — 279], в группе III–IV ФК — 90 дней [Min — 0; Max — 365].



## СТАРТОВАЯ ЛАГ-СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Терапия Препарат / n (%)		Все пациенты (N = 33)	Подгруппа с исходным I-II ФК (N = 14)	Подгруппа с исходным III-IV ФК (N = 19)
Монотерапия*	Всего	21 (64%)	10 (71%)	11 (58%)
	Риоцигуат	4 (12%)	2 (14%)	2 (10,5%)
	Силденафил	7 (21%)	4 (29%)	3 (16%)
	Мацитентан	7 (21%)	4 (29%)	3 (16%)
	Илопрост	1 (3%)	0 (0%)	1 (5%)
	Бозентан	2 (6%)	0 (0%)	2 (10,5%)
Двойная терапия*	Всего	8 (24%)	0 (0%)	8 (42%)
	Силденафил + мацитентан	3 (9%)	0 (0%)	3 (16%)
	Силденафил + илопрост	3 (9%)	0 (0%)	3 (16%)
	Бозентан + илопрост	1 (3%)	0 (0%)	1 (5%)
	Риоцигуат + илопрост	1 (3%)	0 (0%)	1 (5%)
Тройная терапия	Всего	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Антагонист кальция*	Всего	3 (9%)	3 (21%)	0 (0%)
Антагонист кальция + силденафил	Всего	1 (3%)	1 (7%)	0 (0%)
Всего пациентов		33 (100%)	14 (100%)	19 (100%)

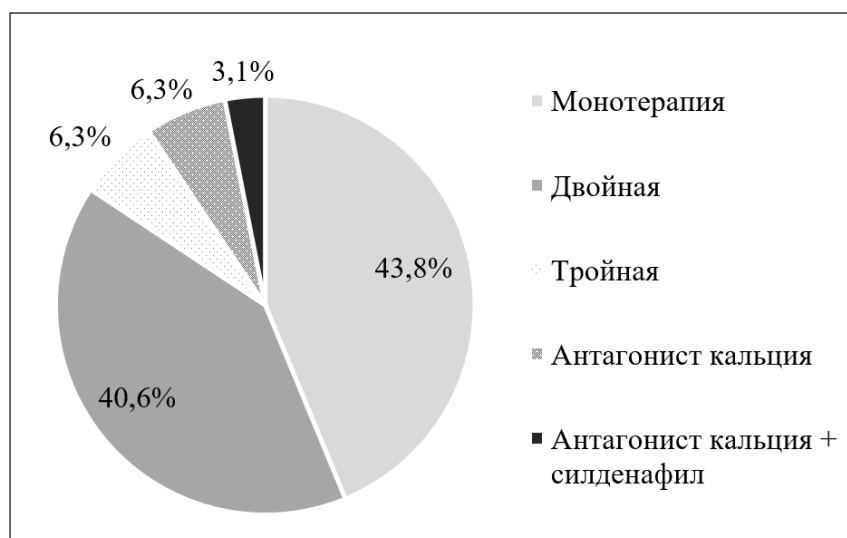
**Примечание:** ФК — функциональный класс; \* — значимое различие между группами по функциональному классу ( $p < 0,05$ ). Данные представлены в виде N (%).

Таблица 5

## ИЗМЕНЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В ТЕЧЕНИЕ 12 МЕСЯЦЕВ ПОСЛЕ ВЕРИФИКАЦИИ ДИАГНОЗА

Терапия		Все пациенты (N = 33)	Подгруппа с исходным I-II ФК (N = 14)	Подгруппа с исходным III-IV ФК (N = 19)
Исходная	Изменение терапии			
Силденафил	Мацитентан	2	1	1
Силденафил	Силденафил + мацитентан	3	2	1
Мацитентан	Силденафил + мацитентан	1	1	0
Мацитентан	Риоцигуат + мацитентан	1	0	1
Бозентан	Бозентан + селексипаг	1	0	1
Бозентан	Силденафил + мацитентан	1	0	1
Бозентан + илопрост	Бозентан + илопрост + силденафил	1	0	1
Риоцигуат + илопрост	Бозентан + илопрост + риоцигуат	1	0	1
Всего поменяли		11 (34%)	4 (31%)	7 (37%)
Терапия не изменилась		21 (66%)	9 (69%)	12 (63%)
Всего пациентов		32 (100%)	13 (100%)	19 (100%)

**Примечание:** ФК — функциональный класс; ЛАГ — легочная артериальная гипертензия. Данные представлены в виде N (%). Между группами 1 и 2, а также подгруппами по функциональному классу нет статистически значимых различий ( $p > 0,05$ ).



