

Современные подходы к лечению легочной артериальной гипертензии: перспективы модификации заболевания и терапевтические стратегии

Л.Д. Хидирова¹, В.Н. Тюпина²

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

²ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический кардиологический диспансер, Новосибирск, Россия

АННОТАЦИЯ

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) является прогрессирующим заболеванием, сопровождающимся пролиферативным ремоделированием легочных артерий. Несмотря на очевидные успехи в ее лечении, отмечаемые в последнее время, смертность от ЛАГ остается высокой. Представляем обзор современной российской и зарубежной литературы, посвященной проблеме ЛАГ и поиску методов ее решения. Использованы материалы следующих баз данных: РИНЦ, Best Evidence, Scopus, Elsevier, PubMed, Clinical Evidence, Cochrane Library. Представлены стратегии, позволяющие модифицировать заболевание. Среди новых препаратов два являются особенно многообещающими, поскольку обладают потенциалом для модификации заболевания: сотатерцепт, действующий как ловушка для лигандов суперсемейства TGF- β , и сералутиниб, ингаляционный ингибитор PDGFR. Несмотря на то, что сотатерцепт продемонстрировал большую эффективность, сералутиниб имеет потенциал для использования в комбинированной терапии.

Ключевые слова: легочная артериальная гипертензия, специфическая терапия легочной артериальной гипертензии, визуализация правых отделов сердца, сералутиниб, сотатерцепт.

Образец цитирования: Хидирова Л.Д., Тюпина В.Н. Современные подходы к лечению легочной артериальной гипертензии: перспективы модификации заболевания и терапевтические стратегии // Journal of Siberian Medical Sciences. 2025;9(1):124-135. DOI: 10.31549/2542-1174-2025-9-1-124-135

Current approaches to the treatment of pulmonary arterial hypertension: prospects for disease modification and therapeutic strategies

L.D. Khidirova^{1, 2}, V.N. Tyupina²

¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

²Novosibirsk Regional Clinical Cardiological Dispensary, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a progressive disease accompanied by proliferative remodeling of the pulmonary arteries. Despite the obvious advances in its treatment that have occurred recently, the mortality associated with PAH remains high. We present a review of modern Russian and foreign literature devoted to the problem of PAH and the search for methods to solve it. The following resources were used in our review: Russian Science Citation Index, Best Evidence, Scopus, Elsevier, PubMed, Clinical Evidence, Cochrane Library. Therapeutic strategies that have a potency for modification of the disease are presented. Among the novel drugs, two seem to be particularly promising since they have potent

Поступила в редакцию 27.05.2024
Прошла рецензирование 02.07.2024
Принята к публикации 09.09.2024

Автор, ответственный за переписку
Хидирова Людмила Даудовна: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
E-mail: h_ludmila73@mail.ru

Received 27.05.2024
Revised 02.07.2024
Accepted 09.09.2024

Corresponding author
Lyudmila D. Khidirova: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasnyy prosp., Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: h_ludmila73@mail.ru

disease-modifying properties: sotatercept, which targets the TGF- β superfamily pathway, and serralutinib, an inhaled PDGFR inhibitor. Although sotatercept has demonstrated great efficacy, serralutinib has a potential for the combined therapy use.

Keywords: pulmonary arterial hypertension, specific therapy of pulmonary arterial hypertension, visualization of the right heart, serralutinib, sotatercept.

Citation example: Khidirova L.D., Tyupina V.N. Current approaches to the treatment of pulmonary arterial hypertension: prospects for disease modification and therapeutic strategies. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2025;9(1):124-135. DOI: 10.31549/2542-1174-2025-9-1-124-135

Легочная гипертензия (ЛГ) – группа заболеваний с разной этиологией, характеризующихся повышением сопротивления сосудов легких и давления в легочной артерии, вследствие чего нарушается работа правого желудочка [1]. Это тяжелая патология сердечно-сосудистой системы, часто связанная с другими сердечно-сосудистыми и респираторными заболеваниями. Распространенность различных вариантов ЛГ представлена на рис 1.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Данные по эпидемиологии легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) варьируют в зависимости от географического региона и диагностических возможностей. Заболеваемость ЛАГ составляет примерно 15–50 случаев на миллион, а распространенность – около 50–100 случаев на миллион [2].

Согласно российскому Национальному регистру ЛГ, который охватывает данные по многим регионам страны, средний возраст пациентов на момент постановки диагноза составляет около 45 лет, и женщины страдают этим заболеванием чаще мужчин (примерно 3:1) [3]. Это согласуется с международными данными, согласно которым ЛАГ чаще встречается у женщин в молодом и среднем возрасте. Средняя продолжительность жизни пациентов с ЛАГ при отсутствии лечения

Pulmonary hypertension (PH) is a cluster of diseases with different etiologies and characterized by an increase in pulmonary vascular resistance and pulmonary arterial pressure, leading to an impaired function of the right ventricle. PH is a severe cardiovascular disorder often associated with other cardiovascular and respiratory diseases [1]. The prevalence of different variants of PH is shown in Fig. 1.

EPIDEMIOLOGY

Epidemiology of pulmonary arterial hypertension (PAH) varies by geographical region and diagnostic capabilities. The PAH incidence is approximately 15–50 cases per million, and the prevalence is about 50–100 cases per million [2].

According to the Russian Registry of PH, which covers data from many regions of the country, the average age of patients at diagnosis is about 45 years, and women suffer from this disease more often than men (approximately 3:1) [3]. This is consistent with the international data according to which the PAH is more common in young and middle-aged women. The average life expectancy of PAH patients in the absence of treatment varies within 2–3 years after the diagnosis. However, with the advent of the targeted therapy aimed at correcting vascular changes, this indicator improved significantly. The patients receiving modern pharmacological treatment, including endothelin inhibitors, prostanoids and

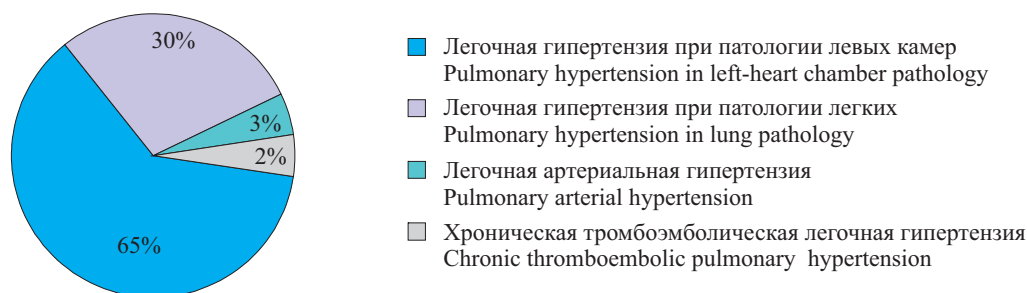


Рис. 1. Распространенность различных вариантов легочной гипертензии (по [2])
Fig. 1. The prevalence of different variants of pulmonal hypertension (according to [2])

