

УДК 616.1/9

ИННОВАЦИЯ В МЕДИКАМЕНТОЗНОМ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И НЕОПЕРАБЕЛЬНОЙ, ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ/РЕЗИДУАЛЬНОЙ ФОРМАМИ ХРОНИЧЕСКОЙ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ: СТИМУЛЯТОР РАСТВОРИМОЙ ГУАНИЛАТЦИКЛАЗЫ – РИОЦИГУАТ

И. Н. ТАРАН, Т. В. МАРТЫНЮК, С. Н. НАКОНЕЧНИКОВ, И. Е. ЧАЗОВА

*Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава РФ,
Научно-исследовательский институт кардиологии им. А. Л. Мясникова,
лаборатория легочной гипертензии, отдел гипертонии. Москва, Россия*

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) и хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) являются заболеваниями, чаще всего диагностируемыми на поздней стадии, с функциональным классом (ФК) легочной гипертензии III или IV по классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), и приводящими к тяжелой правожелудочковой недостаточности с последующим летальным исходом.

Современные исследования направлены на изучение фундаментальных терапевтических мишеней и на создание новых лекарственных препаратов, воздействующих на ранее установленные мишени.

Риоцигуат – первый представитель нового класса лекарственных препаратов-стимуляторов растворимой гуанилатциклазы (рГЦ). В обзоре проводится анализ основных исследований, в которых оценивалась эффективность/безопасность риоцигуата у пациентов с ЛАГ и неоперабельной, персистирующей/резидуальной формами ХТЭЛГ.

Ключевые слова: легочная артериальная гипертензия, хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, оксид азота, стимуляторы гуанилатциклазы, риоцигуат.

INNOVATION IN THE MEDICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION AND INOPERABLE, PERSISTENT/RECURRENT CHRONIC THROMBOEMBOLIC PULMONARY HYPERTENSION: SOLUBLE GUANILATE CYCLASE STIMULATOR – RIOCIGUAT

I. N. TARAN, T. V. MARTYNUK, S. N. NAKONECHNIKOV, I. E. CHAZOVA

*Federal State Budgetary Institution Russian Cardiology Research and Production Complex,
Scientific research institute of clinical cardiology of A. L. Myasnikov,
Laboratory of a pulmonary hypertension, Department of a hypertension, Moscow, Russia*

Pulmonary arterial hypertension (PAH) and chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) are diseases, diagnosed at a late stage with functional class III or IV according to World health organization (WHO). PAH and CTEPH leads to severe right heart failure and ultimately, death.

The modern researches aim at exploring the potential therapeutic targets, as at developing new drugs that can affect the previously set target. Riociguat is the first in a new class of soluble guanylatecyclase stimulators.

The analysis of main researches, which reflect the evidence of riociguat efficacy and safety in patients with PAH and inoperable, persistent/recurrent CTEPH, is presented in this review.

Key words: pulmonary arterial hypertension, chronic thromboembolic pulmonary hypertension, nitric oxide, guanylatecyclase stimulators, riociguat.

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) и хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) являются заболеваниями, чаще всего диагностируемыми на поздней стадии, с функциональным классом (ФК) легочной гипертензии (ЛГ) III или IV по классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), и приводящими к тяжелой правожелудочковой недо-

статочности с последующим летальным исходом. Диагноз ЛАГ устанавливается при уровне среднего давления в легочной артерии (ДЛА_{ср.}) >25 мм рт. ст. в покое по данным катетеризации правых отделов сердца, давлении заклинивания в легочной артерии (ДЗЛА) ≤15 мм рт. ст., легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) >3 ед. по Вуду, при исключении других причин прекапиллярной легочной ги-

пертензии, связанных с патологией легких, ХТЭЛГ и других редких патологий [1].

Верификация диагноза ХТЭЛГ основана на выявлении прекапиллярной ЛГ (среднее давление в легочной артерии ≥ 25 мм рт. ст., ДЗЛА ≤ 15 мм рт. ст., ЛСС > 2 ед. по Вуду) у больных с множественными хроническими/организованными окклюзирующими тромбами/эмболами в эластичных легочных артериях (основной, долевой, сегментарной, субсегментарной) [2, 3].

Распространенность ЛАГ в Европе варьируется от 15 до 50 больных на 1 млн во взрослой популяции, при этом минимальный уровень распространенности идиопатической легочной гипертензии (ИЛГ) составляет 5,9 случая на 1 млн населения. Редкость патологии, маловыраженная клиническая симптоматика и сложности диагностики могут затруднять оценку истинной распространенности ЛАГ [4].

Частота развития ЛГ после перенесенной острой тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) варьируется от 0,1 до 0,5 %. Считается, что ХТЭЛГ является часто встречающейся формой заболевания. Тем не менее истинную распространенность определить достаточно сложно, поскольку до 60 % больных могут не иметь в анамнезе перенесенную острую ТЭЛА или тромбоз глубоких вен нижних конечностей [3, 5].

Патофизиологические характеристики ЛАГ и ХТЭЛГ полно представлены Европейским кардиологическим обществом в рекомендациях 2015 года по диагностике и лечению легочной гипертензии, а также авторами «Федеральных клинических рекомендаций по диагностике и лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии 2015 года» И. Е. Чазовой, Т. В. Мартынюк, А. М. Чернявским. В связи с чем подробное описание данной темы не будет затронуто в обзоре.

