Валиева З.С.¹, Грацианская С.Е.¹, Мартынюк Т.В.^{1,2}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава РФ,

«Научно-исследовательский институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова», Москва, Россия

² «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова», Москва, Россия

ПРИМЕНЕНИЕ РИОЦИГУАТА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) – прекапиллярная форма легочной гипертензии, при которой хроническая обструкция крупных и средних ветвей легочных артерий, а также вторичные изменения микроциркуляторного русла легких приводят к прогрессирующему повышению легочного сосудистого сопротивления и давления в легочной артерии с развитием тяжелой дисфункции правых отделов сердца и сердечной недостаточности. Легочная тромбэндартерэктомия (ЛТЭЭ) является лечением выбора для ХТЭЛГ, но процедура доступна не для всех пациентов. Несмотря на то, что оперативное лечение, выполняемое в условиях центров с передовым опытом, в целом демонстрирует хорошие результаты, до 40% пациентов являются технически неоперабельными, или ЛТЭЭ сопряжена с высоким риском осложнений. В настоящее время в качестве препарата первой линии для терапии неоперабельных и резидуальных форм ХТЭЛГ рассматривается единственный официально одобренный препарат из класса стимуляторов растворимой гуанилатциклазы риюцигуат. Внедрение риюцигуата в клиническую практику можно назвать настоящим прорывом в лечении пациентов с ХТЭЛГ, которым невозможно провести ЛТЭЭ, или у которых после оперативного лечения наблюдается рецидив или персистирующая ХТЭЛГ.

Ключевые слова	Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия; легочная тромбэндартерэктомия, риюцигуат
Для цитирования	Valieva Z.S., Gratsianskaya S.E., Martynyuk T.V. The soluble guanylate cyclase stimulator riociguat is the first-line therapy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients. <i>Kardiologiia</i> . 2020;60(8):115–123. [Russian: Валиева З.С., Грацианская С.Е., Мартынюк Т.В. Применение риюцигуата для лечения пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией. <i>Кардиология</i> . 2020;60(8):115–123]
Автор для переписки	Валиева Зарина Солтановна. E-mail: v.zarina.v@gmail.com

Актуальные вопросы хронической тромбоэмболической легочной гипертензии

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) – прекапиллярная форма легочной гипертензии (ЛГ), при которой хроническая обструкция крупных и средних ветвей легочных артерий (ЛА), а также вторичные изменения микроциркуляторного русла легких, приводят к прогрессирующему повышению легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) и давления в ЛА (ДЛА) с развитием тяжелой дисфункции правых отделов сердца и сердечной недостаточности [1–3].

Диагноз устанавливается при наличии следующих критериев, выявленных, как минимум, через 3 месяца после начала эффективной антикоагулянтной терапии, что необходимо для дифференциальной диагностики ХТЭЛГ от подострой тромбоэмболии ЛА (ТЭЛА): среднее ДЛА (срДЛА) ≥ 25 мм рт. ст. при давлении заклинивания ЛА ≤ 15 мм рт. ст.; как минимум один сегментарный дефект перфузии по данным вентилационно-перфузионной сцинтиграфии легких или обструкция ЛА по данным компьютерной томографии-ангиографии или селективной ангиопульмонографии; у ряда пациен-

тов, особенно с односторонней окклюзией ЛА, могут иметь место нормальные показатели гемодинамики малого круга кровообращения в покое, несмотря на наличие симптомов заболевания. Эту группу пациентов следует расценивать как пациентов с ХТЭЛГ с соответствующей тактикой [4].

Точные эпидемиологические данные о распространенности ХТЭЛГ как в нашей стране, так и в мире в настоящее время отсутствуют. Согласно большинству работ, ХТЭЛГ является редким заболеванием, которое наблюдается с частотой 3–30 случаев на 1 млн общей популяции [5]. По мере изучения проблемы ХТЭЛГ данные эпидемиологии тоже изменяются. Так, в проспективном когортном исследовании в Великобритании, проведенном Condliffe R. и соавт. в одном из пяти специализированных центров ЛГ, в 2005 г. показало заболеваемость на уровне 1,75 случаев на 1 млн населения [1]. Согласно Европейским рекомендациям 2015 г., заболеваемость ХТЭЛГ составляет примерно 5 случаев на 1 млн популяции в год [3]. Но распространенность ХТЭЛГ может быть выше, чем предполагалось ранее. По данным Perke-Zaba J. и соавт. доля ХТЭЛГ в структуре вновь диагностированных случаев ЛГ 14% [6]. В 2015 году забо-

леваемость ХТЭЛГ в США и Европе достигала 50 случаев на 1 млн населения [7].

Согласно обновленным рекомендациям от 2018 г. по результатам консенсусной конференции в Кельне заболеваемость ХТЭЛГ составляет 4 случая на 1 млн населения в год. Также было показано, что обследование пациентов с персистирующими симптомами после острой ТЭЛА приводит к диагнозу ХТЭЛГ/хронической тромбоэмболической болезни в 8,5% случаев [8]. Известно, что до 75% пациентов с ХТЭЛГ не имеют ТЭЛА в анамнезе, что также затрудняет своевременную постановку диагноза [6].

