



Романова И.С.¹ ✉, Рузанов Д.Ю.², Кожанова И.Н.¹, Чак Т.А.¹, Семёнов А.В.²

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² Республиканский научно-практический центр медицинских технологий, информатизации, управления и экономики здравоохранения, Минск, Беларусь

Актуальные вопросы специфической терапии хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. Фармакоэкономический анализ применения лекарственного препарата риоцигуат

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Романова И.С. – концепция и дизайн исследования, систематический поиск литературы, фармакоэкономический анализ, редактирование статьи; Рузанов Д.Ю. – концепция и дизайн исследования, редактирование статьи; Кожанова И.Н. – концепция и дизайн исследования, систематический поиск литературы, фармакоэкономический анализ, редактирование статьи; Чак Т.А. – систематический поиск литературы, написание текста статьи; Семёнов А.В. – редактирование текста статьи.

Подана: 19.07.2023

Принята: 28.08.2023

Контакты: irina.romanova@tut.by

Резюме

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) – редкая тяжелая форма легочной гипертензии вследствие тромботической/эмболической обструкции легочных артерий. В настоящее время единственным препаратом, специально показанным для ХТЭЛГ, является стимулятор растворимой гуанилатциклазы – риоцигуат. Риоцигуат включен в международные руководства по лечению легочной гипертензии, так как его применение при неоперабельной форме ХТЭЛГ и персистирующей/рецидивирующей форме ХТЭЛГ имеет высокий класс рекомендаций и уровень доказательности (I-B). Согласно международной Кёльнской консенсусной конференции по ХТЭЛГ риоцигуат является единственным пероральным препаратом с доказанной эффективностью для лечения неоперабельной или персистирующей/рецидивирующей ХТЭЛГ после легочной эндартерэктомии. Евразийские рекомендации по диагностике и лечению ХТЭЛГ (2020), являющиеся основополагающим документом при лечении ХТЭЛГ в Республике Беларусь, предполагают использование риоцигуата в качестве препарата первого выбора для лечения пациентов с неоперабельной или резидуальной ХТЭЛГ с целью улучшения переносимости физических нагрузок.

Принимая во внимание доказательства клинической эффективности риоцигуата в лечении пациентов с ХТЭЛГ, проведено фармакоэкономическое исследование с позиции системы здравоохранения Республики Беларусь.

Фармакоэкономическое исследование проводилось с применением анализа «минимизации затрат», анализа «затраты/эффективность» и анализа «затраты/полезность» с учетом данных систематического обзора о применении лекарственного препарата Адемпас® у взрослых пациентов с неоперабельной или персистирующей/рецидивирующей ХТЭЛГ.

Комплексный фармакоэкономический анализ применения лекарственного препарата Адемпас® (риоцигуат) для лечения взрослых пациентов с неоперабельной или

персистирующей/рецидивирующей ХТЭЛГ в условиях системы здравоохранения Республики Беларусь показал, что его применение экономически целесообразно в сравнении с терапией бозентаном на основании полученных результатов анализа «затраты/эффективность».

Ключевые слова: хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, риоцигуат, анализ «минимизации затрат», анализ «затраты/эффективность», анализ «затраты/полезность», фармакоэкономика

Irina S. Romanova¹ ✉, Dmitry Y. Ruzanov², Irina N. Kozhanova¹, Tatyana A. Chak¹, Alexander V. Semenov²

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² Republican Scientific and Practical Center for Medical Technologies, Informatization, Management and Health Economics, Minsk, Belarus

Topical Issues of Specific Therapy of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. Pharmacoeconomical Analysis of the Use of the Drug Riociguat

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Irina S. Romanova – the concept and design of the study, systematic literature search, pharmacoeconomical analysis, the article editing; Dmitry Y. Ruzanov – the concept and design of the study, the article editing; Irina N. Kozhanova – the concept and design of the study, systematic literature search, pharmacoeconomical analysis, the article editing; Tatyana A. Chak – systematic literature search, the article writing; Alexander V. Semenov – the article editing.