**Рисунок 3. Структура ЛАГ-специфической терапии через 12 месяцев после верификации легочной артериальной гипертензии**

### Обсуждение

Идиопатическая ЛАГ — наиболее распространенная форма ЛАГ в России. Преобладание идиопатической ЛАГ было показано также в различных регистрах, в том числе в Российском национальном регистре, при этом доля идиопатической легочной гипертензии колебалась от 39,2% во французском регистре до 93% в чешском регистре [6, 9–12]. В настоящее исследование в основном были включены пациенты среднего возраста (медиана — 40 лет с большей долей женщин (84,8%)). Преобладание женского пола также согласуется с данными регистров [6, 9–12], однако средний возраст больных был несколько меньше возраста пациентов, включенных в регистр REVEAL, французский, британский и чешский регистры [6, 9–11], но был схож с возрастом пациентов, включенных в Российский регистр [12]. В настоящем исследовании наблюдалась связь между смертностью и исходным ФК. Хотя разница между подгруппами по исходному ФК была незначимой ( $p > 0,05$ ), все умершие пациенты независимо от причины смерти относились к подгруппе исходного III–IV ФК по классификации ВОЗ. Отсутствие статистической значимости, вероятно, связано с мощностью выборки. Следует отметить, что, по данным литературы, III–IV ФК ассоциирован с повышенным риском смерти или трансплантации [13–16].

Однако настоящее исследование выявило ряд проблем в лечении ЛАГ в России. Прежде всего, большинство пациентов в исследуемой когорте получали стартовую монотерапию, даже в более тяжелой подгруппе пациентов, при этом у 34% пациентов (в основном в подгруппе III–IV ФК ВОЗ) отмечалась эскалация терапии в течение 12 месяцев

после верификации диагноза. Подобный тренд отмечается и в европейских странах. Например, в регистре COMPERA доля комбинированной стартовой ЛАГ-специфической терапии составляла 10% в 2010 году и 25% в 2019 году, при этом в течение года после верификации диагноза доля комбинированной терапии увеличивалась до 27,7% и 46,3% в 2010 и 2019 году соответственно [17]. На момент выполнения настоящего исследования была актуальна предыдущая версия Европейских клинических рекомендаций по диагностике и лечению легочной гипертензии, согласно которым было возможно постепенное усиление терапии, хотя допускалось назначение стартовой комбинированной терапии при необходимости [18]. Однако, согласно последней версии этих клинических рекомендаций от 2022 года, у пациентов с низким или умеренным риском рекомендуется использовать стартовую комбинированную терапию антагонистом рецептора эндотелина и ингибитором фосфодиэстеразы-5 [1]. Данная рекомендация основана на результатах исследования AMBITION, которое продемонстрировало превосходство стартовой комбинированной терапии амбризентаном и тадалафилом над терапией этими лекарствами по отдельности [19, 20]. Основываясь на полученных данных, использование стартовой комбинированной терапии могло бы улучшить прогноз изучаемой когорты пациентов.

Второй важной проблемой, продемонстрированной в нашем исследовании, является полная отмена ЛАГ-специфической терапии и/или уменьшение дозы лекарственного препарата, с чем столкнулось большинство пациентов. Медианное время, когда пациенты не получали ЛАГ-специфическую терапию, составило 55 дней, при этом некоторые паци-

енты не получали лечение в течение всего периода наблюдения. Пациенты в подгруппе III–IV ФК чаще сталкивались с полным прекращением терапии по сравнению с пациентами в подгруппе I–II ФК. Это может быть обусловлено тем, что пациентам в подгруппе III–IV ФК чаще назначали двойную или тройную стартовую терапию, что ассоциировано со значительным увеличением ее стоимости. В целом главной причиной прекращения лечения и снижения дозы ЛАГ-специфических препаратов в России являются экономические аспекты: медицинские годовые затраты на ЛАГ-специфическую терапию составляют 824 507 рублей (~ 11200 USD) [21], при этом средняя годовая заработная плата в 2021–686 928 рублей (~ 9300 USD) [22]. Таким образом, стоимость терапии делает почти невозможным самостоятельное приобретение ЛАГ-специфических препаратов пациентами, при этом, согласно действующему законодательству, только пациенты с идиопатической ЛАГ или инвалидностью могут получить специфическое лечение за счет субъекта Российской Федерации [23]. В то же время многие пациенты, имеющие право на лекарственное обеспечение за счет государства, не могут его получить из-за большой нехватки ресурсов в региональных бюджетах. Решение этой проблемы может быть связано с использованием средств федерального бюджета, а также более дешевых альтернатив и дженериков. Однако аналогичная ситуация наблюдается и в других странах. Например, в США почти 30% пациентов с ЛАГ упомянули, что изменили схему лечения или пропускали прием ЛАГ-специфической терапии, чтобы уменьшить финансовое бремя [24].