Цели успешного лечения достигаются только в том случае, если правильный диагноз установлен на ранних стадиях заболевания и своевременно начато соответствующее лечение. ХТЭЛГ является уникальной формой ЛГ, поскольку она потенциально излечима с помощью хирургического лечения. Легочная тромбэндартэктомия (ЛГЭЭ) является лечением выбора для ХТЭЛГ, но процедура доступна не для всех пациентов. Решение о хирургической тактике ведения пациента с ХТЭЛГ или патогенетической медикаментозной терапии должно приниматься экспертным центром на основе междисциплинарного обсуждения среди кардиологов, радиологов, хирургов-экспертов. Около 36,6% пациентов признаются неоперабельными из-за дистального поражения ЛА, когда крайне высок риск рецидива ЛГ в раннем послеоперационном периоде; при выраженной дисфункции правого желудочка; тяжелых заболеваниях легких, способствующих нарушению вентилиционно-перфузионного соотношения в послеоперационном периоде; риске развития посткапиллярной ЛГ в послеоперационном периоде или полиорганной недостаточности; риске кровотечения в послеоперационном периоде; наличии других противопоказаний к проведению искусственного кровообращения с циркуляторным арестом; отказе пациента от операции [6, 9]. По другим данным, каждый третий пациент с ХТЭЛГ неоперабелен, и у каждого второго пациента сохраняется ЛГ после операции [7, 10]. Медикаментозная терапия показана пациентам с технически неоперабельной формой заболевания. Пациенты с персистирующей или рецидивирующей ЛГ после выполненной операции ЛГЭЭ могут также являться кандидатами для медикаментозного лечения [4].

онного соотношения в послеоперационном периоде; риске развития посткапиллярной ЛГ в послеоперационном периоде или полиорганной недостаточности; риске кровотечения в послеоперационном периоде; наличии других противопоказаний к проведению искусственного кровообращения с циркуляторным арестом; отказе пациента от операции [6, 9]. По другим данным, каждый третий пациент с ХТЭЛГ неоперабелен, и у каждого второго пациента сохраняется ЛГ после операции [7, 10]. Медикаментозная терапия показана пациентам с технически неоперабельной формой заболевания. Пациенты с персистирующей или рецидивирующей ЛГ после выполненной операции ЛГЭЭ могут также являться кандидатами для медикаментозного лечения [4].

Риоцигуат – первый представитель инновационного класса стимуляторов растворимой гуанилатциклазы

Риоцигуат имеет двойной механизм действия, так, с одной стороны, он напрямую, независимо от уровня эндогенного оксида азота (NO), стимулирует растворимую гуанилатциклазу (pGC), а с другой – повышает чувствительность pGC к эндогенному NO [11]. За счет повышения уровня циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) риоцигуат приводит к вазодилатации, подавлению пролиферации и оказывает антифибротный и противовоспалительный эффект. Риоцигуат восстанавливает метаболический путь NO – pGC – цГМФ и вызывает увеличение продукции цГМФ, который играет важную роль в регуляции процессов, влияющих на тонус сосудов, пролифера-

Рисунок 1. Путь NO в регуляции функции легочных сосудов (адаптировано из [12])

ГТФ – гуанозинтрифосфат; NO – оксид азота; pGC – растворимая гуанилатциклаза; цГМФ – циклический гуанозинмонофосфат. При ЛГ нарушение процесса вазодилатации может наблюдаться даже при достаточном количестве эндогенного NO.

цию, фиброз и воспаление. Класс стимуляторов рГЦ был разработан, в том числе с целью повышения биодоступности NO в условиях инактивации NO и нарушений окислительно-восстановительного статуса рГЦ (рис. 1) [12].

Наличие двойного механизма действия является залогом более выраженного эффекта риоцигуата по сравнению с ингибиторами фосфодиэстеразы типа 5 (ИФДЭ-5). Терапевтическое действие ИФДЭ-5 ограничивается низким уровнем цГМФ, а также зависит от исходной концентрации NO, которая снижена у пациентов с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ) и ХТЭЛГ.

Алгоритм титрации риоцигуата заключается в приеме первоначальной дозы 1 мг 3 раза в сутки с дальнейшим увеличением дозы на 0,5 мг 3 раза в сутки каждые 2 недели до максимальной 2,5 мг 3 раза в сутки при систолическом артериальном давлении (АД) более 95 мм рт. ст. и при отсутствии симптомов артериальной гипотонии (согласно алгоритму титрации препарата, указанному в медицинской инструкции по применению препарата) [13].

Риоцигуат при хронической тромбоэмболической легочной гипертензии

В настоящее время в качестве препарата первой линии для терапии неоперабельных и резидуальных форм ХТЭЛГ рассматривается единственный официально одобренный препарат из класса стимуляторов рГЦ риоцигуат, что основано на доказательной базе рандомизированного клинического исследования CHEST-1 и длительного исследования CHEST-2 [3, 4, 14–19]. Рандомизированное плацебо-контролируемое исследование CHEST-1 – исследование по оценке эффективности и безопасности лекарственной терапии у больных с неоперабельными и персистирующими/рецидивирующими формами ХТЭЛГ, в котором были получены убедительные позитивные результаты. В исследование III фазы CHEST-1 был включен 261 пациент. Ранее они не получали специфические препараты. Рандомизация осуществлялась в соотношении 2:1 для получения риоцигуата или плацебо. Средний возраст пациентов составил 59 ± 14 лет, 66% из них – женщины, 71% исследуемых – европеоидной расы. Большинство из пациентов имели II (31%) или III (64%) функциональный класс (ФК) (по классификации Всемирной организации здравоохранения (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 дистанции в тесте 6 минутной ходьбы (ДТ6МХ) по сравнению с исходными данными к 16-й неделе яв-