Submitted: 19.07.2023

Accepted: 28.08.2023

Contacts: irina.romanova@tut.by

Abstract

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) is a rare severe form of pulmonary hypertension due to thrombotic/embolic obstruction of the pulmonary arteries. Currently, riociguat, a soluble guanylate cyclase thymulator, is the only drug specifically indicated for the treatment of CTEPH. Riociguat is included in the international guidelines for the treatment of pulmonary hypertension, since its use in the inoperable form of CTEPH and persistent/recurrent form of CTEPH has a high class of recommendations and a level of evidence (I-B). Riociguat is the only oral drug with proven efficacy for the treatment of inoperable or persistent/recurrent CTEPH after pulmonary endarterectomy according to the International Cologne Consensus Conference on CTEPH. The Eurasian Recommendations for the Diagnosis and Treatment of CTEPH (2020) are the fundamental document for the treatment of CTEPH in the Republic of Belarus. Riociguat is used as a first-choice drug for the treatment of patients with inoperable or residual CTEPH in order to improve exercise tolerance according to these recommendations.

Taking into account the evidence of the clinical efficacy of riociguat in the treatment of patients with CTEPH, a pharmacoeconomic study was conducted from the perspective of the healthcare system of the Republic of Belarus.

The pharmacoeconomical study was conducted using the "cost minimization" analysis, the "cost/effectiveness" analysis and the "cost/utility" analysis, taking into account the data of a systematic review of the use of the drug Adempas® in adult patients with inoperable or persistent/recurrent HTELГ.

Comprehensive pharmacoeconomical analysis of the use of the drug Adempas® (riociguat) for the treatment of adult patients with inoperable or persistent/recurrent CTEPH in the conditions of the healthcare system of the Republic of Belarus, it has shown that its use is economically feasible in comparison with bosentan therapy based on the results of the cost/effectiveness analysis.

Keywords: chronic thromboembolic pulmonary hypertension, riociguat, cost minimization analysis, cost/effectiveness analysis, cost/utility analysis, pharmacoeconomics

■ ВВЕДЕНИЕ

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) – тяжелая форма легочной гипертензии (ЛГ) вследствие тромботической/эмболической обструкции легочных артерий, которая обычно является поздним осложнением острой тромбоэмболии в систему легочной артерии (ТЭЛА). Организованные тромботические массы вызывают стенозирование/обструкцию легочных артерий эластического типа, что приводит к повышению легочного сосудистого сопротивления и давления в легочной артерии [1].

ХТЭЛГ – редкое заболевание с распространенностью 8–40 случаев на 1 млн населения, заболеваемостью 5–10 случаев на 1 млн населения в год, однако точные эпидемиологические данные в различных странах Евразийского содружества и мире в настоящее время отсутствуют [2, 3]. Как позднее осложнение острой ТЭЛА ХТЭЛГ развивается у 0,1–9,1% пациентов практически во всех возрастных группах с одинаковой частотой среди мужчин и женщин в течение первых двух лет после перенесенного эпизода [4–6].

Скрининговым инструментом диагностики выступает эхокардиография (ЭхоКГ), метод, позволяющий выявить ключевой признак ХТЭЛГ – наличие ЛГ [1]. С точки зрения эффективной диагностики оптимальное время для направления к специалисту – через 3 мес. стабильной антикоагулянтной терапии после эпизода острой ТЭЛА [1].

При постановке или для дифференциации диагноза ХТЭЛГ пациент направляется на консультацию в Республиканский центр легочной гипертензии, который находится на базе РНПЦ «Кардиология».

В современной клинической классификации ЛГ ХТЭЛГ, наряду с другими обструкциями легочных артерий (опухолы, сосудистые аномалии, эмболы), относится к группе 4 [1]. Функциональная классификация ЛГ (ВОЗ) – это адаптированный вариант классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA) для пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), где к IV классу относятся пациенты, которые не способны переносить любую физическую нагрузку без появления одышки, слабости, болей в грудной клетке, предобморочных состояний. Симптомы могут присутствовать даже в покое, дискомфорт возрастает при минимальной нагрузке.