Современные исследования направлены на изучение фундаментальных терапевтических мишеней и создание новых лекарственных препаратов, воздействующих на ранее установленные мишени.

При выборе медикаментозной тактики ведения пациента мишенями при ЛАГ и ХТЭЛГ являются дефицит оксида азота (NO) и простациклина, а также повышенная продукция эндотелина-1 [6]. Нарушение продукции NO играет важную роль в патогенезе ЛАГ и ХТЭЛГ. Эндогенный NO образуется из L-аргинина при помощи кальций-зависимой NO-синтазы. Под действием фермента NO-синтазы (NOS), представленной в организме тремя изоформами: NOS-1 – нейрональной или мозговой, NOS-2 – индуцируемой (i-NOS) или макрофагальной (mNOS), NOS-3 – eNOS, происхо-

дит окисление L-аргинина до L-цитруллина, NO и воды.

Образование NO определяется многочисленными факторами: экспрессией гена NO-синтазы, уровнем активности NO-синтазы и фосфодиэстеразы (ФДЭ), обеспечивающих регуляцию продукции циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), и постсинтетическим окислением NO. Таким образом, для лечения ЛАГ и ХТЭЛГ возможно использование субстрата для синтеза NO – L-аргинина, применение ингаляционного NO, ингибиторов ФДЭ типа 5 (ИФДЭ-5), генотерапии и т. д. [1]. NO регулирует вазодилатацию легочных сосудов, активируя растворимую гуанилатциклазу в гладкомышечных клетках резистивных сосудов (артерии, артериолы), повышая уровень цГМФ, который запускает каскад реакций, в конечном счете приводящих к снижению тонуса гладкой мускулатуры сосудов.

При ЛАГ и ХТЭЛГ обнаруживается сниженный уровень цГМФ в легочных сосудах за счет снижения активации растворимой гуанилатциклазы (рГЦ) – димерного, гем-содержащего, чувствительного к окислительно-восстановительным реакциям фермента, который катализирует синтез вторичного мессенджера NO – цГМФ. цГМФ обладает рядом биологических эффектов, а именно вазорелаксацией и ингибированием фиброза, пролиферативных процессов гладкомышечной стенки, апоптоза, процесса воспаления и агрегации тромбоцитов [7].

До недавних пор единственной терапевтической стратегией воздействия на цепочку NO – рГЦ – цГМФ и замедления деградации цГМФ являлось использование ИФДЭ-5, таких как силденафил. Клинические успехи, ассоциированные с применением ИФДЭ-5, привели к возникновению интереса к тестированию новых агентов, модулирующих связь NO, которые могут также успешно использоваться в клинической практике. В связи со значительным снижением продукции цГМФ в легочных сосудах у пациентов с легочной гипертензией в 60 % наблюдается недостижение желаемого ответа на терапию ИФДЭ-5 (силденафил) [8]. Таким образом, возможность воздействия на рГЦ путем ее стимуляции и возникновения дальнейшей вазодилатации, антипролиферативного и антифиброзирующего эффекта явились весьма привлекательным фактором для более тщательного исследования данного механизма.

Прямая стимуляция растворимой гуанилатциклазы направлена на компенсацию сниженной биодоступности NO [9]. Первые стимуляторы рГЦ, такие как пиразолопиридин BAY 41-2272

и BAY 41-8543, продемонстрировали положительные эффекты на экспериментальных моделях ЛГ у крыс, но были ассоциированы с неблагоприятным свойством фармакокинетики и метаболизма экспериментальных препаратов [8, 10]. Было продемонстрировано, что прямая фармакологическая стимуляция рГЦ с помощью BAY 41 приводит к вазодилатации легочных сосудов в экспериментальной модели у ягнят, гемодинамические ухудшения и структурные изменения были связаны с индукцией ЛГ монокроталином и гипоксией у крыс и мышей [11, 12].

Риоцигуат – первый представитель нового класса лекарственных препаратов-стимуляторов рГЦ. Эффект препарата заключается в повышении биосинтеза цГМФ посредством прямой стимуляции рГЦ подобно NO и путем повышения чувствительности фермента в условиях низких концентраций эндогенного NO [13, 14]. Наличие двойного действия за счет синергизма с эндогенным NO и NO-независимой стимуляции гуанилатциклазы является залогом более выраженного эффекта риоцигуата по сравнению с ИФДЭ-5 [13, 14]. На рисунке представлен механизм действия данного препарата. В экспериментальных исследованиях ЛГ с ангиопролиферативными изменениями была спровоцирована у крыс с помощью использования комбинации антагонистов рецепторов сосудистого эндотелиального фактора роста SU5416 и гипоксии. Через 21 день крысам был инициирован риоцигуат в дозе 10 мг/кг/день или силденафил 50 мг/кг/день, принимаемый в течение 14 дней, до момента проведения измерений контрольных показателей. Назначение риоцигуата или силденафила значительно снизило систолическое давление в правом желудочке. Риоцигуат в отличие

от силденафила заметно увеличил сердечный выброс в сравнении с плацебо ($60,8 \pm 0,8$ мл/мин, $p < 0,05$), а также значительно уменьшил гипертрофию правого желудочка, в сравнении с силденафилом ($0,55 \pm 0,02$, $p < 0,05$) [14].