лялись первичной конечной точкой, а изменения ЛСС, уровня N-терминального пропептида натрийуретического гормона (NT-proBNP), ФК (ВОЗ), времени до клинического ухудшения, оценка одышки по шкале Борга, вариабельность качества жизни составляли вторичные точки. Также изучали безопасность. 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 – средняя разница составляла 46 м (95% доверительный интервал (ДИ) от 25 до 67 м; $p < 0,001$). Риоцигуат продемонстрировал значительное снижение уровня NT-proBNP (плацебо-корректируемые средние значения –444 пг/мл, 95% ДИ от –843 до –45, $p < 0,0001$) и улучшение ФК (ВОЗ) ($p = 0,003$). Статистически значимое снижение ЛСС ($-246 \text{ дин} \times \text{с} \times \text{см}^{-5}$, 95% ДИ от –303 до –190, $p < 0,001$) 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 «заслепленная» титрация препарата, в последующем осуществлялось открытие терапии. 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 $\pm$ стандартное отклонение (среднее $\pm$ СО) ДТ6МХ было 409 ± 96 м ($n = 172$) к первому году наблюдения по сравнению с исходной 351 ± 78 м ($n = 237$) [16]. 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 $-505 \pm 1591 \text{ пг} \times \text{мл}^{-1}$ ($n = 47$) 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 $-416 \pm 1321 \text{ пг} \times \text{мл}^{-1}$ ($n = 149$) в сравнении с исходным уровнем ($n = 204$) [16].

Улучшение показателей шкалы одышки по Боргу наблюдалось в группе риоцигуата к концу CHEST-1 ($-1,05 \pm 2,26$ ($n = 154$), что поддерживалось к 12-й неделе CHEST-2 ($n = 145$) и к первому году лечения

$[-0,80 \pm 2,41$ ($n=113$)). 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 $-0,57 \pm 1,98$ ($n=58$) [16, 18, 19]. Более того, улучшение данных шкалы европейского опросника качества жизни наблюдалось в группе риоцигуата к концу CHEST-1 ($n=154$) и продолжалось в CHEST-2 к 12-й неделе ($n=145$) и первому году ($n=113$). В то же время пациенты из группы плацебо показали улучшение в течение исследования CHEST-1 ($n=81$), но при этом продемонстрировали умеренную положительную динамику после начала приема риоцигуата в CHEST-2 к 12-й неделе ($n=75$) и первому году ($n=58$). Выживаемость больных к первому году наблюдения в исследовании CHEST-2 составила 97% (93% worst-case анализ), выживаемость пациентов без событий клинического ухудшения составила 88% (86% worst-case анализ) [16].

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 6% пациентов были исключены из исследования в связи с нежелательными явлениями (НЯ), что говорит о хорошей переносимости риоцигуата. В целом риоцигуат благоприятно переносился пациентами. Серьезные нежелательные явления (СНЯ) наблюдались у 129 из 327 больных (54 %). Ко второму году наблюдения в исследовании CHEST-2 по сравнению с исходными данными CHEST-1 наблюдалось (среднее $\pm$ CO) увеличение ДТ6МХ на $+50 \pm 68$ м ($n=162$). Ко второму году выживаемость составила 93% [19].

Недавно был опубликован post-hoc анализ CHEST-1, в котором представлена детальная информация относительно изменения параметров гемодинамики у пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ и персистирующей/рецидивирующей ЛГ после ЛТЭЭ. Настоящая работа интересна тем, что в исходной публикации результатов CHEST-1 представлено меньше гемодинамических параметров, чем в данном post-hoc анализе. Улучшения гемодинамики между подгруппами «неоперабельная ХТЭЛГ» и «персистирующая/рецидивирующая ЛГ после ЛТЭЭ» были сопоставимы. В общей популяции пациентов была показана корреляция между улучшением ЛСС, сердечного индекса и увеличением ДТ6МХ. Результаты данного post-hoc анализа еще раз подчеркивают благоприятный профиль эффективности риоцигуата, который был показан в CHEST-1 [20].

В 2018 году был опубликован ретроспективный анализ исследований риоцигуата с анализом эхокардио-

графических (ЭхоКГ) данных пациентов – RIVER [21]. Проводилась оценка размеров и функции правых отделов сердца во время длительного применения риоцигуата у пациентов с ЛАГ и ХТЭЛГ, которые принимали участие в проспективных, рандомизированных, двойных слепых, многоцентровых, плацебо-контролируемых исследованиях с применением риоцигуата в параллельных группах PATENT-1, PATENT plus, CHEST-1, исследовании II фазы, EAS и соответствующих пролонгированных исследованиях. ЭхоКГ оценка основных параметров проводилась исходно, через 3, 6, 12 месяцев. Первичной конечной точкой явилось изменение площади правого предсердия через 12 месяцев лечения, по сравнению с исходным. Клинически значимое улучшение размеров правых отделов сердца определяли, как уменьшение площади правого предсердия или правого желудочка на $\geq 15\%$. В исследовании RIVER были ретроспективно проанализированы ЭхоКГ данные 71 пациента: 39 пациентов (55%) с ХТЭЛГ и 32 пациента (45%) с ЛАГ. В исследовании RIVER на фоне длительного приема риоцигуата наблюдалось значительное уменьшение размеров правых отделов сердца у пациентов с ЛАГ и ХТЭЛГ, что способствовало улучшению правожелудочковой функции [21].