В отличие от других форм патологии ХТЭЛГ является потенциально излечимым заболеванием с помощью хирургического лечения методом легочной

эндартерэктомии (ЛЭЭ); технически неоперабельным пациентам показана специфическая терапия и, при технической возможности, эндоваскулярное лечение – баллонная ангиопластика (БАП) легочных артерий. При ХТЭЛГ ЛЭЭ является методом выбора, так как это потенциально излечивающий вариант. Согласно общепринятой медицинской практике до начала лекарственной терапии необходимо провести expertную оценку операбельности [1].

Общие меры и стандартное лечение у неоперабельных или ожидающих ЛЭЭ пациентов с ХТЭЛГ подобны таковым при ЛГ [1, 6].

Согласно зарубежным регистрам установлено, что около 30–40% пациентов с ХТЭЛГ являются неоперабельными в силу дистального поражения легочного русла или в силу наличия противопоказаний [7]. При отсутствии лечения прогноз ХТЭЛГ неблагоприятный и зависит от степени ЛГ. По данным исследований, десятилетняя выживаемость пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ при уровне среднего ДЛА в диапазоне 31–40 мм рт. ст. составляет 50%; 41–50 мм рт. ст. – 20%; при среднем ДЛА более 50 мм рт. ст. – 5% [8]. По данным международного регистра ХТЭЛГ, трехлетняя выживаемость пациентов после ЛЭЭ составила 89%, при неоперабельных формах – 70% [9].

Согласно Евразийским рекомендациям по диагностике и лечению пациентов с ХТЭЛГ, следует выделить два раздела лекарственной терапии [1]:

- поддерживающая терапия, включающая оральные антикоагулянты, диуретики, сердечные гликозиды и оксигенотерапию;
- специфическая терапия, включающая стимуляторы гуанилатциклазы, простаноиды, АРЭ, иФДЭ-5.

Принципы терапии ХТЭЛГ, представленные на международной Кёльнской консенсусной конференции по ХТЭЛГ, а также другие европейские рекомендации, основанные на руководствах по клинической практике Европейского общества кардиологов и Европейского респираторного общества, сопоставимы с описанными выше Евразийскими рекомендациями [6, 10].

Поддерживающая терапия

Оральные антикоагулянты составляют основу медикаментозной терапии, назначаются пожизненно, в том числе у оперированных пациентов. Препаратом выбора является антагонист витамина К варфарин. Новые антикоагулянты не рекомендуются в связи с отсутствием доказательной базы. При назначении варфарина диапазон целевых значений международного нормализованного отношения (МНО) составляет 2,5–3,5 [8, 11]. В качестве альтернативы варфарину у ряда пациентов с ЛГ с нестабильным МНО, повышенным риском кровотечений или плохой переносимостью препарата рекомендовано использовать низкомолекулярные гепарины.

Диуретики рекомендуются во всех случаях развития декомпенсации правого желудочка, позволяют улучшить клиническое состояние пациентов. Дозы диуретиков должны титроваться во избежание резкого падения объема циркулирующей крови и снижения артериального давления. Предпочтение отдается петлевым диуретикам (фуросемид, торасемид), однако также целесообразно присоединение антагонистов альдостерона (спиронолактон, эплеренон). Во всех случаях назначения диуретиков необходимо тщательно контролировать уровни электролитов крови, а также состояние функции почек [1, 11].



Оксигенотерапия рекомендуется всем пациентам при наличии десатурации в покое $\text{SaO}_2 < 90\%$ или при сопутствующей хронической обструктивной болезни легких на протяжении не менее 15 часов в сутки. В амбулаторных условиях оксигенотерапия необходима для улучшения клинической симптоматики, коррекции десатурации при физической нагрузке [1, 6].

Назначение дигоксина в низких дозах (0,125–0,25 мг/сутки) рекомендуется для урежения желудочкового ритма при наджелудочковых тахикардиях. Добутамин назначается в терминальной стадии заболевания и в ряде случаев позволяет достичь стабилизации состояния [1].

Специфическая терапия

ЛГ-специфическая терапия показана при неоперабельной форме ХТЭЛГ, пациентам, которым отказано в проведении операции ЛЭЭ, при остаточной (резидуальной) или персистирующей ЛГ после проведения хирургического вмешательства [12].