В многоцентровом открытом неконтролируемом исследовании II фазы риоцигуат назначался больным с ЛАГ и ХТЭЛГ. К 12-й неделе наблюдался прирост дистанции теста 6-минутной ходьбы (ДТ6МХ) на 55 метров ($17,0\text{--}105,0$; $p < 0,0001$) у пациентов с ХТЭЛГ и на 57 метров ($25,0\text{--}117,0$; $p < 0,0001$) у пациентов с ЛАГ [15]. Лечение характеризовалось хорошей переносимостью при назначении препарата в дозах максимально до 2,5 мг 3 раза в сутки.

Позитивные результаты II фазы клинических исследований с риоцигуатом явились предпосылкой для изучения препарата в III фазе исследований с целью оценки клинической эффективности данного препарата при ЛАГ и ХТЭЛГ.

В III фазе рандомизированного плацебоконтролируемого клинического исследования PATENT-1 (Pulmonary Arterial Hypertension sGC-Stimulator Trial) приняли участие 443 пациента с ЛАГ. Критериями включения были возраст больных от 18 до 80 лет, наличие ЛАГ (1-я группа по классификации ВОЗ). Исходный уровень ДТ6МХ должен был составлять 150–450 м, ЛСС >300 дин $\times$ с $\times$ см $^{-5}$, ДЛАсп. >25 мм рт. ст. При этом одним из критериев включения в данное исследование являлся факт отсутствия приема ЛАГ-специфической терапии или ее приема на протяжении не более 3 месяцев до начала исследования (допускался прием антагонистов рецепторов к эндотелину (АРЭ) или простаноидов перорально, ингаляционно или подкожно).

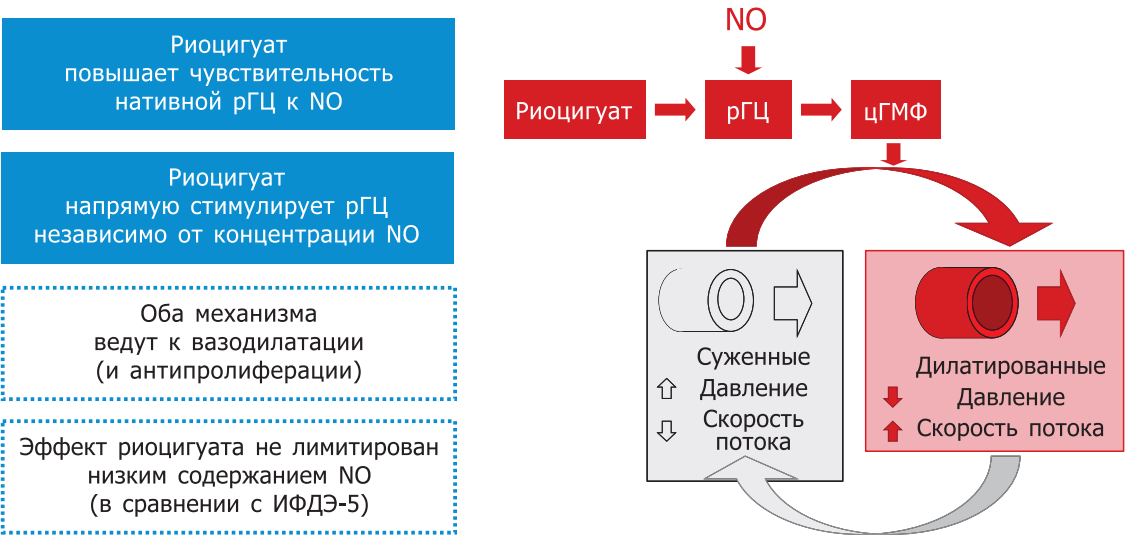


Рис. Механизм действия риоцигуата

Пациенты были распределены в соотношении 2:4:1 в группы: 1-я – принимающие плацебо, 2-я – принимающие риоцигуат в индивидуально назначаемой дозе до 2,5 мг 3 раза в сутки, 3-я – индивидуально назначалась доза риоцигуата 1,5 мг 3 раза в сутки соответственно. Группа пациентов, принимавших препарат в дозе 1,5 мг, была создана в экспериментальных целях для получения информации об эффективности более низких доз риоцигуата, и данные, полученные в этой группе, не были включены в последующие анализы эффективности. Средний возраст пациентов составлял 51 год, большинство пациентов имели диагноз «идиопатическая легочная гипертензия» с ФК по ВОЗ II (42 %) или III (53 %). Из них 44 % пациентов находились на терапии антагонистами эндотелииновых рецепторов, 6 % находились на терапии простаноидами и 50 % не принимали ЛАГ-специфической терапии. Из-за различных причин 38 пациентов выбыли из исследования до 12-й недели.

Первичной конечной точкой в исследовании PATENT-1 явилась ДТ6МХ, достигнутая к 12-й неделе лечения. Вторичными конечными точками были динамика к 12-й неделе ЛСС, ФК (ВОЗ), уровень N-терминального прогормона мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), индекс одышки по Боргу, изменение качества жизни (Европейский опросник EuroQol и опросник the Living with Pulmonary Hypertension, адаптированный вариант Миннесотского опросника при сердечной недостаточности), время до развития клинического ухудшения и безопасность терапии. К 12-й неделе с момента начальной точки наблюдалось увеличение ДТ6МХ в среднем на 30 м в группе пациентов, принимающих риоцигуат в дозе 2,5 мг 3 раза в сутки, при этом в группе плацебо наблюдалось снижение ДТ6МХ в среднем на 6 метров (предел среднего 36 м; 95 % ДИ: от 20 до 52; $p < 0,001$).