В 2019 году были опубликованы результаты ретроспективного клинического чешского регистра, где изучалось влияние терапии риоцигуатом на клинические параметры и качество жизни пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ или персистирующей/рецидивирующей ХТЭЛГ после проведения ЛТЭЭ в долгосрочной перспективе в условиях реальной клинической практики. В исследование включен 51 пациент с неоперабельной ХТЭЛГ или персистирующей/рецидивирующей ХТЭЛГ после ЛТЭЭ, которые начали лечение риоцигуатом примерно за год до включения в регистр. На фоне терапии риоцигуатом отмечались благоприятные эффекты у пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ или персистирующей/рецидивирующей ХТЭЛГ после ЛТЭЭ в долгосрочной перспективе в условиях реальной клинической практики. Однолетняя выживаемость пациентов на фоне терапии риоцигуатом в реальных клинических условиях составила 89,1% [22].

Также были опубликованы результаты исследования долгосрочной терапии риоцигуатом больных с неоперабельной и резидуальной ХТЭЛГ. В данном исследовании проводилась оценка клинических и лабораторных показателей, анализировались время до летального исхода и время до развития клинического ухудшения состояния пациентов. Также предпринята попытка определить предикторы летального исхода и клинического ухудшения; проведено сравнение данных реальной клинической практики с рандомизированными клиническими исследованиями риоцигуата. Ретроспективный анализ

Стимулятор

Научный прогресс для возвращения
к полноценной жизни

Адемпас®
риоцигуат

АДЕМПАС®. Международное непатентованное наименование: риоцигуат. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 0,50; 1,00; 1,50; 2,00 или 2,50 мг риоцигуата микронизированного. **Показания к применению:** хроническая тромбэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ, группа 4 по классификации ВОЗ); для лечения взрослых пациентов при: неоперабельная ХТЭЛГ, персистирующая или рецидивирующая ХТЭЛГ после оперативного лечения. Для улучшения переносимости физической нагрузки, улучшения функционального класса по ВОЗ; легочная артериальная гипертензия (ЛАГ), группа 1 по классификации ВОЗ; для лечения взрослых пациентов с ЛАГ для улучшения переносимости физической нагрузки, функционального класса ВОЗ и задержки клинического ухудшения. II-III ФК по классификации ВОЗ (в монотерапии либо в комбинации с антагонистами рецепторов эндотелина или простаноидами); идиопатическая ЛАГ, наследственная ЛАГ, ассоциированная с болезнями соединительной ткани. **Противопоказания:** одновременное применение с ингибиторами ФДЭ-5 (такими как силденафил, тадалафил, вardenafil); тяжелые нарушения функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью); повышенная чувствительность к риоцигату или любому другому компоненту, входящему в состав препарата; беременность и период грудного вскармливания;

одновременный прием с нитратами или донаторами оксида азота (такими как аминитрит) в любой лекарственной форме; легочная гипертензия, ассоциированная с идиопатическими интерстициальными пневмониями (ЛГ-ИИП); возраст до 18 лет; врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (в связи с наличием в составе лактозы); тяжелая артериальная гипотензия на момент начала терапии (систолическое артериальное давление менее 95 мм рт.ст., опыт клинического применения отсутствует); тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина менее 15 мл/мин) и применение у пациентов, находящихся на гемодиализе (опыт клинического применения отсутствует). **С осторожностью:** необходимо соблюдать дополнительную осторожность при назначении препарата в следующих ситуациях: у пациентов с легочной гипертензией, имеющих дополнительные факторы риска кровотечения из дыхательных путей, особенно у тех, кто получает антикоагулянтную терапию; у пациентов, получающих гипотензивную терапию или имеющих исходную артериальную гипотензию, гиповолемию, либо тяжелую обструкцию путей оттока из левого желудочка или вегетативную дисфункцию; при одновременном применении с сильными ингибиторами изоферментов CYP и P-gp/BCRP, такими как азоловые противогрибковые средства (например, кетоконазол, итраконазол) или ингибиторами

протеазы ВИЧ (например, ритонавир), в связи с выраженным увеличением экспозиции риоцигуата; при одновременном применении с сильными ингибиторами изофермента CYP1A1, такими как ингибитор тирозинкиназы эрлотиниб, и сильными ингибиторами P-gp/BCRP, такими как иммуносупрессивный препарат циклоспорин А, может увеличиваться экспозиция риоцигуата; у пациентов с нарушениями функции почек (клиренс креатинина менее 80 мл/мин, но более 15 мл/мин); у пациентов с умеренным нарушением функции печени (класс В по шкале Чайлд-Пью); у пациентов пожилого возраста (65 лет и старше). **Побочное действие:** очень часто – головокружение, головная боль, диспепсия, диарея, тошнота, рвота, периферические отеки, часто – гастроэнтерит, анемия (включая соответствующие лабораторные показатели), учащенное сердцебиение, снижение артериального давления, кровохарканье, носовое кровотечение, заложенность носа, гастрит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, дисфагия, боль в разных отделах ЖКТ, запор, вздутие живота. **Регистрационный номер:** ЛП-002639. Актуальная версия инструкции от 10.10.2019. **Производитель:** Байер АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация (включая информацию о способе применения и дозы) содержится в инструкции по применению.