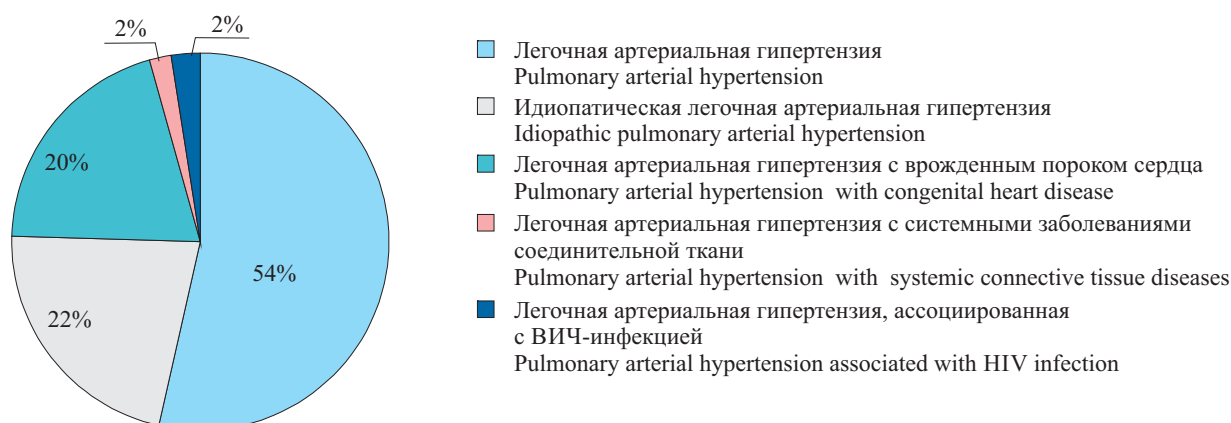


Рис. 2. Эпидемиология легочной артериальной гипертензии в Новосибирской области (по данным регистра Новосибирского клинического кардиологического диспансера, 2023 г.)
Fig. 2. The epidemiology of pulmonary arterial hypertension in the Novosibirsk region (according to the Registry of the Novosibirsk Regional Clinical Cardiological Dispensary, 2023)

варьирует в пределах 2-3 лет после постановки диагноза, однако с появлением целевой терапии, направленной на коррекцию сосудистых изменений, этот показатель значительно улучшился. Пациенты, получающие современную медикаментозную терапию, в том числе ингибиторы эндотелина, простаноиды и ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа, могут жить значительно дольше, что подтверждают данные международных регистров, таких как REVEAL (США) и COMPERA (Европа). Тем не менее, несмотря на прогресс в диагностике и лечении, ЛАГ остается серьезной патологией со значительными показателями заболеваемости и смертности, что подчеркивает необходимость разработки новых терапевтических стратегий.

В ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» с 2012 г. проводится работа по созданию Национального регистра ЛГ [3]. В Новосибирской области регистр больных ЛАГ ведется с 2013 г. В настоящее время, согласно данным регистра Новосибирского клинического кардиологического диспансера, 21,5 % всех пациентов с ЛГ страдают ЛАГ (идиопатическая ЛАГ (иЛАГ); легочная гипертензия, вызванная лекарственными препаратами и токсинами; наследственная ЛАГ; ЛАГ, ассоциированная с врожденным пороком сердца (ЛАГ-ВПС); ЛАГ, ассоциированная с системным заболеванием соединительной ткани (ЛАГ-СЗСТ); ЛАГ, ассоциированная с ВИЧ-инфекцией (ЛАГ-ВИЧ); портальная легочная гипертензия). Данные за 2023 г. демонстрируют наибольшее количество пациентов с иЛАГ и ЛАГ-ВПС, в меньшей степени с ЛАГ-ВИЧ и ЛАГ-СЗСТ (рис. 2.)

phosphodiesterase type 5 inhibitors, can live significantly longer, which is confirmed by data from international registries, such as REVEAL (USA) and COMPERA (Europe). Nevertheless, despite the advances in diagnosis and treatment, PAH remains a serious pathology with substantial morbidity and mortality rates, highlighting the need to develop new therapeutic strategies.

Since 2012, the E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology has been working on the creation of the National Registry of PH [3]. In the Novosibirsk region, the Registry of PAH patients has been kept since 2013. To date, according to the Registry of the Novosibirsk Regional Clinical Cardiological Dispensary, 21,5% of all patients with PH suffer from PAH (idiopathic PAH (IPAH); drug- and toxin-induced PAH; heritable PAH associated with congenital heart disease (PAH-CHD); PAH associated with systemic connective tissue diseases (PAH-SCTD); PAH associated with HIV infection (PAH-HIV); portal PH). The data for 2023 demonstrate the highest number of patients with IPAH and PAH-CHD, and to a lesser extent – with PAH-HIV and PAH-SCTD (Fig. 2).

DIAGNOSTICS

To diagnose PH, it is necessary to carry out a set of diagnostic measures. The diagnostic algorithm shown in Fig. 3 can be used as a starting point in any case of suspected PH.

TREATMENT

Over the past decade, methods of PAH treatment improved significantly and became more comprehensive and scientifically valid [4, 5]. The therapy of PAH patients currently is not limited to medication

ДИАГНОСТИКА

Для выявления ЛГ необходимо проведение комплекса диагностических мероприятий. Представленный на рис. 3 диагностический алгоритм может быть полезен в качестве отправной точки при любом случае вероятной ЛГ.

alone, but is a complex of measures that includes an initial assessment of the severity of the disease and subsequent response to treatment. The treatment strategy for PAH patients can be divided into 3 main stages [6]. The first stage includes general measures (physical activity correction, rehabilitation, preg-