Значительные преимущества наблюдались в группе пациентов, принимающих 2,5 мг риоцигуата, по сравнению с группой плацебо в отношении вторичных конечных точек, включающих динамику показателей легочного сосудистого сопротивления ($p < 0,001$), NT-proBNP ($p < 0,001$), ФК (ВОЗ) ($p = 0,003$), время до клинического ухудшения ($p = 0,005$) и балл по шкале одышки Борга ($p = 0,002$). Риоцигуат улучшал ДТ6МХ как у пациентов ранее не получавших ЛАГ-специфическую терапию (+38 м), так и у принимавших АРЭ или простаноиды (+34 м). Причем у пациентов, принимавших АРЭ ($n = 113/54$), разница между группами риоцигуата и плацебо составила 24 м. При-

соединение риоцигуата к простаноидам ($n = 20/7$) обеспечило прирост Д6МХ по сравнению с плацебо на 106 м.

В исследовании PATENT-1 риоцигуат значительно снижал уровень NT-proBNP по сравнению с исходными данными (средняя динамика значений -432 пг/л, 95 % ДИ -782 до -8). Значительное снижение NT-proBNP у пациентов с ЛАГ, получающих риоцигуат, может говорить о благоприятном эффекте данного препарата на состояние правого желудочка. Полученные данные можно объяснить снижением постнагрузки правого желудочка (ПЖ) ввиду вазодилатации легочных артерий; обратным ремоделированием легочной сосудистой сети, опосредованным антипролиферативным и антифибротическим эффектом; прямым эффектом препарата на правый желудочек. Эти возможности могут быть поддержаны результатами экспериментов на модели хронической перегрузки ПЖ, созданной на мышах, где лечение риоцигуатом снижало содержание коллагена ПЖ и улучшало фракцию выброса ПЖ.

В исследовании PATENT-1 катетеризация правых отделов сердца была выполнена 339 пациентам в начале и в конце исследования. Статистически значимое снижение ЛСС ($-226 \text{ дин} \times \text{с} \times \text{см}^5$) было выявлено в группе приема максимальной дозы риоцигуата 2,5 мг 3 раза в сутки по сравнению с группой плацебо. При оценке переносимости терапии наблюдался высокий уровень безопасности риоцигуата. Прекращение терапии наблюдалось в 3 % случаях в группе пациентов, принимающих 2,5 мг риоцигуата, по сравнению с 7 % в группе плацебо. Синкопальные состояния возникали более редко в группе пациентов, находящихся на 2,5 мг риоцигуата (1 %), по сравнению с группой плацебо (4 %). Риск возникновения гипотензии (10 %) и анемии (8 %) был выше в группе 2,5 мг риоцигуата по сравнению с группой плацебо (2 % каждой), но без статистической значимости различий.

После оценки начальной переносимости и эффективности риоцигуата в дозе 2,5 мг 3 раза в день в течение 20 недель в исследовании PATENT-1 III фазы пациенты были рандомизированы в длительное открытое клиническое исследование PATENT-2, оценивающее продолжительную эффективность и переносимость риоцигуата. Завершили свое участие в PATENT-1 405 пациентов (98 %), из них 396 (98 %) были включены в длительную фазу наблюдения исследования PATENT-2. По сравнению с исходными данными в группе пациентов, находящихся на терапии риоцигуатом, наблюдалось увеличение среднего

значения ДТ6МХ на 50 метров к первому году ($n=351$) и на 47 метров ко второму году ($n=296$). Количество пациентов с ФК (ВОЗ) I/II/III/IV было 12 (3 %), 169 (43 %), 212 (54 %) и 2 (1 %) исходно ($n=395$), по сравнению с 31 (9 %), 221 (61 %), 103 (28 %), 8 (2 %) к первому году ($n=363$) и 24 (8 %), 180 (59 %), 99 (32 %), 3 (1 %) ко второму году наблюдения ($n=306$). Ко второму году отмечались улучшение функционального класса (ВОЗ) по сравнению с исходными данными у 100 (33 %) пациентов, стабилизация у 179 (58 %) и ухудшение у 27 (9 %) пациентов. В общей популяции наблюдались изменения средней концентрации NT-proBNP по сравнению с исходными данными на -301 pg/mL (СО 1627) к первому году ($n=321$) и -145 pg/mL (1595) ко второму году наблюдения ($n=196$). Также были выявлены улучшения ко второму году наблюдения по полученным данным Европейского опросника качества жизни (EQ-5D) со средним изменением от исходных значений на $+0.06$ (СО 0.25; $n=217$). Уменьшение уровня одышки по Боргу выявлялось у 17 пациентов ко второму году наблюдения (средние изменения в сравнении с исходными значениями -0.38 [СО 1.85; $n=213$]). Уровень выживаемости к первому году составил 97 % (95 % ДИ 95–98) и 93 % (90–95) ко второму году наблюдения. Уровень пациентов без клинического ухудшения ко второму году наблюдения составил 79 % [16, 17].