данных 36 пациентов был проведен с 2014 по 2019 год. Большая часть пациентов (92%) имела неоперабельную форму ХТЭЛГ. У всех пациентов исследования была инициирована терапия риоцигуатом, но в ряде случаев была возможна комбинация с транслюминальной баллонной ангиопластикой (БАП) ЛА. Средняя длительность терапии риоцигуатом составила 2,3 года, при этом большинство пациентов (83%) получали риоцигуат в максимальной дозировке 2,5 мг 3 раза в сутки. Через 4 года общая выживаемость пациентов составила 80%, а клинические ухудшения отмечалось только у 7 пациентов. Выживаемость без событий клинического ухудшения через 4 года составила 63%. Зафиксированные НЯ и СНЯ соответствовали известному профилю безопасности, более того, в когорте пациентов этого исследования отсутствовали такие СНЯ, как кровохарканье или легочные кровотечения [23].

Для изучения профиля безопасности риоцигуата в терапии ХТЭЛГ было проведено наблюдательное исследование EXPERT. В регистр EXPERT включали пациентов, которые начали лечение риоцигуатом, или которые уже получают лечение риоцигуатом. В анализ включено 956 пациентов. Причем примерно половина больных с ХТЭЛГ, которые получали терапию риоцигуатом, имели неоперабельную форму заболевания. Большинство пациентов (76%) принимали риоцигуат в режиме монотерапии. Результаты анализа финальных данных регистра EXPERT показали, что зафиксированные НЯ и СНЯ соответствовали уже известному профилю безопасности риоцигуата. Также отмечается, что у пациентов, которые начали терапию риоцигуатом в течение менее 3 месяцев до включения в регистр, НЯ, связанные с приемом исследуемого препарата, отмечались ожидаемо чаще, чем у пациентов, которые получали лечение риоцигуатом ≥ 3 месяцев до включения в регистр. Пациенты когорт «вновь назначенная терапия» и «предварительное лечение риоцигуатом» характеризовались, в целом, схожей частотой возникновения НЯ и СНЯ [24].

Известно, что у пациентов с ХТЭЛГ во время физических нагрузок часто возникает гипоксия, которая существенно ограничивает физическую активность данной категории больных. Коллегами из Японии было проведено исследование, в котором изучались эффекты риоцигуата относительно улучшения насыщения крови кислородом у больных с ХТЭЛГ во время физических нагрузок. Было показано, что риоцигуат статистически значительно улучшил периферическую кислородную сатурацию во время физической нагрузки у изучаемых пациентов [25].

Важным методом обследования пациентов с ХТЭЛГ является катетеризация правых отделов сердца (КПОС), проводимая с целью верификации диагноза, оценки тя-

жести гемодинамических нарушений, решения вопроса о выборе и оценке эффективности терапии, определения прогноза. Данных реальной клинической практики относительно эффектов риоцигуата на легочную гемодинамику мало, особенно для азиатской популяции. Учитывая количество пациентов и важность вопроса, было проведено ретроспективное исследование, целью которого явилось изучение влияния риоцигуата на легочную гемодинамику у неоперабельных больных с ХТЭЛГ азиатской популяции. С января 2010 года по ноябрь 2018 года были проанализированы данные КПОС 11 пациентов с ХТЭЛГ, получавших риоцигуат, медиана продолжительности лечения составила 12 месяцев. В качестве первичной конечной точки оценивали изменения параметров легочной гемодинамики через 12 месяцев терапии риоцигуатом. На фоне терапии риоцигуатом было показано значимое улучшение срдЛА, ЛСС, а также NT-proBNP и ФК по ВОЗ у пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ. Несмотря на разные сроки наблюдения, улучшения срдЛА, сердечного выброса и ЛСС в данном исследовании были схожи с результатами исследования CHEST-1 [26].

Представляют интерес данные международного многоцентрового, неконтролируемого, ретроспективного исследования CAPTURE по изучению стратегии переключения с предшествующей терапии на риоцигуат в рутинной клинической практике. ЛАГ-специфические препараты при недостаточной эффективности или неудовлетворительной переносимости часто заменяются на риоцигуат. В данном исследовании осуществлялся сбор данных пациентов с ЛАГ или неоперабельной, или персистирующей/рецидивирующей ХТЭЛГ, которые перешли на терапию риоцигуатом с другого препарата для лечения ЛГ (NCT02545465). В исследование не включались пациенты, которые получали риоцигуат в качестве дополнительной, комбинированной терапии в сочетании с антагонистами рецепторов эндотелина (АРЭ) или аналогами простаглицлина. Данные, полученные на основании истории болезней, анализировались ретроспективно за период: 12 месяцев до смены терапии и спустя 5 месяцев. Исходно в исследовании 66% пациентов находились в III ФК по ВОЗ, причем 68% пациентов были с диагнозом ХТЭЛГ. Среди пациентов с ХТЭЛГ чаще всего в качестве предшествующего лечения назначались ИФДЭ-5–43 пациента (52%) и комбинация АРЭ с ИФДЭ-5 у 19 пациентов (23%); 64 пациентов (78%) сменили терапию с ИФДЭ-5 на риоцигуат. У 78% пациентов с ХТЭЛГ был осуществлен перевод с ИФДЭ-5. Наиболее частой причиной перевода (85%) пациентов с ХТЭЛГ на риоцигуат была неэффективность предшествующей терапии. После смены терапии 71% пациентов с ХТЭЛГ получали

риоцигуат в режиме монотерапии, 22% – в составе комбинированной терапии с АРЭ [27].