Применение постоянной ЛГ-специфической терапии требуется у трех групп пациентов с ХТЭЛГ:

1. Пациенты с ХТЭЛГ, которым отказано в проведении операции (неоперабельная форма).
2. Пациенты, перенесшие операцию ЛЭЭ, имеющие остаточную ЛГ (резидуальная/персистирующая форма).
3. Пациенты с ХТЭЛГ, отказавшиеся от предложенного оперативного лечения.

Теоретическая база в пользу применения ЛГ-специфической терапии при ХТЭЛГ основывается на патофизиологических и патоморфологических сходствах этих форм ЛГ [1, 6]. Помимо обструкции проксимального русла морфологическая картина ХТЭЛГ характеризуется поражением микрососудистого русла легких, что служит обоснованием для применения препаратов, используемых для лечения ЛГ. Так, при анализе гистологической картины дистальных отделов легочных артерий у пациентов с ХТЭЛГ в неокклюзированных областях могут развиваться неотличимые от ЛГ проявления легочной артериопатии, в том числе плексиформные поражения. Как при ЛГ, у пациентов с ХТЭЛГ определяются повышенные уровни эндотелина-1 в плазме крови, нарушения в системе тромбоксан/простациклин, нарушение продукции оксида азота, которые тесно коррелируют с показателями гемодинамики и клинической тяжестью заболевания [4, 12].

Таким образом, постоянная ЛГ-специфическая терапия рекомендуется пациентам с ХТЭЛГ с ФК II–IV (ВОЗ), которым отказано в проведении операции (неоперабельная форма) или в случае отказа пациента от предложенного оперативного лечения, а также перенесшим операцию ЛЭЭ с остаточной ЛГ (резидуальная/персистирующая форма).

Специфическая терапия направлена на улучшение/стабилизацию клинического состояния пациентов, переносимости физических нагрузок, гемодинамических параметров, показателей качества жизни, замедление темпов прогрессирования заболевания, снижение потребности в госпитализациях по причине ЛГ, а также улучшение их выживаемости. Современные ЛГ-специфические препараты обладают не только вазодилататорным действием, но и рядом важных дополнительных свойств – цитопротективным, антипролиферативным, антифиброзным, дезаггеггантным и т. д. Они воздействуют на патогенетические мишени заболевания – гиперактивацию

системы эндотелина; дефицит эндогенного простаглицлина (аналоги простаглицлина (простаноиды) и оксида азота, стимуляторы растворимой гуанилатциклазы (рЦГ)) [1].

В настоящее время единственным препаратом, специально показанным для ХТЭЛГ, является стимулятор растворимой гуанилатциклазы – риоцигуат (I, B). Риоцигуат рекомендуется для лечения пациентам с неоперабельной или резидуальной ХТЭЛГ в качестве препарата первого выбора с целью улучшения переносимости физических нагрузок [1] и является единственным представителем класса стимуляторов рЦГ, одобренным по показанию ЛГ. Препарат имеет двойной механизм действия: независимо от уровня эндогенного оксида азота (NO) напрямую стимулирует рЦГ и, с другой стороны, повышает чувствительность фермента к эндогенному NO [6]. За счет повышения уровня циклического гуанозинмонофосфата риоцигуат приводит к вазорелаксации, подавлению воспаления, фиброза и пролиферации эндотелиальных и гладкомышечных клеток, что было показано на экспериментальных моделях ЛГ [13, 14].

В рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) фазы II у пациентов с ХТЭЛГ риоцигуат к 12-й неделе терапии вызывал достоверное снижение легочно-сосудистого сопротивления, а также значительный прирост дистанции в тесте 6-минутной ходьбы (6MTX) [14]. РКИ CHEST-1 (Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Soluble GuanylateCyclase Stimulator Trial-1) фазы III стало первым РКИ по оценке эффективности и безопасности лекарственной терапии у пациентов с неоперабельными и резидуальными формами ХТЭЛГ, в котором были получены убедительные позитивные результаты. Всего в соотношении 2:1 рандомизирован 261 пациент с неоперабельной формой ХТЭЛГ или персистирующей (резидуальной) ЛГ после ЛЭЭ (27% пациентов), ранее не получавший ЛГ-специфические препараты, для получения риоцигуата или плацебо соответственно [15]. Каждые 2 недели под контролем уровня артериального давления и симптоматики осуществлялась титрация дозы от стартовой в 1 мг 3 раза в сутки до максимальной дозы 2,5 мг 3 раза в сутки с шагом 0,5 мг 1 раз в 2 недели. К 16-й неделе лечения риоцигуат обеспечивал прирост дистанции в 6МХД на 39 м по сравнению с исходным уровнем (первичная конечная точка) ($p < 0,001$). Улучшение 6MTX было достоверным как в группе неоперабельных пациентов (+54 м), так и при резидуальных формах заболевания (+27 м).

При изучении вторичных конечных точек позитивные достоверные результаты были получены при оценке динамики ключевых гемодинамических показателей (легочное сосудистое сопротивление, среднее давление в легочной артерии (ДЛА), сердечный индекс), N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида, функционального класса (ВОЗ), индекса одышки по Боргу, показателей качества жизни. Не было отмечено достоверных различий между группами по влиянию на время до развития клинического ухудшения. Наиболее частыми нежелательными явлениями были диспепсия, головокружения, головные боли [15].

В открытом исследовании CHEST-2 при оценке долгосрочной эффективности и безопасности риоцигуата данные 2-летнего наблюдения за пациентами, получавшими риоцигуат, доказали стабильный положительный эффект терапии: у 86% пациентов не отмечалось признаков клинического ухудшения, выживаемость пациентов составила 96% [16]. К настоящему времени накоплены данные долгосрочных наблюдений, демонстрирующие эффективность риоцигуата в виде улучшения клинической симптоматики, функционального статуса, легочной гемодинамики у пациентов с неоперабельными и резидуальными формами ХТЭЛГ [17].



Риоцигуат включен в международные руководства по лечению ЛГ [6, 10, 18], так как его применение при неоперабельной форме ХТЭЛГ и персистирующей/рецидивирующей форме ХТЭЛГ имеет высокий класс рекомендаций и уровень доказательности (I, B), в то время как другие ЛГ-специфические препараты (бозентан и силденафил), имея низкий класс рекомендаций и уровень доказательности, могут быть рассмотрены только при неоперабельной форме ХТЭЛГ (IIb, B). К настоящему времени согласно международной Кельнской консенсусной конференции по ХТЭЛГ риоцигуат является единственным пероральным препаратом с доказанной эффективностью для лечения неоперабельной или персистирующей/рецидивирующей ХТЭЛГ после ЛЭЭ [10].

Согласно Евразийским рекомендациям по диагностике и лечению ХТЭЛГ, риоцигуат рекомендуется для лечения пациентов с неоперабельной или резидуальной ХТЭЛГ в качестве препарата первого выбора с целью улучшения переносимости физических нагрузок [1]. Республика Беларусь является членом ЕАЭС, поэтому Евразийские рекомендации по диагностике и лечению ХТЭЛГ (Москва, 2020) – основополагающий документ при лечении ХТЭЛГ [1].

■ ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

На фармацевтическом рынке Республики Беларусь ЛП Адемпас® (риоцигуат) производства компании Bayer AG, Германия, появился в 2021 г. С учетом доказательства клинической эффективности этого препарата в лечении пациентов с ХТЭЛГ проведено фармакоэкономическое исследование в условиях системы здравоохранения Республики Беларусь.

Цель исследования

Установить экономическую приемлемость применения ЛП Адемпас® (риоцигуат) в лечении взрослых пациентов (от 18 лет) с неоперабельной или персистирующей/рецидивирующей ХТЭЛГ в условиях системы здравоохранения Республики Беларусь.

Материалы и методы

При проведении фармакоэкономического исследования использовались анализ «минимизации затрат», анализ «затраты/эффективность» и анализ «затраты/полезность» с учетом данных систематического обзора о применении лекарственного препарата риоцигуат у взрослых пациентов с неоперабельной или персистирующей/рецидивирующей ХТЭЛГ.