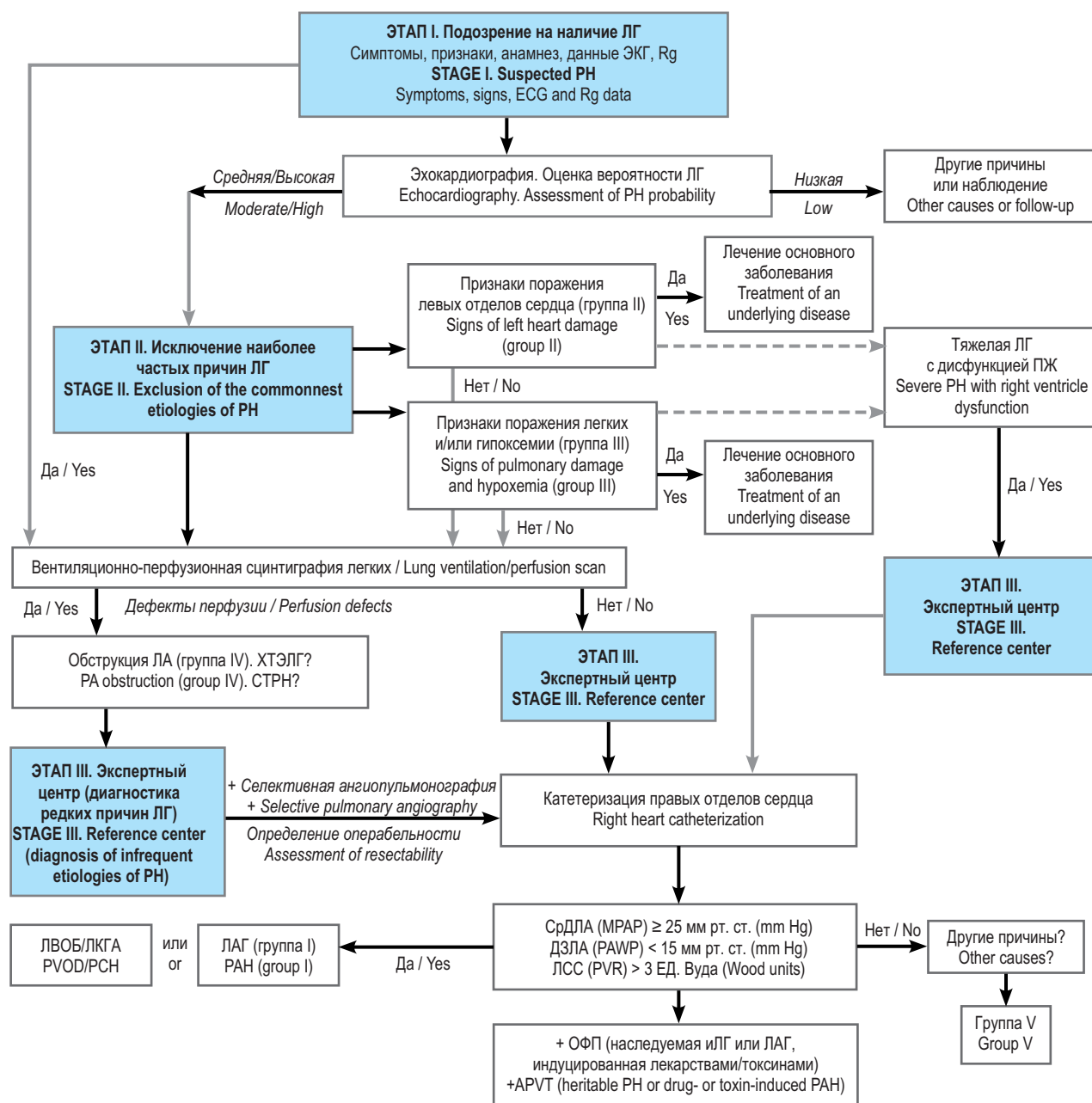


Рис. 3. Алгоритм диагностики легочной гипертензии (по [4]) (ЛГ – легочная гипертензия; ЭКГ – электрокардиография; ПЖ – правый желудочек; ЛА – легочная артерия; ХТЭЛГ – хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия; ЛВОБ – легочная вено-окклюзионная болезнь; ЛКГА – легочный капиллярный гемангиоматоз; ЛАГ – легочная артериальная гипертензия; СрДЛА – среднее давление в легочной артерии; ДЗЛА – давление заклинивания легочной артерии; ЛСС – легочное сосудистое сопротивление; ОФП – острая фармакологическая проба; иЛГ – идиопатическая легочная гипертензия)

Fig. 3. The algorithm of pulmonary hypertension diagnosis (according to [4]) (PH – pulmonary hypertension; ECG – electrocardiography; RV – right ventricle; PA – pulmonary artery; CTPH – chronic thromboembolic pulmonary hypertension; PVOD – pulmonary veno-occlusive disease; PCH – pulmonary capillary hemangiomas; PAH – pulmonary arterial hypertension; MPAP – mean pulmonary artery pressure; PAWP – pulmonary artery wedge pressure; PVR – pulmonary vascular resistance; APVT – acute pulmonary vasoreactivity test; IPH – idiopathic pulmonary hypertension)

ЛЕЧЕНИЕ

За последнее десятилетие методы лечения ЛАГ значительно усовершенствовались и стали более комплексными и научно обоснованными [4, 5]. Терапия пациентов с ЛАГ в настоящее время не сводится лишь к назначению лекарственных препаратов, а представляет собой комплекс мероприятий, включающий первоначальную оценку тяжести заболевания и последующего ответа на лечение. Стратегию лечения пациентов с ЛАГ можно разделить на три основных этапа [6]. Первый этап включает меры общего характера (коррекция физической активности, реабилитация, беременность, контрацепция, постменопаузальная гормональная заместительная терапия, плановые операции, профилактика инфекций, психологическая поддержка, соблюдение рекомендаций врача, генетическое консультирование), поддерживающую терапию (пероральные антикоагулянты, диуретики, кислородная терапия, дигоксин), направление в специализированные медицинские учреждения и проведение острого вазореактивного теста для определения необходимости начала долгосрочной терапии блокаторами кальциевых каналов (БКК). Второй этап предполагает начало терапии высокими дозами БКК для пациентов с положительным результатом острого вазореактивного теста или применение одобренных препаратов для лечения ЛАГ у пациентов с отрицательным результатом теста согласно прогнозируемому риску и уровню рекомендаций и доказательности для каждого отдельного препарата или их комбинаций. Третий этап связан с ответом на начальное медикаментозное лечение. Если ответ недостаточный, рассматривается возможность комбинированной трехкомпонентной (максимальной) терапии одобренными препаратами или трансплантации легких (рис. 4).

Лечение ЛАГ направлено на расширение легочных сосудов, снижение давления и улучшение кровотока. К основным группам препаратов относятся [7]:

1. Антагонисты рецепторов эндотелина: блокируют действие эндотелина, сужающего сосуды и повышающего давление в легочной артерии (бозентан, амбризентан, мацитентан).
2. Ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа: увеличивают уровень оксида азота в легочных артериях, что способствует их расширению и снижению давления в легочной артерии (сildenafil и тадалафил).
3. Синтетические аналоги простациклина (простаноиды): активируют рецепторы проста-

nacy, contraception, postmenopausal hormone, replacement therapy, elective surgeries, infection prevention, psychological support, compliance, genetic counseling); maintenance therapy (oral anti-coagulants, diuretics, oxygen therapy, digoxin); referral to specialized hospital and for acute pulmonary vasoreactivity testing to determine the need for long-term therapy with calcium channel blockers (CCBs). The second stage involves initiating high-dose CCB therapy for patients with positive acute vasoreactivity test, or the use of approved drugs for patients with negative acute vasoreactivity test according to the risk stratification, and the level of recommendation and evidence for each individual drug or their combinations. The third stage relates to the response to the initial medication. If the response is insufficient, the possibility of the triple combination (maximal) therapy with approved drugs or lung transplantation is considered (Fig. 4).