Результаты исследования CAPTURE показали, что смена неэффективной предшествующей терапии на риюцигуат является безопасной и хорошо переносится пациентами.

Риюцигуат в сравнении с баллонной ангиопластикой легочных артерий

Среди современных методов лечения пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ особое место занимает БАП ЛА, которая с 2015 г. Европейским обществом кардиологов введена в структуру алгоритма лечения ХТЭЛГ с классом рекомендаций IIb, уровнем доказательств C [3]. БАП ЛА представляет собой эндоваскулярное вмешательство, при котором проводится поэтапная дилатация пораженного сегмента ЛА под контролем ангиопульмонографии. Решение о проведении БАП ЛА при ХТЭЛГ принимается междисциплинарной командой, включающей кардиохирурга, эндоваскулярного хирурга и кардиолога. Кандидатами для эндоваскулярного лечения являются пациенты с тромботическим дистальным поражением сосудистого русла (на уровне сегментарных и субсегментарных ветвей ЛА), пациенты с наличием резидуальной ЛГ после ЛТЭЭ.

В случае неэффективности патогенетической терапии или невозможности ее назначения также возможно выполнение БАП ЛА. В практику уверенно входит гибридный подход лечения неоперабельной ХТЭЛГ, при котором оперативному лечению предшествует серия БАП ЛА до необходимого для хирургического вмешательства улучшения гемодинамических показателей. Есть немногочисленные данные, сравнивающие различные методы лечения ХТЭЛГ, в частности сравнивающие эффективность применения риюцигуата и БАП ЛА.

Так, осенью 2019 года на Европейском респираторном конгрессе в Мадриде были представлены первые данные многоцентрового рандомизированного контролируемого исследования RACE, в котором оценивалась эффективность и безопасность риюцигуата по сравнению с БАП ЛА у вновь диагностированных и не получавших лечения пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ. В период с января 2016 года по январь 2019 года 105 пациентов с I–IV ФК (ВОЗ) с ЛСС >320 дин $\times$ с $\times$ см $^{-5}$, были рандомизированы в соотношении 1:1 для лечения риюцигуатом или для проведения БАП ЛА. Первичной конечной точкой было изменение ЛСС к 26-й неделе. Вторичные конечные точки включали изменения ДТ6МХ, ФК (ВОЗ), NT-proBNP, время до клинического ухудшения и безопасность. На сегодняшний день уже доступны промежуточные результаты, при этом полный от-

чет о результатах исследования ожидается в 2020 году [28, 29].

Опыт применения риюцигуата при ХТЭЛГ в Научно-исследовательском институте клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России

Опыт применения риюцигуата в НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, основанный на анализе результатов российского регистра (NCT03707561) показывает, что риюцигуат назначается примерно у трети больных с ХТЭЛГ с достижением максимальной дозы 7,5 мг в сутки у 62% пациентов. 60% больных получают силденафил, что можно объяснить доступностью генерических форм [30]. Важно подчеркнуть, что для пациентов с ХТЭЛГ терапия ИФДЭ-5 до настоящего времени остается «off-label», в связи с этим накапливается опыт по изучению стратегии переключения силденафила на риюцигуат у данной категории больных. По нашим данным, у 55% больных к 6–13 мес. от начала лечения силденафилом удается осуществить эффективную оптимизацию лечения с заменой препарата на риюцигуат.

На основании данных регистра была проведена оценка бремени ХТЭЛГ в Российской Федерации. Большинство пациентов (55%) находились в трудоспособном возрасте. Более 70% пациентов на момент установления диагноза были в III и IV ФК по ВОЗ. Общие средние затраты на одного пациента в год составили 805901 [ДИ: 988294; 1037049] руб., при этом прямые затраты составили 91%, а непрямые – 9% от общей суммы расходов. При анализе потребления ЛАГ-специфических препаратов выявлены длительные перерывы в связи с проблемами лекарственного обеспечения пациентов с ХТЭЛГ [31].

По нашим данным, выживаемость пациентов с ХТЭЛГ за год наблюдения составила 98%, 96% – за 3 года и 93% – за 5 лет [30]. Эти результаты согласуются с недавно опубликованной работой по оценке эффективности риюцигуата в реальной клинической практике у пациентов с неоперабельной и резидуальной ХТЭЛГ: 3-летняя выживаемость при ХТЭЛГ в реальных клинических условиях составила 94%; выживаемость без событий клинического ухудшения – 78% [23].