Несмотря на упомянутые выше проблемы, исследование показало положительное влияние лечения на количество и среднюю продолжительность госпитализаций по поводу ЛАГ в реальной клинической практике в России. Всем пациентам с ЛАГ требовалась как минимум одна госпитализация по поводу ЛАГ в течение 12 месяцев до верификации диагноза, в период наблюдения отмечалось значимое снижение количества госпитализаций после верификации ЛАГ ( $p < 0,05$ ). Эффективность ЛАГ-специфической терапии в снижении риска госпитализаций была показана в различных рандомизированных клинических исследованиях. Например, в исследовании SERAPHIN мацитентан в дозе 10 мг по сравнению с плацебо снижал риск госпитализаций, связанных с ЛАГ, и их продолжительность на 51,6% ( $p < 0,0001$ ) и 52,3% ( $p = 0,0003$ ) соответственно [25]. Положительное влияние сидденафила на продолжительность госпитализаций было показано у пациентов с ЛАГ, ассоциированной с заболе-

ваниями соединительной ткани [26]. В исследовании GRIPHON селексипаг по сравнению с плацебо уменьшал частоту наступления первичной и вторичных конечных точек, содержащих в своем составе госпитализации из-за ухудшения течения ЛАГ [27]. Кроме этого, использование исходной двойной терапии в исследовании AMBITION также было связано с уменьшением риска госпитализаций [28].

ЛАГ — это не только медицинская и экономическая проблема, но и социальная. Трудоспособность является одним из важных факторов, влияющих на качество жизни пациентов и их социальную адаптацию [29]. Согласно данным нашего исследования, до верификации диагноза только 12,1% пациентов не работали из-за симптомов, связанных с ЛАГ. После подтверждения диагноза эта доля увеличилась вдвое, в первую очередь за счет пациентов в подгруппе III–IV ФК. С другой стороны, после постановки диагноза отмечалось уменьшение на треть количества временно нетрудоспособных пациентов, но при этом отмечалось увеличение продолжительности временной нетрудоспособности. Увеличение количества неработающих больных и уменьшение количества дней временной нетрудоспособности среди работающих пациентов после верификации диагноза объясняется тем, что пациенты, длительное время бывшие нетрудоспособными, после подтверждения диагноза полностью прекращали работать. Подобный тренд также отмечается в различных странах. Например, в Германии среди 212 пациентов с идиопатической ЛАГ только 48% работали на момент верификации диагноза, через 6 лет после постановки диагноза эта доля уменьшилась до 29% [29]. В США 53% пациентов с ЛАГ перестали работать после постановки диагноза, 35% работают сокращенное количество времени [24].

Отдельно следует отметить проблему вакцинации пациентов с ЛАГ в России. Вакцинация от гриппа и пневмококка обычно рекомендуется всем пациентам с ЛАГ при выписке из стационара. Несмотря на это, только 12,1% пациентов были вакцинированы от этих инфекций в течение 12 месяцев после верификации диагноза. Так как протокол исследования разрабатывался до пандемии COVID-19, вопрос о вакцинации против SARS-CoV-2 не был включен в опросник, таким образом, данные о вакцинации против коронавирусной инфекции в нашем исследовании получены не были. Хотя отдельных рандомизированных клинических исследований не проводилось, вакцинация против гриппа, *Streptococcus pneumoniae* и SARS-CoV-2 рекомендуется всем пациентам с ЛАГ [1]. Как известно, пневмония ухудшает течение ЛАГ. Согласно регистру NIH, пневмония привела к летальному исходу

7% пациентов с ЛАГ [5], что делает вакцинацию важным составляющим лечения ЛАГ.