The treatment of PAH is aimed at dilating pulmonary vessels, decreasing pressure and blood flow improvement. The main groups of drugs include:

1. Endothelin receptor antagonists: block the action of endothelin that constricts vessels and increases pulmonary artery pressure (bosentan, ambrisentan, macitentan).
2. Phosphodiesterase 5 inhibitors: increase the level of nitric oxide in the pulmonary arteries, which contributes to their dilatation, and reduce the pressure in the pulmonary artery (sildenafil, tadalafil).
3. Synthetic analogues of prostacyclin (prostanoids): activate the prostacyclin receptors by virtue of an increase production of cyclic adenosine monophosphate (epoprostenol (intravenously); treprostinil (inhalation delivery, peroral dosage forms); iloprost, the one stable analog of prostacyclin (aerosol) registered in the Russian Federation; selexipag, the first peroral non-prostanoid IP receptor agonist: stimulation by the active substance and his metabolite of IP receptors leads to vasodilatation as well as antiproliferative and antifibrotic effects).
4. Soluble guanylate cyclase stimulator: sensitizes the guanylate cyclase receptor to endogenous NO by means of stabilization their bond as well as directly stimulates that enzyme independent of NO (riociguat).
5. CCBs can be used for treatment of a small group of patients with positive vasoreactivity test.
6. Mineralocorticoid receptor antagonists: a useful additional class of drugs for the treatment of PAH, especially in combination therapy, but their use should be based on individual indications under supervision of a doctor.

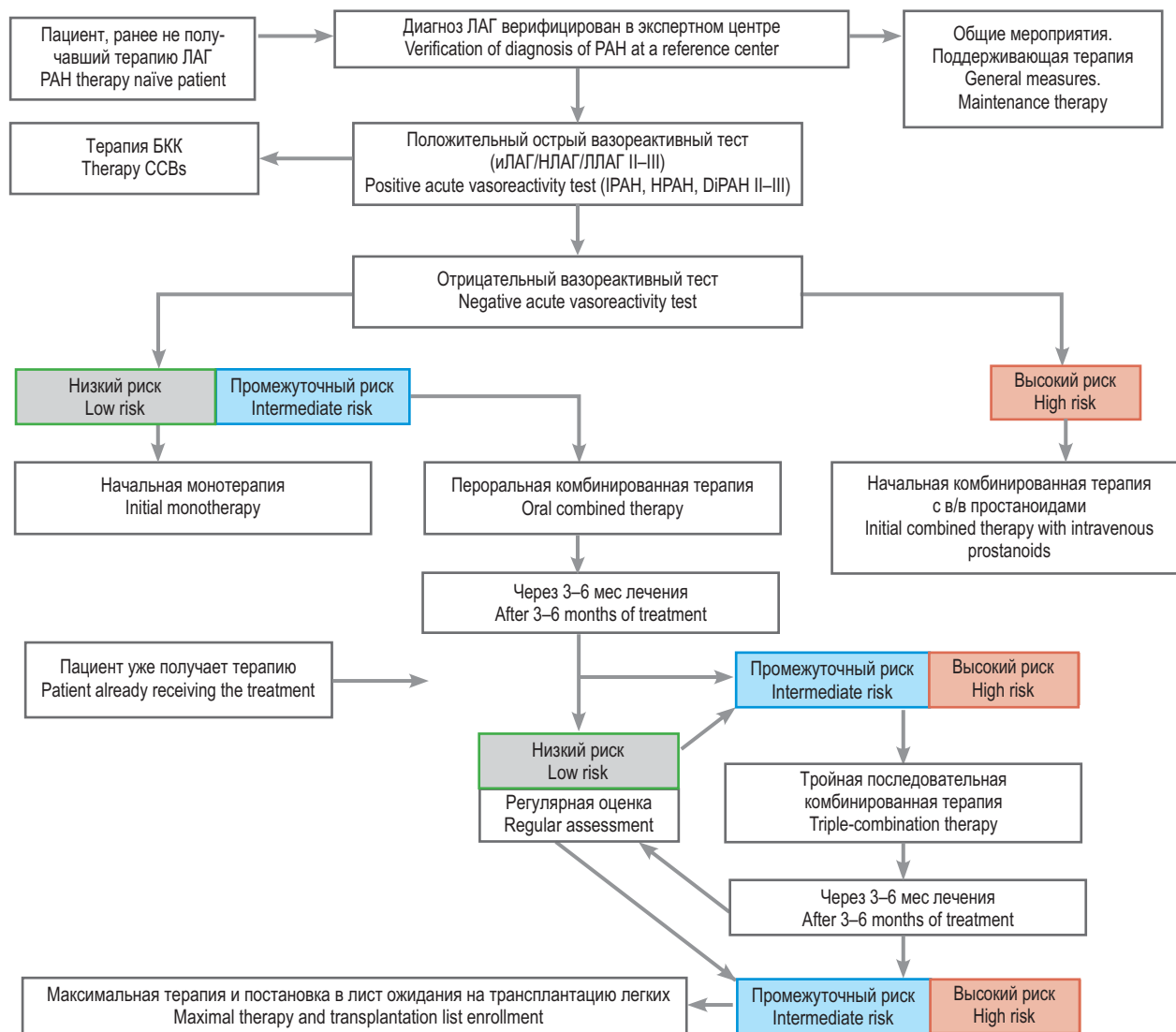


Рис. 4. Алгоритм лечения легочной артериальной гипертензии (по [6]) (ЛАГ – легочная артериальная гипертензия; БКК – блокаторы кальциевых каналов; иЛАГ – идиопатическая ЛАГ; НЛАГ – наследственная ЛАГ; ЛЛАГ – ЛАГ, ассоциированная с приемом лекарств)

Fig. 4. The algorithm of treatment of pulmonary arterial hypertension (according to [6]) (PAH – pulmonary arterial hypertension; CCBs – calcium channel blockers; IPAH – idiopathic pulmonary arterial hypertension; HPAN – heritable PAH; DiPAH – drug-induced PAH)

циклина за счет увеличения продукции циклического аденозинмонофосфата (эпопростенол (внутривенно); трепростинил (ингаляции, пероральные формы); илопрост – единственный стабильный аналог простаглицина в аэрозольной форме, зарегистрированный в Российской Федерации; селексиаг – первый пероральный селективный агонист IP-рецепторов непростаноидной структуры, стимулирование действующим веществом и его активным метаболитом IP-рецепторов приводит к вазодилатации, а также антипролиферативному и антифибротическому эффектам).