Заключение

В настоящее время «золотым стандартом» лечения пациентов с ХТЭЛГ остается ЛТЭЭ. Несмотря на то, что оперативное лечение, выполняемое в условиях центров с передовым опытом, в целом демонстрирует хо-

рошие результаты, до 40% пациентов являются технически неоперабельными или ЛТЭЭ сопряжена с высоким риском осложнений. Внедрение стимулятора рГЦ риоцигуата в клиническую практику можно назвать настоящим прорывом в лечении пациентов с ХТЭЛГ, которым невозможно провести ЛТЭЭ или у которых после оперативного лечения наблюдается рецидив или персистирующая ХТЭЛГ. Появление этого инновационного пре-

парата, обладающего уникальным двойным механизмом действия, открывает новые перспективы патогенетической терапии пациентов с ХТЭЛГ.

Раскрытие интересов: статья при поддержке компании АО «БАЙЕР».

Статья поступила 24.05.2020

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Condliffe R, Kiely DG, Gibbs JSR, Corris PA, Peacock AJ, Jenkins DP et al. Improved Outcomes in Medically and Surgically Treated Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2008;177 (10):1122–7. DOI: 10.1164/rccm.200712-1841OC
2. Chazova I. E., Martynyuk T. V., Filippov E. V. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (Part 1). *Therapeutic Archive*. 2016;88 (9):90–101. [Russian: Чазова И. Е., Мартынюк Т. В., Филиппов Е. В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (1 часть). *Терапевтический архив*. 2016;88 (9):90–101]. DOI: 10.17116/terarkh201688990–101
3. Galie N, Humbert M, Vachiery J-L, Gibbs S, Lang I, Torbicki A et al. 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). *European Heart Journal*. 2016;37 (1):67–119. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv317
4. Chazova I. E., Martynyuk T. V., Valieva Z. S., Azizov V. A., Barbarash O. L., Veselova T. N. et al. Eurasian clinical guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eurasian Cardiology Journal*. 2020;1 (30):78–122. [Russian: Чазова И. Е., Мартынюк Т. В., Валиева З. С., Азизов В. А., Барбараш О. Л., Веселова Т. Н. и др. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Евразийский кардиологический журнал*. 2020;1 (30):78–122]. DOI: 10.24411/2076-4766-2020-10002
5. Fernandes T, Auger W, Fedullo P. Epidemiology and risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thrombosis Research*. 2018;164:145–9. DOI: 10.1016/j.thromres.2018.01.012
6. Pepke-Zaba J, Jansa P, Kim NH, Naeije R, Simonneau G. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: role of medical therapy. *European Respiratory Journal*. 2013;41 (4):985–90. DOI: 10.1183/09031936.00201612
7. Gall H, Hoeper MM, Richter MJ, Cacheris W, Hinzmann B, Mayer E. An epidemiological analysis of the burden of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in the USA, Europe and Japan. *European Respiratory Review*. 2017;26 (143):160121. DOI: 10.1183/16000617.0121–2016
8. Wilkens H, Konstantinides S, Lang IM, Bunck AC, Gerges M, Gerhardt F et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): Updated Recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *International Journal of Cardiology*. 2018; 272:69–78. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.08.079
9. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, Mayer E, Jansa P, Ambroz D et al. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (CTEPH): Results from an International Prospective Registry. *Circulation*. 2011;124 (18):1973–81. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.015008
10. Cannon JE, Su L, Kiely DG, Page K, Toshner M, Swietlik E et al. Dynamic Risk Stratification of Patient Long-Term Outcome After Pulmonary Endarterectomy: Results from the United Kingdom National Cohort. *Circulation*. 2016;133 (18):1761–71. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019470
11. Schermuly RT, Stasch J-P, Pullamsetti SS, Middendorff R, Muller D, Schluter K-D et al. Expression and function of soluble guanylate cyclase in pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Journal*. 2008;32 (4):881–91. DOI: 10.1183/09031936.00114407
12. Stasch J-P, Pacher P, Evgenov OV. Soluble Guanylate Cyclase as an Emerging Therapeutic Target in Cardiopulmonary Disease. *Circulation*. 2011;123 (20):2263–73. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.981738
13. State Register of Medicines. Instructions for medical use of drug Adempas. Av. at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=bcc1261c-9c93-4a15-ada6-b72604f247fd&t=. [Russian: Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по медицинскому применению препарата Адемпас. Доступно на: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=bcc1261c-9c93-4a15-ada6-b72604f247fd&t=]
14. Ghofrani HA, Hoeper MM, Halank M, Meyer FJ, Staehler G, Behr J et al. Riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension: a phase II study. *European Respiratory Journal*. 2010;36 (4):792–9. DOI: 10.1183/09031936.00182909
15. Ghofrani H-A, D’Armini AM, Grimminger F, Hoeper MM, Jansa P, Kim NH et al. Riociguat for the Treatment of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *New England Journal of Medicine*. 2013;369 (4):319–29. DOI: 10.1056/NEJMoa1209657
16. Simonneau G, D’Armini AM, Ghofrani H-A, Grimminger F, Hoeper MM, Jansa P et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a long-term extension study (CHEST-2). *European Respiratory Journal*. 2015;45 (5):1293–302. DOI: 10.1183/09031936.00087114
17. Mc Laughlin VV, Jansa P, Nielsen-Kudsk JE et al. Riociguat in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an early access study. *BMC Pulm Med* 17, 216 (2017). <https://doi.org/10.1186/s12890-017-0563-7>
18. Hoeper MM, McLaughlin VV, Dalaan AMA, Satoh T, Galie N. Treatment of pulmonary hypertension. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2016;4 (4):323–36. DOI: 10.1016/S2213–2600 (15) 00542–1
19. Simonneau G, D’Armini AM, Ghofrani H-A, Grimminger F, Jansa P, Kim NH et al. Predictors of long-term outcomes in patients treated with riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: data from the CHEST-2 open-label, randomised, long-term extension trial. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2016;4 (5):372–80. DOI: 10.1016/S2213–2600 (16) 30022–4
20. Kim NH, D’Armini AM, Grimminger F, Grünig E, Hoeper MM, Jansa P et al. Haemodynamic effects of riociguat in inoperable/recurrent chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Heart*. 2017;103 (8):599–606. DOI: 10.1136/heartjnl-2016–309621
21. Marra AM, Halank M, Benjamin N, Bossone E, Cittadini A, Eichstaedt CA et al. Right ventricular size and function under riociguat in pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension (the RIVER study). *Respiratory Research*. 2018;19 (1):258. DOI: 10.1186/s12931-018-0957-y