Рандомизированное плацебоконтролируемое исследование CHEST-1 (The Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Soluble Guanylate Cyclase – Stimulator Trial 1) – исследование по оценке эффективности и безопасности лекарственной терапии у больных с неоперабельными и резидуальными формами ХТЭЛГ, в котором были получены убедительные позитивные результаты. В III фазу CHEST-1 был включен 261 пациент с неоперабельной или персистирующей (резидуальной) формой ХТЭЛГ после ЛТЭЭ (28 % больных). Ранее они не получали ЛАГ-специфические препараты. Рандомизация осуществлялась в соотношении 2:1 для получения риоцигуата или плацебо.

Средний возраст пациентов составил 59 лет, 66 % из них – женщины, 71 % исследуемых – европеоидной расы. Большинство из пациентов имели II (31 %) или III (64 %) функциональный класс (по ВОЗ) и неоперабельную форму ХТЭЛГ (72 % пациентов). К 16-й неделе наблюдения из исследования выбыли 18 пациентов. Стартовая доза риоцигуата составляла 1 мг 3 раза в сутки. Каждые две недели в зависимости от уровня АД и симптоматики осуществлялась титрация дозы

на 0,5 мг 3 раза в сутки до максимальной – 2,5 мг 3 раза в сутки.

Изменения ДТ6МХ по сравнению с исходными данными к 16-й неделе являлись первичной конечной точкой, а изменения ЛСС, уровня NT-proBNP, ФК (ВОЗ), времени до клинического ухудшения, оценка одышки по шкале Борга, вариабельность качества жизни и безопасности составляли вторичные точки. ДТ6МХ к 16-й неделе увеличилась в среднем на 39 м в группе риоцигуата по сравнению со снижением в среднем на 6 м в группе плацебо.

Риоцигуат продемонстрировал значительное улучшение уровня NT-proBNP ($p<0,001$) и ФК (ВОЗ) ($p=0,003$). Отмечалось значительное снижение NT-proBNP по сравнению с исходными данными (плацебокорректируемые средние значения -444 пг/л, 95 % ДИ -843 до -45).

Катетеризация правых отделов сердца была выполнена в начале и конце исследования 233 пациентам. Статистически значимое снижение ЛСС (-246 дин $\times$ с $\times$ см 5) было выявлено в группе риоцигуата по сравнению с плацебо [15].

В целом 237 пациентов после завершения участия в исследовании CHEST-1 были включены в длительное исследование CHEST-2. В течение первых 8 недель проводилась «слепая» титрация препарата, в последующем осуществлялось открытие терапии. Принимали терапию в течение 336 дней 182 пациента. Исследовательские анализы первых 12 недель CHEST-2 показали дополнительный прирост ДТ6МХ у пациентов за счет группы плацебо. К 12-й неделе исследования CHEST-2 у 129 пациентов наблюдался прирост ДТ6МХ, в среднем составивший $+63$ м (± 64 м) от исходных значений в исследовании CHEST-1.

К первому году исследования CHEST-2 ДТ6МХ увеличилась до $+59\pm 58$ м в группе пациентов, ранее принимавших риоцигуат ($n=114$), $+37\pm 69$ м у пациентов, ранее находившихся в группе плацебо ($n=58$), и $+51\pm 62$ м в общей популяции ($n=172$). В общей популяции среднее значение $\pm$ СО ДТ6МХ было 409 ± 96 м ($n=172$) к первому году наблюдения по сравнению с исходной 351 ± 78 м ($n=237$) [18]. К первому году ФК (ВОЗ) улучшился/стабилизировался/ухудшился у 50/45/4 % пациентов соответственно в бывшей группе риоцигуата ($n=117$) и 39/59/2 % соответственно в бывшей группе плацебо ($n=59$), 47/50/3 % – в общей группе ($n=176$). Пропорция пациентов из общей группы с ФК (ВОЗ) I/II/III/IV к первому году составила 14/54/31/1 % ($n=177$) соответственно, по сравнению с исходными данными – 1/31/65/3 % ($n=236$).

Непрерывное снижение уровня NT-proBNP в группе риоцигуата в исследовании CHEST-1 наблюдалось к первому году исследования CHEST-2 и составило -375 ± 1182 ($n=102$). Пациенты из группы плацебо CHEST-1 показали выраженное снижение NT-proBNP на -505 ± 1591 $\text{пг} \times \text{мл}^{-1}$ ($n=47$) после перевода на риоцигуат в исследовании CHEST-2 по сравнению с исходным уровнем ($n=68$). К концу первого года в общей популяции уровень NT-proBNP снизился на -416 ± 1321 $\text{пг} \times \text{мл}^{-1}$ ($n=149$) в сравнении с исходным уровнем ($n=204$) [18].

Улучшение показателей шкалы одышки по Боргу наблюдалось в группе риоцигуата к концу CHEST-1 (-1.05 ± 2.26 ($n=154$), что поддерживалось к 12-й неделе CHEST-2 ($n=145$) и к первому году лечения (-0.80 ± 2.41 ($n=113$)). Пациенты в бывшей группе плацебо показали начальные изменения уже в конце исследования CHEST-1 ($n=81$), с дальнейшим улучшением показателей после начала приема риоцигуата в исследовании CHEST-2 к 12-й неделе ($n=75$) и первому году (-0.57 ± 1.98 ($n=58$)) [18–20].