Ограничения исследования связаны с небольшим количеством наблюдений из-за редкости заболевания, а также его дизайном, не исключающим возможность систематической ошибки и возможность получения неполных или неточных данных.

### Заключение

ЛАГ — это редкое прогрессирующее заболевание с большой временной задержкой в подтверждении диагноза. Настоящее исследование продемонстрировало снижение количества и продолжительности госпитализаций после верификации диагноза ЛАГ и назначения ЛАГ-специфической терапии, что может служить подтверждением эффективности различных режимов ЛАГ-специфической терапии в условиях реальной клинической практики в России. Большинство пациентов получали монотерапию в качестве стартовой терапии, однако назначение комбинированной стартовой терапии может привести к дальнейшему улучшению исходов у таких пациентов.

С другой стороны, исследование показало несколько проблем в России. Во-первых, большинство пациентов испытывают трудности в лекарственном обеспечении и вынуждены прекращать или уменьшать дозы специфической терапии из-за финансовых проблем. Во-вторых, в России отмечается низкое покрытие вакцинацией пациентов с ЛАГ. Помимо этого, ЛАГ — это важная социальная проблема: несмотря на то, что ЛАГ в основном поражает пациентов среднего возраста, только треть пациентов работают.

Таким образом, результаты нашего исследования позволяют предположить, что оптимизация режимов лечения больных ЛАГ, доступность ЛАГ-специфической терапии, вакцинация смогут улучшить прогноз больных и уменьшить нагрузку на здравоохранение за счет дальнейшего снижения количества госпитализаций.

### Конфликт интересов / Conflict of interest

С. В. Коркач-Романов является сотрудником контрактно-исследовательской организации ООО «ЛАБМГМУ». Этот факт не оказал влияния на содержание публикации. Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / S. V. Korkach-Romanov is an employee of the contract research organization LABMGMU LLC. This fact did not influence the content of the publication. The authors declare no conflict of interest.

### Список литературы / References

- Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M et al.; ESC/ERS Scientific Document Group. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J.* 2022;43(38):3618–3731. doi:10.1093/eurheartj/ehac237
- Leber L, Beaudet A, Muller A. Epidemiology of pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: identification of the most accurate estimates from a systematic literature review. *Pulm Circ.* 2021;11(1): 2045894020977300. doi:10.1177/2045894020977300
- Государственный реестр лекарственных средств. Ссылка активна на 11 октября 2023. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> [State Register of Pharmaceutical Products. Accessed October 11, 2023. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>. In Russian]
- Vachiéry JL, Gaine S. Challenges in the diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev.* 2012;21(126):313–320. doi:10.1183/09059180.00005412
- Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med.* 1987;107(2):216–223. doi:10.7326/0003-4819-107-2-216
- Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173(9):1023–1030. doi:10.1164/rccm.200510-1668OC
- Badesch DB, Raskob GE, Elliott CG, Krichman AM, Farber HW, Frost AE et al. Pulmonary arterial hypertension: baseline characteristics from the REVEAL Registry. *Chest.* 2010; 137(2):376–387. doi:10.1378/chest.09-1140
- Strange G, Gabbay E, Kermeen F, Williams T, Carrington M, Stewart S et al. Time from symptoms to definitive diagnosis of idiopathic pulmonary arterial hypertension: the delay study. *Pulm Circ.* 2013;3(1):89–94. doi:10.4103/2045-8932.109919
- Jansa P, Jarkovsky J, Al-Hiti H, Popelova J, Ambroz D, Zatocil T et al. Epidemiology and long-term survival of pulmonary arterial hypertension in the Czech Republic: a retrospective analysis of a nationwide registry. *BMC Pulm Med.* 2014;14:45. doi:10.1186/1471-2466-14-45
- Ling Y, Johnson MK, Kiely DG, Condliffe R, Elliot CA, Gibbs JS et al. Changing demographics, epidemiology, and survival of incident pulmonary arterial hypertension: results from the pulmonary hypertension registry of the United Kingdom and Ireland. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186(8):790–796. doi:10.1164/rccm.201203-0383OC
- McGoon MD, Miller DP. REVEAL a contemporary US pulmonary arterial hypertension registry. *Eur Respir Rev.* 2012; 21(123):8–18. doi:10.1183/09059180.00008211
- Чазова И. Е., Архипова О. А., Мартынюк Т. В. Легочная артериальная гипертензия в России: анализ шестилетнего наблюдения по данным Национального регистра. Терапевтический архив. 2019;91(1):24–31. doi:10.26442/00403660.2019.01.000024 [Chazova IE, Arkhipova OA, Martynyuk TV. Pulmonary arterial hypertension in Russia: six-year observation analysis of the National Registry. *Therapeutic Archive.* 2019;91(1):24–23. doi:10.26442/00403660.2019.01.00002. In Russian].
- Boucly A, Weatherald J, Savale L, Jaïs X, Cottin V, Prevot G et al. Risk assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2017;50(2):1700889. doi:10.1183/13993003.00889-2017
- Weatherald J, Boucly A, Chemla D, Savale L, Peng M, Jevnikar M et al. Prognostic value of follow-up hemodynamic variables after initial management in pulmonary arterial hypertension. *Circulation.* 2018;137(7):693–704. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029254

15. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, Parent F, Garcia G, Hervé P et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(4):780–788. doi:10.1016/s0735-1097(02)02012-0
16. Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, Frantz RP, Foreman AJ, Coffey CS et al. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). *Circulation*. 2010;122(2):164–172. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.898122
17. Hoeper MM, Pausch C, Grünig E, Staehler G, Huscher D, Pittrow D et al. Temporal trends in pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry. *Eur Respir J*. 2022;59(6):2102024. doi:10.1183/13993003.02024-2021
18. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A et al.; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2016;37(1):67–119. doi:10.1093/eurheartj/ehv317
19. Galiè N, Barberá JA, Frost AE, Ghofrani HA, Hoeper MM, McLaughlin VV et al.; AMBITION Investigators. Initial use of Ambrisentan plus Tadalafil in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2015;373(9):834–844. doi:10.1056/NEJMoa1413687
20. Hoeper MM, McLaughlin VV, Barberá JA, Frost AE, Ghofrani HA, Peacock AJ et al. Initial combination therapy with ambrisentan and tadalafil and mortality in patients with pulmonary arterial hypertension: a secondary analysis of the results from the randomised, controlled AMBITION study. *Lancet Respir Med*. 2016;4(11):894–901. doi:10.1016/S2213-2600(16)30307-1
21. Закиев В. Д., Мартынюк Т. В., Ведерников А. А., Петренко Д. А., Коркач-Романов С. В. Социально-экономическое бремя впервые выявленной легочной артериальной гипертензии и влияние ранней инициации патогенетической терапии на затраты по данным реальной клинической практики в России. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2023;(1):99–113. doi:10.17116/medtech20234501199 [Zakiev VD, Martynyuk TV, Vedernikov AA, Petrenko DA, Korkach-Romanov SV. Socio-economic burden of newly diagnosed pulmonary arterial hypertension and early specific treatment initiation impact on the costs in real clinical practice in Russia. *Medical Technologies. Assessment and Choice*. 2023;(1):99–113. doi:10.17116/medtech20234501199. In Russian].
22. Галкин С. С., Бобылев С. Н., Бурлакова Е. А., Ваган И. С., Васильев И. В., Волков И. Н. и др. Российский статистический ежегодник. 2022: Стат. сб./Росстат. Р76 М. 2022. 691 с. ISBN: 978-5-9906962-5-9 [Galkin SS, Bobylev SN, Burlakova EA, Vagan IS, Vasiliev IV, Volkov IN et al. *Russian Statistical Yearbook 2022: Stat. book/Rosstat*. R76 М. 2022. 691 p. In Russian].
23. Постановление Правительства Российской Федерации от 26.04.12 № 403 «О порядке ведения Федерального регистра лиц, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности, и его регионального сегмента»). Ссылка активна на 11.10.23. URL: <https://base.garant.ru/70168888/> [Decree of the Government of the Russian Federation No. 403 of April 26, 2012 “On the procedure for maintaining the Federal register of persons suffering from life-threatening and chronic progressive rare (orphan) diseases leading to a reduction in the life expectancy of citizens or their disability, and its regional segment”].