22. Jansa P, Ambroz D, Kuchar J, Dytrych V, Lindner J, Linhart A. The impact of riociguat on clinical parameters and quality of life in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension – results of a retrospective clinical registry. *Biomedical Papers*. 2020; [Epub ahead of print]. DOI: 10.5507/bp.2019.061
23. van Thor MCJ, ten Klooster L, Snijder RJ, Post MC, Mager JJ. Long-term clinical value and outcome of riociguat in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *IJC Heart & Vasculture*. 2019; 22:163–8. DOI: 10.1016/j.ijcha.2019.02.004
24. Ghofrani H-A, Gall H, Grünig E, Klose H, Halank M, Langleben D et al. Safety of Riociguat for the Treatment of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Final Data Cut from the EXPERT Registry. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2019;199: A6067. [Av. at: https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/ajrccm-conference.2019.199.1_MeetingAbstracts.A6067]. DOI: 10.1164/ajrccm-conference.2019.199.1_MeetingAbstracts.A6067
25. Hatano M, Maki H, Inaba T, Minatsuki S, Komuro I. Significant Improvement Of Oxygen Saturation Of Peripheral Artery During Exercise In Patients With CTeph Treated With Riociguat. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2016;193: A5654. [Available at: https://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm-conference.2016.193.1_MeetingAbstracts.A5654]
26. Tsai C-H, Wu C-K, Kuo P-H, Hsu H-H, Chen Z-W, Hwang J-J et al. Riociguat Improves Pulmonary Hemodynamics in Patients with Inoperable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Acta Cardiologica Sinica*. 2020;36 (1):64–71. DOI: 10.6515/ACS.202001_36(1).20190612A
27. Gall H, Vachiéry J-L, Tanabe N, Halank M, Orozco-Levi M, Mielniczuk L et al. Real-World Switching to Riociguat: Management and Practicalities in Patients with PAH and CTEPH. *Lung*. 2018;196 (3):305–12. DOI: 10.1007/s00408-018-0100-3
28. Riociguat Versus Balloon Pulmonary Angioplasty in Non-operable Chronic thromboEmbolic Pulmonary Hypertension (RACE). *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02634203*. [Internet] Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02634203>
29. Jais X, Brenot P, Bouvaist H, Canuet M, Chabanne C, Chaouat A et al. Late Breaking Abstract – Balloon pulmonary angioplasty versus riociguat for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from the randomised controlled RACE study. *European Respiratory Journal*. 2019;54 (Suppl 63): RCT1885. 2019. [DOI: 10.1183/13993003.congress-2019.RCT1885]
30. Chazova I. E., Valieva Z. S., Nakonechnikov S. N., Taran I. N., Martynyuk T. V. Features of clinical, functional and hemodynamics profile, medical treatment and prognosis evaluation in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension and idiopathic pulmonary arterial hypertension according to the Russian registry. *Therapeutic Archive*. 2019;91 (9):77–87. [Russian: Чазова И. Е., Валиева З. С., Наконечников С. Н., Таран И. Н., Мартынюк Т. В. Особенности клинико-функционального и гемодинамического профиля, лекарственной терапии и оценка прогноза у пациентов с неоперабельной хронической тромбоэмболической и идиопатической легочной гипертензией по данным Российского регистра. *Терапевтический архив*. 2019;91 (9):77–87]. DOI: 10.26442/00403660.2019.09.000343
31. Chazova I. E., Martynyuk T. V., Valieva Z. S., Nakonechnikov S. N., Nedogoda S. V., Salasyuk A. S. et al. The economic burden of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in Russian Federation. *Therapeutic Archive*. 2018;90 (9):101–9. [Russian: Чазова И. Е., Мартынюк Т. В., Валиева З. С., Наконечников С. Н., Недогода С. В., Саласюк А. С. и др. Оценка бремени хронической тромбоэмболической легочной гипертензии в Российской Федерации. *Терапевтический архив*. 2018;90 (9):101–9]. DOI: 10.26442/terarkh2018909101-109