4. Стимулятор гуанилатциклазы: сенситизирует рецепторы гуанилатциклазы к эндоген-

7. Anticoagulants: prescribes in thromboembolic PAH.

According to the European Society of Cardiology and European Respiratory Society 2022 guidelines, low- and intermediate-risk patients are recommended to start treatment with combination therapy of endothelin receptor antagonists and phosphodiesterase 5 inhibitors, while high-risk patients should also be added an intravenous or subcutaneous prostacyclin analogue – this regimen is known as triple therapy [7, 8].

The concept of disease modification in PAH was reviewed at the Congress of the European Respiratory Society in 2023 [9]. Disease modification is

ному NO путем стабилизации их связи, а также напрямую стимулирует этот фермент независимо от NO (риоцигуат).

5. БКК: могут быть использованы у небольшой группы пациентов с позитивными сосудорасширяющими тестами.

6. Антагонисты минералокортикоидных рецепторов: полезный дополнительный класс препаратов для лечения ЛАГ, особенно при комбинированной терапии, однако их использование должно быть основано на индивидуальных показаниях и проходить под контролем специалиста.

7. Антикоагулянты: назначаются при наличии тромбоэмболической ЛГ.

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов и Европейского респираторного общества 2022 г., пациентам с низким и средним риском рекомендуется начинать лечение с комбинированной терапии антагонистами рецепторов эндотелина и ингибиторами фосфодиэстеразы 5-го типа, в то время как пациентам с высоким риском также следует добавить внутривенный или подкожный аналог простагличина – эта схема известна как тройная терапия [7, 8].

Концепция модификации заболевания при ЛАГ была рассмотрена на Конгрессе Европейского респираторного общества в 2023 г. [9]. Под модификацией заболевания понимается применение лечения, которое нацелено на патофизиологическую основу заболевания и приводит к устойчивому клиническому эффекту, определенно отличающемуся от результата симптоматической терапии. Следовательно, необходима четкая корреляция между клиническими исходами и биомаркером, специфичным для конкретного заболевания. Выделяется пять уровней модификации заболевания при ЛАГ, при этом терапия 1-го уровня замедляет клиническое ухудшение, а терапия 5-го уровня приводит к излечению [10].

Среди новых препаратов два представляются особенно многообещающими, поскольку имеют патогенетическое действие и обладают потенциалом для модификации заболевания:

1. Сотатерцепт. ЛАГ тесно связана с дисрегуляцией представителей суперсемейства TGF- β – рецептором активина типа II и его лигандов активина A и активина B. Этот сигнальный путь регулирует клеточный рост, пролиферацию и ремоделирование сосудистой стенки, что играет ключевую роль в развитии ЛАГ. Сотатерцепт действует как ловушка для лигандов суперсемейства TGF- β , что позволяет снизить пролифера-

thought of as the use of treatments that targeted the pathophysiological basis of the disease, and result in the sustained clinical effect, definitely different from the result of symptomatic therapy. Thus, a clear correlation between clinical outcomes and a disease-specific biomarker is needed. Five levels of disease modification are distinguished – with level 1 therapy slowing clinical deterioration, and level 5 therapy leading to cure [10].

Among the novel drugs, two appear particularly promising because of their pathogenetic action and disease modifying potential:

1. Sotatercept. PAH is closely associated with dysregulation of the TGF- β superfamily members – activin receptor type II and its ligands, activin A and activin B. This signaling pathway regulates cell growth, proliferation and vascular wall remodeling, which plays a key role in the development of PAH. Sotatercept acts as a trap for TGF- β superfamily ligands, which reduces cell proliferation and reverses vascular remodeling, decreasing elevated pulmonary artery pressure. This drug may slow and stop the progression of PAH [11].

2. Seralutinib is an inhaled inhibitor of the platelet-derived growth factor receptor (PDGFR). PDGFR plays an important role in the smooth muscle cell proliferation and vascular wall remodeling, which contributes to the narrowing of the pulmonary arteries in PAH. Thus, the effect of the drug is achieved through PDGFR blocking and is manifested by a decrease in smooth muscle cell proliferation and discontinuation of vascular remodeling, which, in turn, helps to reduce pressure in the pulmonary arteries. The inhalation form allows the drug to be delivered directly to the lungs, which increases its effectiveness and reduces systemic side effects [12, 13].

The presented drugs, as indicated above, are aimed not only at controlling symptoms, but also at changing the pathological or pathogenetic processes associated with the disease. Currently, clinical trials of drugs, acting on key signaling pathways of PAH pathogenesis are ongoing, which gives some hope for more effective methods of treating the disease.

Seralutinib, a selective tyrosine kinase inhibitor, administered via an inhaler, in addition to its primary effect, increases an expression of bone morphogenetic protein receptor 2 (BMPR2), thereby promoting antiproliferative action. The phase 2 study TORREY met its primary endpoint, demonstrating a significant reduction in pulmonary vascular resistance (PVR) in patients with PAH, treated with inhaled seralutinib with the background double- and triple-combination therapy [12]. Within the phase 2 TORREY, a sub-study, assessing seralutinib-

цию клеток и инвертировать ремоделирование сосудов, уменьшая повышенное давление в легочных артериях. Этот препарат может замедлить и прекратить прогрессирование ЛАГ [11].

2. Сералутиниб – ингаляционный ингибитор рецептора тромбоцитарного фактора роста (PDGFR). PDGFR играет важную роль в пролиферации клеток гладкой мускулатуры сосудов и ремоделировании сосудистой стенки, что способствует сужению легочных артерий при ЛАГ. Таким образом, эффект препарата достигается через блокирование PDGFR и проявляется снижением пролиферации гладкомышечных клеток и остановкой ремоделирования сосудов, что, в свою очередь, способствует уменьшению давления в легочных артериях. Ингаляционная форма позволяет доставлять препарат прямо в легкие, что повышает его эффективность и снижает системные побочные эффекты [12, 13].

Представленные лекарственные препараты, как указывалось выше, направлены не только на контроль симптомов, но и на изменение патогенетических процессов, связанных с заболеванием. В настоящее время продолжаются клинические испытания препаратов, действующих на ключевые сигнальные пути патогенеза ЛАГ, что дает определенную надежду на более эффективные способы лечения заболевания.