Accessed October 11, 2023. In Russian. Available at: <https://base.garant.ru/70168888/>

24. Helgeson SA, Menon D, Helmi H, Vadlamudi C, Moss JE, Zeiger TK et al. Psychosocial and financial burden of therapy in USA patients with pulmonary arterial hypertension. *Diseases*. 2020;8(2):22. doi:10.3390/diseases8020022
25. Channick RN, Delcroix M, Ghofrani HA, Hunsche E, Jansa P, Le Brun FO et al. Effect of macitentan on hospitalizations: results from the SERAPHIN trial. *JACC Heart Fail*. 2015;3(1):1–8. doi:10.1016/j.jchf.2014.07.013
26. Yang X, Sanders KN, Mardekian J, Mychaskiw MA, Thomas J 3rd. Associations between sildenafil use and changes in days of hospitalization in a population with pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *Clin Ther*. 2015;37(5):1055–1063. doi:10.1016/j.clinthera.2015.02.025
27. Sitbon O, Channick R, Chin KM, Frey A, Gaine S, Galiè N et al.; GRIPHON Investigators. Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2015;373(26):2522–2533. doi:10.1056/NEJMoa1503184
28. Vachiery JL, Galiè N, Barberá JA, Frost AE, Ghofrani HA, Hoeper MM et al.; AMBITION Study Group. Initial combination therapy with ambrisentan + tadalafil on pulmonary arterial hypertension related hospitalization in the AMBITION trial. *J Heart Lung Transplant*. 2019;38(2):194–202. doi:10.1016/j.healun.2018.11.006
29. Fuge J, Park DH, von Lengerke T, Richter MJ, Gall H, Ghofrani HA et al. Impact of pulmonary arterial hypertension on employment, work productivity, and quality of life — results of a cross-sectional multi-center study. *Front Psychiatry*. 2022;12:781532. doi:10.3389/fpsy.2021.781532

#### Информация об авторах

Закиев Вадим Дмитриевич — младший научный сотрудник лаборатории клинической фармакологии и фармакотерапии ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, ORCID: 0000-0003-4027-3727, e-mail: zakiev739@gmail.com;

Мартынюк Тамила Витальевна — доктор медицинских наук, руководитель отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца Научно-исследовательского института клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е. И. Чазова» Минздрава России, профессор кафедры кардиологии факультета дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-9022-8097, e-mail: trukhiniv@mail.ru;

Котовская Юлия Викторовна — доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова», ORCID: 0000-0002-1628-5093, e-mail: kotovskaya@bk.ru;

Петренко Дарья Андреевна — врач-стажер централизованного отделения клинической фармакологии ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б. В. Петровского», ORCID: 0000-0001-5849-5585, e-mail: petrenkodasha17@yandex.ru;

Ведерников Андрей Андреевич — аспирант кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России, ORCID: 0000-0003-2661-6893, e-mail: exessive7660@gmail.com;

Коркач-Романов Станислав Владимирович — директор представительства в Республике Казахстан контрактно-исследовательской организации ООО «ЛАБМГМУ», ORCID: 0000-0002-6406-1430, e-mail: stanislaw.korkatch@yandex.ru.

#### Author information

Vadim D. Zakiev, MD, Junior Researcher, Laboratory of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy, Russian Gerontological Research and Clinical Center, Pirogov Russian National Research Medical University, ORCID: 0000-0003-4027-3727, e-mail: zakiev739@gmail.com;

Tamila V. Martynyuk, MD, PhD, DSc, Head, Department of Pulmonary Hypertension and Heart Diseases, Myasnikov Clinical Cardiology Institute, Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Professor, Department of Cardiology, Faculty of Continuing Professional Education, Pirogov Russian National Research Medical University, ORCID: 0000-0002-9022-8097, e-mail: trukhiniv@mail.ru;

Yulia V. Kotovskaya, MD, PhD, DSc, Professor, Deputy Director, Russian Gerontological Research and Clinical Center, Pirogov Russian National Research Medical University, ORCID: 0000-0002-1628-5093, e-mail: kotovskaya@bk.ru;

Daria A. Petrenko, MD, Trainee Doctor, Centralized Department of Clinical Pharmacology, Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery, ORCID: 0000-0001-5849-5585, e-mail: petrenkodasha17@yandex.ru;

Andrey A. Vedernikov, MD, Postgraduate Student, Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University, ORCID: 0000-0003-2661-6893, e-mail: exessive7660@gmail.com;

Stanislav V. Korkach-Romanov, MPH, Director, Representation in the Republic of Kazakhstan, LABMGMU LLC, ORCID: 0000-0002-6406-1430, e-mail: stanislaw.korkatch@yandex.ru.