Более того, улучшение данных шкалы европейского опросника качества жизни наблюдалось в группе риоцигуата к концу CHEST-1 ($n=153$) и продолжалось в CHEST-2 к 12-й неделе ($n=147$) и первому году ($n=114$). В то же время пациенты из группы плацебо показали улучшение в течение исследования CHEST-1 ($n=80$), но при этом продемонстрировали умеренную положительную динамику после начала приема риоцигуата в CHEST-2 к 12-й неделе ($n=76$) и первому году ($n=59$). Выживаемость больных к первому году наблюдения в исследовании CHEST-2 составила 97 % (93 % worst-case анализ), уровень пациентов без клинического ухудшения составил 88 % (86 % worst-case анализ) [18].

К марту 2014 года 172 пациента находились на постоянном лечении риоцигуатом, 171 пациент принимал лечение более двух лет в рамках исследования CHEST-1 и CHEST-2, и 18 пациентов переключились на коммерческий препарат. За время наблюдения только 5 % пациентов были исключены из исследования в связи с нежелательными явлениями (НЯ), что говорит о хорошей переносимости риоцигуата. Наиболее часто встречались такие НЯ, связанные с приемом препарата, как головокружение (11 %), диспепсия (8 %) и гипотония (5 %). Было зарегистрировано 7 (3 %) синкопальных состояний (серьезное НЯ), связанных с риоцигуатом; 4 (2 %) легочных кровотечения (серьезное НЯ), не связанных с приемом препарата. Ко второму году наблю-

дения в исследовании CHEST-2 по сравнению с исходными данными CHEST-1 наблюдалось увеличение среднего значения $\pm \text{CO}$ ДТ6МХ на $+50 \pm 68$ м ($n=162$). Ко второму году наблюдения ФК (ВОЗ) улучшился/стабилизировался/ухудшился у 39/58/3 % пациентов ($n=172$). Ко второму году выживаемость составила 93 %, у 15 пациентов (10 %) была начата комбинированная ЛАГ-специфическая терапия [21].

Еще до недавних пор единственной терапевтической стратегией воздействия на путь превращения NO – рГЦ – цГМФ и замедления деградации цГМФ являлось использование ингибиторов фосфодиэстеразы типа 5 (ИФДЭ-5), таких как силденафил. Силденафил – мощный селективный ингибитор цГМФ-зависимой ФДЭ-5, предотвращая деградацию цГМФ, вызывает снижение ЛСС и перегрузки ПЖ.

Однако, учитывая особенности механизма действия, имеются некоторые преимущества стимуляторов рГЦ над ИФДЭ-5:

- терапевтическое действие ИФДЭ-5 зависит от исходной концентрации NO, которая снижена у пациентов с ЛАГ. В противоположность ИФДЭ-5, рГЦ за счет NO-независимого механизма действия остаются эффективными даже при заметно сниженной продукции NO;

- ИФДЭ-5 влияют на предотвращение деградации цГМФ, но при наличии заболеваний, когда уровень цГМФ низкий, как при ЛАГ, эффективность ИФДЭ-5 заметно ограничена. Более того, в условиях блокады фосфодиэстеразы 5-го типа с помощью ИФДЭ-5 сохраняется активность фосфодиэстераз других типов, способствующих деградации цГМФ;

- в экспериментальных работах ЛАГ было выявлено, что рГЦ активируется в артериях малого калибра как компенсаторный механизм, повышая возможность усиления терапевтических действий стимуляторов рГЦ.

В клинической практике у пациентов с ЛАГ, несмотря на терапию ИФДЭ-5, нередко не достигаются цели лечения или отмечается феномен «ускользания» эффекта, что требует усиления ЛАГ-специфической терапии. Вопрос о возможности замены патогенетической терапии ИФДЭ-5 на препарат из группы стимуляторов рГЦ является актуальным в настоящее время.

Концепция преимущества стимуляторов рГЦ над ИФДЭ-5 тестировалась в проспективном международном многоцентровом открытом несравнительном исследовании RESPITE (Riociguat clinical effects Studied in Patients with insufficient treatment response to PDE-5). Оценивались безопасность

и эффективность перехода с терапии ИФДЭ-5 на терапию риоцигуатом у пациентов с ЛАГ, не достигших целей лечения (имеющих неадекватный ответ) на терапию ИФДЭ-5. У 20 % пациентов, включенных в исследование, длительность приема терапии ИФДЭ-5 была менее 6 месяцев, у 13 % пациентов составляла от 5 до 10 лет.

Через 24 часа после отмены терапии ИФДЭ-5 была инициирована терапия риоцигуатом. Дизайн исследования состоял из 8-недельной фазы титрации дозы риоцигуата и дальнейшей 16-недельной фазы с поддерживающей дозой риоцигуата 2,5 мг 3 раза в сутки.

Исследуемыми конечными точками к 24-й неделе являлись изменения ДТ6МХ и ФК (ВОЗ), динамика NT-proBNP, показатели качества жизни (Европейский опросник EuroQol и опросник the Living with Pulmonary Hypertension, адаптированный вариант Миннесотского опросника при сердечной недостаточности), время до развития клинического ухудшения.

К 24-й неделе у 50 % пациентов отмечалось улучшение ФК с III (ВОЗ) до II ФК (ВОЗ). По сравнению с исходными данными к 24-й неделе отмечались увеличение ДТ6МХ с 353±78 до 392±112 м (среднее значение ±CO) (n=20); снижение ЛСС с 856±266 до 772±465 дин×сек×см⁻⁵ (среднее значение ±CO) (n=25); увеличение СИ с 2,2±0,3 до 2,6±0,6 л/мин/мин² (среднее значение ±CO) (n=25); снижение уровня NT-proBNP с 2208±2961 до 817±1066 пг/мл (среднее значение ±CO) (n=26) [22].