В 2006 г. было завершено неконтролируемое исследование с включением 47 пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ (дистальное поражение артерий или персистирующей легочной гипертензией после ТЭЛА), которое продемонстрировало многообещающие результаты в отношении улучшения бМТХ на фоне применения бозентана [19]. В исследовании R.J. Hughes, 2006, среднее изменение в бМТХ за 4-месячный период составило $49 \pm 8,4$ м ($p=0,001$) от исходного уровня, а через год – 52 м [19]. Эти результаты не были подтверждены более поздним исследованием BENEFit, 2008, которое было проведено на более высоком доказательном уровне, где сравниваемые группы пациентов с ХТЭЛГ, принимающие бозентан либо плацебо, были рандомизированы двойным слепым методом [20]. Среднее изменение в бМТХ на 16-й неделе составляло 2,9 м и 0,8 м для группы пациентов, принимающих бозентан и плацебо

соответственно, что привело к изменению в среднем на 2,2 м (95% ДИ: 22,5 до 26,8 м; $p=0,5449$). Учитывая более скромные полученные результаты эффективности в клиническом плацебо-контролируемом исследовании, в действующей инструкции по медицинскому применению бозентан сохранил показания только для пациентов с ЛГ и не имеет показания при ХТЭЛГ. Следовательно, бозентан применялся off-label у пациентов с ХТЭЛГ до появления риоцигуата на фармацевтическом рынке Республики Беларусь.

Таким образом, сопоставимым CHEST-1 по длительности для пациентов с ХТЭЛГ, принимающих бозентан, было исследование BENEFit [20].

Результаты

Рассчитанные коэффициенты «затраты/полезность» (CUR) для 4-летней модели (марковский цикл 4 месяца) и для 2-летней модели (марковский цикл 1 год) ведения пациентов, принимающих ЛГ-специфическую терапию (риоцигуат, бозентан, бозентан + силденафил), показали более высокую стоимость года сохраненной жизни для пациентов, принимающих риоцигуат.

Рассчитанные коэффициенты «затраты/эффективность» (CER) для 16-недельной модели ведения пациентов, принимающих ЛГ-специфическую терапию (риоцигуат, бозентан), показали низкую стоимость дополнительного метра в бМХТ для пациентов, принимающих риоцигуат, в сравнении с бозентаном: CER риоцигуата (481 бел. руб.), CER бозентана (3620 бел. руб.) при включении в расчеты стоимости ЛП бозентан, по данным открытых интернет-источников <https://tabletka.by/> по состоянию на 22.02.2023. Включение в расчеты стоимости ЛП бозентан, по данным Республиканского формуляра лекарственных средств на 2023 год, не повлияло на полученный результат: CER риоцигуата (481 бел. руб.), CER бозентана (3786 бел. руб.).

Исходя из общего количества пациентов в Республике Беларусь старше 18 лет (7 407 813 человек), вероятности появления клинических признаков ТЭЛА (2 случая на 1000 населения в год), вероятности смертности при немассивной ТЭЛА и своевременно начатой терапии (2,7%), а при массивной 40,0%; частоте развития ХТЭЛГ у пациентов, перенесших ТЭЛА (в среднем 1,5%), и доли неоперабельных, с персистирующей/рецидивирующей ХТЭЛГ пациентов (57,0%), количество пациентов с неоперабельной или персистирующей/рецидивирующей ХТЭЛГ может составить 72 пациента. С учетом доли пациентов, которые улучшают свое клиническое состояние на фоне применения бозентана, и допуская, что половине пациентов при неэффективности бозентана может быть добавлен силденафил, количество пациентов старше 18 лет, нуждающихся в назначении риоцигуата, может составить 27 человек.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комплексный фармакоэкономический анализ применения ЛП Адемпас® (риоцигуат) для лечения взрослых пациентов (от 18 лет) с неоперабельной или персистирующей/рецидивирующей ХТЭЛГ в условиях системы здравоохранения Республики Беларусь показал, что применение ЛП экономически целесообразно в сравнении с терапией бозентаном на основании полученных результатов анализа «затраты/эффективность» (стоимость 1 дополнительного метра в бМХТ дешевле на фоне применения риоцигуата в сравнении с бозентаном).