Сералутиниб, селективный ингибитор тирозинкиназы, вводимый через ингалятор, кроме основного эффекта способствует увеличению экспрессии рецептора костного морфогенетического белка типа 2 (BMPR2), проявляя тем самым антипролиферативное действие. Исследование 2-й фазы TORREY достигло своей первичной конечной точки, продемонстрировав значительное снижение легочного сосудистого сопротивления у пациентов с ЛАГ, получавших ингаляционный сералутиниб на фоне двух- или трехкомпонентной комбинированной терапии [12]. В рамках исследования TORREY проведено подысследование, в котором с помощью тонкослойной объемной неконтрастной компьютерной томографии грудной клетки с последующей сегментацией легочных сосудов оценивалось индуцированное сералутинибом обратное ремоделирование сосудов легких. Объем сосудов легких определяли для трех значений площади поперечного сечения сосудов ($>10 \text{ мм}^2$, $5\text{--}10$ и $>5 \text{ мм}^2$) у 19 пациентов, получавших двух- или трехкомпонентную фоновую специфическую терапию ЛАГ, до начала лечения и через 24 нед. Отмечено значительное улучшение соотношения объема кровеносных сосудов в дистальных сосудах по срав-

induced reverse remodelling of pulmonary vessels by thin-section volumetric non-contrast chest computed tomography with automated pulmonary vascular segmentation, was carried out. The volume of vessels for three values of cross-sectional area ($>10 \text{ мм}^2$, $5\text{--}10$ и $>5 \text{ мм}^2$) in 19 patients on double- or triple-combination PAH – specific background therapy at baseline and after 24 weeks of the treatment. A significant improvement in the ratio of blood vessel volume in distal vessels relative to larger vessels was found, which indicates a reverse remodeling effect. The change in the ratio of blood vessel volume from baseline to week 24 correlated with the change in hemodynamic parameters such as pulmonary artery compliance and stroke volume [13]. The phase 3 PROSERA trial had 2 aims: 1) to determine, whether seralutinib is able to increase an exercise tolerance in patients with PAH group 1, defined as WHO functional class II or III; 2) to establish the time to clinical deterioration.

In the phase 2 PULSAR trial and the phase 3 STELLAR trial with participation of PAH patients WHO class II or III, who received background double- or triple-combination therapy, sotatercept significantly improved pulmonary vascular resistance and exercise tolerance assessed by the 6-minute walk distance (6MWD) [14, 15]. In the STELLAR trial, changes in hemodynamic parameters and right ventricular function according to data from right heart catheterisation and echocardiography were assessed at 24 weeks. Compared to the placebo group, sotatercept led to a significant improvement in hemodynamic parameters, including right atrial pressure, mean pulmonary arterial pressure, mixed venous oxygen saturation, pulmonary artery (PA) elastance and PA compliance, as well as the ratio of tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) to systolic PA pressure. Alongside with clinical advances observed in the sotatercept administration in the STELLAR trial, the results that *post hoc* analysis highlighted a clinical significance of the improvement in cardiac and pulmonary parameters, right heart function and the RV-PA coupling between the PA and the right ventricle in these patients [15].

In the multicenter randomized PULSAR trial with 106 adult patients with PAH, who received sotatercept at a dose of 0.3 mg/kg every 3 weeks, or 0.7 mg/kg every 3 weeks, or placebo, and with the primary end point being the change in pulmonary vascular resistance from baseline to week 24, the treatment with sotatercept was found to be associated with a reduction in pulmonary vascular resistance in PAH patients [14]. However, there is considerable uncer-

нению с более крупными сосудами, что свидетельствует об обратном ремоделировании сосудов легких при терапии сералутинибом. Изменение соотношения объема кровеносных сосудов исходно и после 24-й недели коррелировало с изменением гемодинамических параметров, таких как податливость легочной артерии и ударный объем [13]. 3-я фаза исследования PROSERA имеет две цели: 1) определить влияние сералутиниба на повышение толерантности к физической нагрузке у пациентов с ЛАГ 1-й группы, по классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) функционального класса II или III; 2) установить время до клинического ухудшения.

В исследованиях 2-й фазы PULSAR и 3-й фазы STELLAR, в которых участвовали пациенты с ЛАГ II или III функционального класса по классификации ВОЗ, сотатерцепт на фоне двойной или тройной комбинированной терапии значительно улучшал легочное сосудистое сопротивление и толерантность к физической нагрузке, оцененные в тесте 6-минутной ходьбы (6MWD) [14, 15]. В исследовании STELLAR оценивались изменения гемодинамических параметров и функции правого желудочка по данным катетеризации правых отделов сердца и эхокардиографии через 24 нед. По сравнению с группой плацебо, сотатерцепт приводил к значительному улучшению гемодинамических параметров, включая давление в правом предсердии, среднее давление в легочной артерии (mPAP), насыщение смешанной венозной крови кислородом, эластичность и податливость легочной артерии, а также соотношение систолического смещения трикуспидального кольца (TAPSE) к систолическому давлению легочной артерии по данным эхокардиографии. Тем не менее не было выявлено существенных изменений частоты сердечных сокращений, сердечного выброса, сердечного индекса, ударного объема и TAPSE. Наряду с клиническими преимуществами, наблюдаемыми при применении сотатерцепта в исследовании STELLAR, результаты этого постфактум анализа подчеркивают клиническую значимость улучшения сердечно-легочных показателей гемодинамики, функции правых отделов сердца и связи между легочной артерией и правым желудочком у этих пациентов [15].

В ходе мультицентрового рандомизированного исследования PULSAR, в котором приняли участие 106 взрослых пациентов с ЛАГ, которые получали подкожные инъекции сотатерцепта в дозе 0,3 мг/кг каждые 3 нед, 0,7 мг/кг каждые 3 нед или плацебо, а в качестве первичной конеч-

ности regarding the long-term benefits of sotatercept.

Currently, additional studies to evaluate comparative clinical efficacy and safety of sotatercept, a novel experimental drug for the treatment of PAH, are underway [16]. It was shown that sotatercept blocks abnormal signaling in pulmonary blood vessels that causes the imbalance between growth inhibitors and fibrosis-promoting mediators. Thus, sotatercept acts on the mechanism that causes small blood vessels in the lungs to narrow, which, in turn, restricts the blood flow from the right heart. The Institute for Clinic and Economic Review (ICER) stated that the project would assess the medical and economic aspects of the use of sotatercept and its value structure “includes quantitative and qualitative comparisons between therapeutic methods in order to ensure the assessment of the whole risk-benefit spectrum, including aspects which, as a rule, are not recorded in clinical evidences, such as novelty and public health care impact” [17]. The ICER was planning to compare sotatercept and the standard therapy in placebo-controlled clinical trials, as well as to investigate whether there is a large group of patients that can be treated with sotatercept or an alternative active agent as an add-on therapy. Inter alia, the further study would evaluate such parameters as mortality, improvement of physical activity, health-related quality of life, risk of clinical worsening, fitness for work, need for lung transplantation or heart-lung transplantation, etc. In the case of approval by the U.S. Food and Drug Administration, sotatercept will become the first drug which acts directly on the basis of disease.