Переход с терапии ИФДЭ-5 на риоцигуат оказался безопасным. Результаты данного исследования поддерживают гипотезу успешного перехода с терапии ИФДЭ-5 на терапию риоцигуатом у пациентов с ЛАГ, имеющих неадекватный ответ на терапию ИФДЭ-5. Данная терапевтическая стратегия является перспективной в лечении пациентов с ЛАГ. Необходимо проведение рандоми-

зированных исследований с целью дальнейшего изучения этого вопроса.

В октябре 2013 года риоцигуат был одобрен Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств (США) как первый прямой стимулятор растворимой гуанилатциклазы для использования у пациентов с ЛАГ и ХТЭЛГ. В Европе он был одобрен для лечения ЛАГ и ХТЭЛГ в 2014 году. С 2014 года риоцигуат одобрен в нашей стране для лечения не только пациентов с ЛАГ, но и при неоперабельных и резидуальных формах ХТЭЛГ (табл.).

Рекомендована титрация риоцигуата с начальной дозы 1 мг 3 раза в сутки, с последующей эскалацией дозы на 0,5 мг каждые две недели до максимальной дозы 2,5 мг 3 раза в сутки к 6-й неделе лечения.

Таким образом, к настоящему времени появились убедительные данные о высокой эффективности и хорошей переносимости риоцигуата, представленные в серии качественно спланированных и проведенных рандомизированных клинических исследований. Появление этого инновационного препарата для лечения ЛАГ, обладающего уникальным механизмом действия, открывает новые перспективы патогенетической терапии пациентов, страдающих этой тяжелой и прогностически неблагоприятной патологией. Неоперабельная форма ХТЭЛГ, а также персистирующая и резидуальная формы заболевания после проведенной ЛТЭЭ имеют неблагоприятный прогноз. Ранее ЛАГ-специфические препараты не доказали долгосрочного позитивного влияния у этой категории больных. Риоцигуат является новой пероральной терапией для пациентов с ХТЭЛГ и обладает уникальным механизмом действия. Это новый препарат, одобренный для лечения пациентов с неоперабельной или персистирующей/резидуальной формой ХТЭЛГ, что основано на доказательной базе РКИ CHEST-1 и пролонгированной фазы

Таблица

Рекомендации по лечению пациентов с ХТЭЛГ [3]		
Рекомендация	Класс рекомендаций	Уровень доказательности
Риоцигуат рекомендуется для лечения больных с симптомами ХТЭЛГ в случае неоперабельной формы по заключению экспертной комиссии, включающей как минимум одного опытного хирурга, или при персистирующей/резидуальной ХТЭЛГ после легочной ТЭЭ	I	B
ЛАГ-специфические препараты могут быть назначены для лечения пациентов с симптомами ХТЭЛГ в случае невозможности проведения операции легочной ТЭЭ вследствие наличия неоперабельной формы заболевания по оценке команды хирургов, включающей как минимум одного опытного хирурга с опытом проведения ЛТЭЭ, или при резидуальной ЛГ после легочной ТЭЭ	IIb	B

CHEST-2. Помимо внушительных данных, касающихся улучшения ДТБМХ, препарат положительно влиял на результаты вторичных конечных точек. Таким образом, внедрение риоцигуата в клиническую практику можно назвать настоящим прорывом в лечении пациентов ХТЭЛГ, которым невозможно провести ЛТЭЭ.