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Chazova I., Martynyuk T., Valieva Z. *Eurasian guidelines for the diagnosis and treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension* [Electronic resource]. Available at: https://cardio-eur.asia/media/files/clinical_recommendations/Eurasian_guidelines_for_the_diagnosis_and_treatment_of_chronic_thromboembolic_pulmonary_hypertension.pdf (accessed 09.11.2022). (in Russian)
2. Martynyuk T. *Pulmonary hypertension: diagnosis and treatment*. Moscow: MIA. 2018; 304 p. (in Russian)
3. Ashaye A.O. *Cost-effectiveness of riociguat and bosentan for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: thesis for the degree of master of science*. Boston: [s.n.]. 2017; 76 p.
4. Chazova I., Martynyuk T., Valieva Z. Clinical and instrumental characteristics of newly diagnosed patients with various forms of pulmonary hypertension according to the Russian National Registry. *BioMed Res Int*. 2020;2020:6836973. doi: 10.1155/2020/6836973.
5. Guérin L., Couturaud F., Parent F. Prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. Prevalence of CTEPH after pulmonary embolism. *Thromb Haemost*. 2014;112(3):598–605. doi: 10.1160/TH13-07-0538.
6. Galiè N., Humbert M., Vachiery J.L. 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.
7. Madani M.M., Auger W.R., Pretorius V. Pulmonary endarterectomy: recent changes in a single institution's experience of more than 2,700 patients. *Ann. Thorac Surg*. 2012;94(1):97–103. doi: 10.1016/j.athoracsur.2012.04.004.
8. Chazova I., Martynyuk T. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (Part 2). *Terapevt Arkh*. 2016;88(10):63–73. doi: 10.17116/terarkh201688663-73 (in Russian)
9. Delcroix M., Lang I., Pepke-Zaba J. Long-term outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *Circulation*. 2016;133(9):859–71. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016522.
10. Hoepfer M.M., Apitz C., Grünig E. Targeted therapy of pulmonary arterial hypertension: updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol*. 2018;272S:37–45. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.08.082.
11. Chazova I., Martynyuk T. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (Part 2). *Terapevt Arkh*. 2016;88(10):63–73. doi: 10.17116/terarkh201688663-73 (in Russian)
12. Chernyavskij A., Edemskij A., Chernyavskij M. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Pulmonary hypertension*. Moscow, 2019;365–418.
13. Stasch J.P., Pacher P., Evgenov O.V. Soluble guanylate cyclase as an emerging therapeutic target in cardiopulmonary disease. *Circulation*. 2011;123(20):2263–73. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.981738.
14. Ghofrani H.A., Hoepfer M.M., Halank M. Riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension: a phase II study. *Eur Respir J*. 2010;36(4):792–9. doi: 10.1183/09031936.00182909.
15. Ghofrani H.A., D'Armini A.M., Grimminger F. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J of Med*. 2013;369:319–29. doi: 10.1056/NEJMoa1209657.
16. Simonneau G., D'Armini A.M., Ghofrani H.A. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a long-term extension study (CHEST-2). *Eur Respir J*. 2015;45(5):1293–302. doi: 10.1183/09031936.00087114.
17. Tsai C.H., Wu C.K., Kuo P.H. Riociguat improves pulmonary hemodynamics in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Acta Cardiol Sin*. 2020;36(1):64–71. doi: 10.6515/ACS.202001_36(1).20190612A.
18. Barberà J.A., Román A., Gómez-Sánchez M.Á. Guidelines on the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: summary of recommendations. *Arch Bronconeumol*. 2018;54(4):205–215.
19. Hughes R.J., Jais X., Bonderman D. The efficacy of bosentan in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a 1-year follow-up study. *Eur Respir*. 2006;28(1):138–43. doi: 10.1183/09031936.06.00135905.
20. Jais X., D'Armini A.M., Jansa P. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFIT (Bosentan Effects in inoperable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. *J the Am Coll of Cardiol*. 2008;52(25):2127–34. doi: 10.1016/j.jacc.2008.08.059.