CONCLUSION

PH is becoming increasingly common, and it is important to consider the variety of its possible causes. Despite the fact that PAH is a rare disease, it has a high mortality rate, therefore, the careful diagnosis is so necessary. According to the data of the National Registry of PH and Registry of PH of Novosibirsk region, the number of patients with PAH increases, which indicates the need for improvement of the PAH diagnosis. Currently, clinical trials of novel drugs having pathogenetic effect and a potential to modify the disease are underway. Thus, next-generation PAH-specific drugs, such as sotatercept and seralutinib, are being introduced into clinical practice. Although sotatercept has demonstrated greater efficacy, seralutinib has potential for combination therapy. In the future, new studies are planned to evaluate adjunctive therapy with sotatercept or an

ной точки рассматривали изменение к 24-й неделе легочной сосудистой резистентности, установлено, что терапия сотатерцептом ассоциирована со снижением легочного сосудистого сопротивления у пациентов с ЛАГ [14]. Однако существует значительная неопределенность в отношении долгосрочных преимуществ сотатерцепта.

В настоящее время проводятся дополнительные исследования по оценке сравнительной клинической эффективности и безопасности сотатерцепта, нового экспериментального препарата для лечения ЛАГ [16]. Показано, что сотатерцепт блокирует аномальную передачу сигналов в легочных кровеносных сосудах, которая вызывает дисбаланс между ингибиторами роста и медиаторами, способствующими фиброзу. Таким образом, он действует на механизм, который вызывает сужение мелких кровеносных сосудов в легких, что, в свою очередь, ограничивает кровоток из правого отдела сердца. В ICER заявили, что в рамках проекта будет проведена оценка медицинских и экономических аспектов применения сотатерцепта и что его ценностная структура «включает в себя как количественные, так и качественные параметры сравнения между методами лечения, чтобы гарантировать, что весь спектр преимуществ и вреда, включая те, которые обычно не фиксируются в клинических доказательствах, такие как инновации, воздействие на общественное здравоохранение» [17]. ICER планирует провести сравнение сотатерцепта со стандартным лечением в группе плацебо в клинических исследованиях, а также выяснить, существует ли значительная группа пациентов, для которых может быть использована дополнительная терапия сотатерцептом или альтернативным активным агентом. Будут оцениваться, среди прочих, такие показатели, как смертность, улучшение физической активности, качество жизни, связанное со здоровьем, риск клинического ухудшения, способность продолжать работу, потребность в пересадке легких или комплекса сердце-легкие и др. В случае одобрения Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) сотатерцепт станет первым лекарственным препаратом, который действует непосредственно на причину заболевания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Simonneau G., Montani D., Celermajer D.S. et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension// *Eur. Respir. J.* 2019;53(1):1801913. DOI: 10.1183/13993003.01913-2018.

alternative active substance. Inter alia, will be considered such parameters as mortality rate, improvement of physical activity, health-related quality of life, risk of clinical worsening, fitness for work, need for lung transplantation and heart-lung transplantation, etc.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ЛГ становится все более распространенной, и важно учитывать разнообразие ее возможных причин. Несмотря на то, что ЛАГ встречается довольно редко, она имеет высокий уровень смертности, поэтому так необходима тщательная диагностика. Согласно данным российского Национального регистра ЛГ и регистра ЛГ Новосибирской области, число пациентов с ЛАГ увеличивается, что указывает на необходимость улучшения ее диагностики.

В настоящее время проводятся клинические исследования новых препаратов, имеющих патогенетическое действие и обладающих потенциалом для модификации заболевания. Таким образом, в клиническую практику вводятся ЛАГ-специфические препараты нового поколения, такие как сотатерцепт, сералутиниб. Несмотря на то, что сотатерцепт продемонстрировал большую эффективность, сералутиниб имеет потенциал для комбинированной терапии. В будущем планируется проведение новых исследований по оценке дополнительной терапии сотатерцептом или альтернативным действующим веществом. Предполагается рассмотреть такие показатели, как смертность, улучшение толерантности к физической нагрузке, качество жизни, связанное со здоровьем, вероятность клинического ухудшения, сохранение работоспособности, потребность в пересадке легких или комплекса сердце-легкие и др.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

REFERENCES

1. Simonneau G., Montani D., Celermajer D.S. et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2019;53(1):1801913. DOI: 10.1183/13993003.01913-2018.