Совсем недавно риоцигуат появился в клинической практике в России, а значит его активное применение в российских ведущих кардиологических и пульмонологических центрах для лечения как пациентов с ЛАГ, так и ХТЭЛГ в случае неоперабельных или резидуальных форм, обеспечит новые возможности в комплексном решении задач лечения этого тяжелого контингента пациентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Galie N., Hoeper M. M., Humbert M., Torbicki A., Vachiery J. L., Barbera J. A. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology and the European Respiratory Society, endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation. *Eur. Heart. J.* 2009; 30 (20): 2493–2537. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp297.
2. Kim N. H., Delcroix M., Jenkins D. P., Channick R., Darteville P., Jansa P. et al. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62 (Suppl): 92–99. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.10.024.
3. Чазова И. Е., Мартынюк Т. В., Чернявский А. М., Мершин К. В., Данилов Н. М., Матчин Ю. Г. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии – 2015. Режим доступа: <http://www.cardioweb.ru/klinicheskie-rekomendatsii>.
4. Chazova I. E., Martynyuk T. V., Chernyavskiy A. M., Mershin K. V., Danilov N. M., Matchin Yu. G. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu khronicheskoy tromboembolicheskoy legochnoy gipertenzii – 2015. [Internet]. Available from: <http://www.cardioweb.ru/klinicheskie-rekomendatsii>.
5. Humbert M., Sitbon O., Chaouat A., Bertocchi M., Habib G., Gressin V. et al. Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Circulation.* 2010; 122: 156–163. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.911818.
6. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health Riociguat (Adempas): Management of Inoperable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension; 2015 Jul.
7. Чазова И. Е., Авдеев С. Н., Царева Н. А., Мартынюк Т. В., Волков А. В., Наконечников С. Н. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Терапевтический архив.* 2014; 9: 4–23.
8. Chazova I. E., Avdeev S. N., Tsareva N. A., Martynyuk T. V., Volkov A. V., Nakonechnikov S. N. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu legochnoy gipertenzii. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2014; 9: 4–23.
9. Giaid A., Saleh D. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333: 214–221.
10. Stasch J. P., Pacher P., Evgenov O. V. Soluble guanylate cyclase as an emerging therapeutic target in cardiopulmonary disease. *Circulation.* 2011; 123: 2263–2273.
11. Leuchte H. H., Schwaiblmair M., Baumgartner R. A., Neurohr C. F., Kolbe T., Behr J. Hemodynamic response to sildenafil, nitric oxide, and iloprost in primary pulmonary hypertension. *Chest.* 2004; 125: 580–586.
12. Mittendorf J., Weigand S., Alonso-Alija C., Bischoff E., Feurer A., Gerisch M. et al. Discovery of riociguat (BAY 63-2521): a potent, oral stimulator of soluble guanylate cyclase for the treatment of pulmonary hypertension. *Chem. Med. Chem.* 2009; 4: 853–865. DOI: 10.1002/cmdc.200900014.
13. Evgenov O. V., Ichinose F., Evgenov N. V., Gnoth M. J., Falkowski G. E. et al. Soluble guanylate cyclase activator reverses acute pulmonary hypertension and augments the pulmonary vasodilator response to inhaled nitric oxide in awake lambs. *Circulation.* 2004; 110: 2253–2259.
14. Dumitrascu R., Weissmann N., Ghofrani H. A., Dony E., Beuerlein K. et al. Activation of soluble guanylate cyclase reverses experimental pulmonary hypertension and vascular remodeling. *Circulation.* 2006; 113: 286–290.
15. Grimminger F., Weimann G., Frey R., Voswinckel R., Thamm M., Bölkow D. et al. First acute haemodynamic study of soluble guanylatecyclase stimulator riociguat in pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2009; 33: 785–792. DOI: 10.1183/09031936.00039808.
16. Lang M., Kojonazarov B., Weissmann N., Grimminger F., Stasch J. P., Seeger W., Ghofrani H. A. et al. The soluble guanylate cyclase stimulator riociguat ameliorates pulmonary hypertension induced by hypoxia and SU5416 in rats. *BMC Pharmacology.* 2011; 11 (Suppl 1): 43.
17. Ghofrani H. A., Hoeper M. M., Halank M., Meyer F. J., Staehler G., Behr J., Ewert R. et al. Riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension: a phase II study. *Eur. Respir. J.* 2010; 36: 792–799. DOI: 10.1183/09031936.00182909.
18. Rubin L. J., Galie N., Grimminger F., Grünig E., Humbert M., Jing Z. C. et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a long-term extension study (PAT-ENT-2). *Eur. Respir. J.* 2015; 45 (5): 1303–1313.
19. Ghofrani H. A., Grimminger F., Grünig E., Huang Y., Jansa P., Jing Z. C. et al. Predictors of long-term outcomes in patients treated with riociguat for pulmonary arterial hypertension: data from the PATENT-2 open-label, randomised, long-term extension trial. *The Lancet Respiratory Medicine.* 2016; 2213–2600.
20. Simonneau G., D'Armini A. M., Ghofrani H. A., Grimminger F., Hoeper M. M., Jansa P., Kim N. H. et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a long-term extension study (CHEST-2). *European Respiratory Journal.* 2015; 45 (5): 1293–1302.
21. Minai O. A., Bonner N., Mathai S. C., Busse D., Brockmann B., Teal S. et al. Assessment Of Patient-Reported Health Status In Chronic Thromboembolic Pulmonary Arterial HypertensionPatients Treated With Riociguat: 2-Year Results From The Chest-2 Extension Study. *Value Health.* 2015; 18 (7): 398–399. DOI: 10.1016/j.jval.2015.09.911.

20. Hoeper M. M., McLaughlin V. V., Dalaan A. M., Satoh T., Galiè N. Treatment of pulmonary hypertension. *Lancet Respir. Med.* 2016; 4 (4): 323–336.

21. Simonneau G., D'Armini A. M., Ghofrani H. A., Grimminger F., Hoeper M. M., Jansaet P. et al. Late-breaking abstract: Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): 2-year results from the CHEST-2 long-term extension [Internet].

European Respiratory Journal. 2014; 44 (Suppl 58). Available from: http://erj.ersjournals.com/content/44/Suppl_58/P1802.

22. Hoeper M. M., Corris P. A., Kinger J. R., Langleben D., Naeije R., Simonneau G. et al. The RESPITE Study: Riociguat In Patients With PAH And An Inadequate Response To Phosphodiesterase 5 Inhibitors. *Am. J. Crit. Care. Med.* 2016; 193: 6315.

Статья поступила 03.08.2016

Для корреспонденции:

Таран Ирина Николаевна

Адрес: 121552, Москва,
3-я Черепковская улица, 15а
Тел.: +7-968-654-94-06
E-mail: zaviirina@mail.ru

For correspondence:

Taran Irina

Address: 15A, 3-ya Cherepkovskaya st.,
Moscow, 121552, Russian Federation
Tel.: +7-968-654-94-06
E-mail: zaviirina@mail.ru