2. Rosenkrantz S., Diller G.P., Dumitrescu D. et al. Hemodynamic definition of pulmonary hypertension: Commentary on the proposed change by the 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension// *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2019;144(19):1367-1372. DOI: 10.1055/a-0918-3772.
3. 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.
4. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Валиева З.С. и др. Европейские клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии// *Евразийский кардиологический журнал.* 2020;(1):78-122. DOI: 10.38109/2225-1685-2020-1-78-122.
5. Хидирова Л.Д., Тюпина В.Н. Актуальные аспекты ведения пациентов с идиопатической легочной артериальной гипертензией// *Врач.* 2024;35(9):44-48. DOI: 10.29296/25877305-2024-09-08.
6. Galie N., Humbert M., Vachiery J. et al. Рекомендации ESC/ERS по диагностике и лечению легочной гипертензии 2015//*Российский кардиологический журнал.* 2016;(5):5-64. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-5-5-64.
7. Humbert M., Kovacs G., Hoeper M.M. et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: Developed by the 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 the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) and the European Reference Network on rare respiratory diseases (ERN-LUNG) // *Eur. Heart J.* 2022;43(38):3618-3731. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac237.
8. Ляпина И.Н., Зверева Т.Н., Мартынюк Т.В. Возможности комбинированной терапии в лечении пациентов с впервые установленным диагнозом легочной артериальной гипертензии промежуточного риска// *Consilium Medicum.* 2022;24(10):688-695. DOI: 10.26442/20751753.2022.10.201875.
9. Sotatercept tied to disease modification in pulmonary arterial hypertension// *Medscape.* Dec 9, 2024. URL: <https://www.medscape.com/viewarticle/996507> (дата обращения: 09.12.2024)
10. Montani D., Günther S., Dorfmueller P. et al. Pulmonary arterial hypertension// *Orphanet J. Rare Dis.* 2013;8:97. DOI: 10.1186/1750-1172-8-97.
11. Waxman A.B., Systrom D.M., Manimaran S. et al. SPECTRA phase 2b study: Impact of sotatercept on exercise tolerance and right ventricular function in pulmonary arterial hypertension// *Circ. Heart Fail.* 2024;17(5):e011227. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.123.011227.
12. Franz R.P., Benza R.L., Channic R.N. et al. TORREY, a phase 2 study to evaluate efficacy and safety of inhaled serralutinib for the treatment of arterial hypotension// *Pulm. Circ.* 2021;11(4):20458940211057071. DOI: 10.1177/20458940211057071.
13. Zamanian R., Rahagi F.N., Howard L.S. and others. Seralutinib improves the volume distribution of pulmonary artery blood vessels in pulmonary arterial hypertension (PAH): results of the 2nd phase of the TORREY imaging study. URL: <https://www.gossa->
2. Rosenkrantz S., Diller G.P., Dumitrescu D. et al. Hemodynamic definition of pulmonary hypertension: Commentary on the proposed change by the 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2019;144(19):1367-1372. DOI: 10.1055/a-0918-3772.
3. Chazova I.E., Arkhipova O.A., Martynyuk T.V. et al. Pulmonary arterial hypertension in Russia: six-year observation analysis of the National Registry. *Therapeutic Archive.* 2019;91(1):24-31. DOI: 10.26442/00403660.2019.01.000024. (In Russ.)
4. Chazova I.E., Martynyuk T.V., Valieva Z.S. et al. Eurasian clinical guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eurasian Heart Journal.* 2020;(1):78-122. DOI: 10.38109/2225-1685-2020-1-78-122. (In Russ.)
5. Khidirova L., Tyupina L. Current aspects of the management of patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Vrach.* 2024;35(9):44-48. DOI: 10.29296/25877305-2024-09-08. (In Russ.)
6. Galie N., Humbert M., Vachiery J. et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Russian Journal of Cardiology.* 2016;(5):5-64. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-5-5-64. (In Russ.)
7. Humbert M., Kovacs G., Hoeper M.M. et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: Developed by the 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 the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) and the European Reference Network on rare respiratory diseases (ERN-LUNG). *Eur. Heart J.* 2022;43(38):3618-3731. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac237.
8. Lyapina I.N., Zvereva T.N., Martynyuk T.V. Combination therapy of newly diagnosed intermediate-risk pulmonary arterial hypertension: A review. *Consilium Medicum.* 2022;24(10):688-695. DOI: 10.26442/20751753.2022.10.2018. (In Russ.)
9. Sotatercept tied to disease modification in pulmonary arterial hypertension// *Medscape.* Dec 9, 2024. URL: <https://www.medscape.com/viewarticle/996507> (accessed 09.12.2024)
10. Montani D., Günther S., Dorfmueller P. et al. Pulmonary arterial hypertension. *Orphanet J. Rare Dis.* 2013;8:97. DOI: 10.1186/1750-1172-8-97.
11. Waxman A.B., Systrom D.M., Manimaran S. et al. SPECTRA phase 2b study: Impact of sotatercept on exercise tolerance and right ventricular function in pulmonary arterial hypertension. *Circ. Heart Fail.* 2024; 17(5):e011227. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.123.011227.
12. Franz R.P., Benza R.L., Channic R.N. et al. TORREY, a phase 2 study to evaluate efficacy and safety of inhaled serralutinib for the treatment of arterial hypotension. *Pulm. Circ.* 2021;11(4):20458940211057071. DOI: 10.1177/20458940211057071.
13. Zamanian R., Rahagi F.N., Howard L.S. and others. Seralutinib improves the volume distribution of pulmonary artery blood vessels in pulmonary arterial hypertension (PAH): results of the 2nd phase of the TORREY imaging study. URL: [134](https://www.gossa-

</div>
<div data-bbox=)

- hypertension (PAH): results of the 2nd phase of the TORREY imaging study. URL: <https://www.gossamerbio.com/wp-content/uploads/ERS%202023%20FRI%20final.pdf> (дата обращения: 23.12.2024).
14. Humbert M., McLaughlin V., Gibbs J.S.R. et al. Sotatercept for the treatment of pulmonary arterial hypertension// *N. Engl. J. Med.* 2021;384(13): 1204-1215. DOI: 10.1056/NEJMoa2024277.
 15. Souza R., Badesch D.B., Ghofrani H.A. et al. Effects of sotatercept on hemodynamics and right heart function: analysis of the STELLAR trial// *Eur. Resp. J.* 2023;62(3):2301107. DOI: 10.1183/13993003.01107-2023.
 16. Joshi S.R., Liu J., Bloom T. et al. The sotatercept analogue suppresses inflammation in order to reverse experimental pulmonary arterial hypertension// *Sci. Rep.* 2022;12:7803 DOI: 10.1038/s41598-022-11435-x.
 17. Sotatercept endorsed for PAH by ICER// Medscape, Dec 10, 2024. URL: <https://www.medscape.com/viewarticle/sotatercept-endorsed-pah-icer-2023a1000uef?form=fpf> (дата обращения: 10.12.2024).
 - merbio.com/wp-content/uploads/ERS%202023%20FRI%20final.pdf (accessed 23.12.2024).
 14. Humbert M., McLaughlin V., Gibbs J.S.R. et al. Sotatercept for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2021;384(13): 1204-1215. DOI: 10.1056/NEJMoa2024277.
 15. Souza R., Badesch D.B., Ghofrani H.A. et al. Effects of sotatercept on hemodynamics and right heart function: analysis of the STELLAR trial. *Eur. Resp. J.* 2023;62(3):2301107. DOI: 10.1183/13993003.01107-2023.
 16. Joshi S.R., Liu J., Bloom T. et al. The sotatercept analogue suppresses inflammation in order to reverse experimental pulmonary arterial hypertension// *Sci. Rep.* 2022;12:7803 DOI: 10.1038/s41598-022-11435-x.
 17. Sotatercept endorsed for PAH by ICER// Medscape, Dec 10, 2024. URL: <https://www.medscape.com/viewarticle/sotatercept-endorsed-pah-icer-2023a1000uef?form=fpf> (accessed 10.12.2024).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Хидирова Людмила Даудовна – д-р мед. наук, профессор кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-1250-8798.

Тюпина Виктория Николаевна – заведующий поликлиническим отделением ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический кардиологический диспансер», Новосибирск, Россия.

ABOUT THE AUTHORS

Khidirova Lyudmila D. – Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Evidence-based Medicine, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-1250-8798.

Tyupina Victoria N. – Head, Outpatient Department, Novosibirsk Regional Clinical Cardiological Dispensary, Novosibirsk, Russia.