DOI: 10.18087/cardio.2018.11.10200

Ушкалова Е. А.[1], Зырянов С. К.[1, 2], Затолочина К. Э.[1]

[1] Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» (РУДН) Москва, Россия

[2] ГБУЗ «Городская клиническая больница № 24» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Методы лекарственной терапии хронической тромбоэмболической легочной гипертензии: современные подходы к ведению пациентов

Ключевые слова: хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, таргетная фармакотерапия, риоцигуат.

Ссылка для цитирования: Ушкалова Е. А., Зырянов С. К., Затолочина К. Э. Методы лекарственной терапии хронической тромбоэмболической легочной гипертензии: современные подходы к ведению пациентов. Кардиология. 2018;58(11):82–93.

Резюме

В статье обсуждаются эпидемиология, патогенез и подходы к лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ). Подчеркивается, что ХТЭЛГ является уникальной потенциально излечимой формой легочной гипертензии. «Золотым стандартом» лечения ХТЭЛГ является легочная тромбэндартерэктомия. Однако около 40% больных с ХТЭЛГ являются неоперабельными в связи с дистальными поражениями легочного сосудистого русла, недоступными для хирургического вмешательства, тяжестью гемодинамических нарушений или наличием других противопоказаний. Кроме того, почти у 50% больных с ХТЭЛГ после хирургического вмешательства отмечается персистирующая или рецидивирующая легочная гипертензия, требующая дальнейшего лечения. Этим пациентам в соответствии с современными рекомендациями показана лекарственная терапия. В статье приведены результаты основных клинических исследований препаратов таргетной терапии (антагонисты рецепторов эндотелина, простаноиды, ингибиторы фосфодиэстеразы-5, стимуляторы растворимой гуанилатциклазы). Единственным препаратом, который продемонстрировал выраженную клиническую эффективность с точки зрения улучшения гемодинамики, переносимости физической нагрузки и улучшения качества жизни пациентов, является стимулятор растворимой гуанилатциклазы риоцигуат. Эффективность и безопасность риоцигуата изучена в краткосрочных и длительных исследованиях с периодом наблюдения, достигающим 6 лет. Результаты этих исследований явились основанием для его одобрения регуляторными органами более 50 стран для лечения неоперабельной ХТЭЛГ и персистирующей или рецидивирующей ХТЭЛГ после перенесенной легочной тромбэндартерэктомии. В Евросоюзе, США и многих других странах риоцигуат – единственный препарат, одобренный для применения по данным показаниям.

Ushkalova E. A.[1], Zyryanov S. K.[1, 2], Zatolochina K. E.[1]

[1] Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

[2] City Clinical Hospital № 24, Moscow, Russia

Methods of Pharmacological Treatment of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. Current Approaches to the Patients Management

Keywords: chronic thromboembolic pulmonary hypertension; targeted pharmacotherapy; riociguat.

For citation: Ushkalova E. A., Zyryanov S. K., Zatolochina K. E. Methods of Pharmacological Treatment of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. Current Approaches to the Patients Management. Kardiologiia. 2018;58(11):82–93.

Summary

In this paper we have discussed epidemiology, pathogenesis, and approaches to treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). CTEPH is a unique potentially curable form of pulmonary hypertension. The gold standard of CTEPH treatment is pulmonary thromboendarterectomy. However, about 40% of patients with CTEPH are inoperable due to distal surgically inaccessible lesions of the pulmonary vasculature, severe hemodynamic impairments, or other contraindications. In addition, nearly half of patients have persistent or recurrent pulmonary hypertension following surgery. Current guidelines support the use of pharmacotherapy in these patients. In the article we have presented results of main clinical studies of targeted drugs therapy (endothelin receptor antagonists, prostanoids, phosphodiesterase type 5 inhibitors, soluble guanylate cyclase stimulators) of patients with CTEPH. The only drug that has demonstrated robust clinical efficacy in terms of improvment hemodynamic parameters, exercise capacity and patients' quality of life is the stimulator of the soluble guanylate cyclase riociguat. The efficacy and safety of riociguat have been investigated in short-term and long-term studies with follow-up up to 6 years. Results of these studies have constituted the basis for

its approval by the regulatory authorities of more than 50 countries for the treatment of inoperable CTEPH and persistent or recurrent CTEPH after pulmonary thromboendarterectomy. In the European Union, USA and many other countries, riociguat is the only pharmacological agent approved for these indications.

Под термином «легочная гипертензия» (ЛГ) объединяют группу состояний, характеризующихся прогрессирующим повышением легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) и приводящих к развитию правожелудочковой недостаточности и преждевременной смерти [1]. С момента первого описания заболевания Э. Ромбергом в 1891 г. взгляды на этиологию, патогенез и подходы к лечению ЛГ подверглись значительной эволюции. Первая международная классификация ЛГ, разработанная в 1960 г., включала хроническую постэмболическую ЛГ, легочную венооккклюзионную болезнь и первичную плексиформную артериопатию [2]. С тех пор классификация ЛГ неоднократно (в 1998, 2003 и 2008 гг.) пересматривалась. Согласно последней классификации, принятой в 2015 г., выделяют 5 основных категорий ЛГ:

1. легочная артериальная гипертензия (ЛАГ);
2. ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца;
3. ЛГ вследствие заболеваний легких и/или гипоксии;
4. хроническая тромбоэмболическая ЛГ (ХТЭЛГ) и другие обструкции легочной артерии;
5. ЛГ с неясными или многофакторными механизмами [3].

В зависимости от тяжести заболевания в соответствии с классификацией, предложенной ВОЗ в 1998 г., выделяют 4 функциональных класса (ФК).

Несмотря на часто сходную клиническую картину, в основе развития разных категорий ЛГ лежат различные патогенетические звенья, что требует различных подходов к их лечению [1, 3–6]. В настоящее время единственной потенциально излечимой формой заболевания при своевременном установлении диагноза является ХТЭЛГ.

Определение и эпидемиология ХТЭЛГ

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

В настоящее время ХТЭЛГ рассматривается как редкое осложнение острой тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА). Однако истинная частота развития ХТЭЛГ остается неизвестной и, по-видимому, недооцененной, так как в большинстве исследований она оценивалась в течение первых 12–24 мес после перенесенной ТЭЛА, хотя дебют заболевания может быть отсрочен на многие годы вследствие постепенного развития дистальной васкулопатии [1, 3]. Определение истинной частоты ХТЭЛГ также затрудняет недостаточная изученность ее патогенеза, поскольку эпизод острой ТЭЛА имеется в анамнезе лишь у 25–75% пациентов с верифицированным диагнозом [5–7].

Согласно данным 8 исследований, проведенных в Европе и США, частота развития ХТЭЛГ у пациентов, перенесших ТЭЛА, составляет 0,1–9,1% (в среднем 4%), по данным японских исследований – 10% [8]. Результаты систематических обзоров и мета-анализов, проведенных в последние годы, предполагают, что ХТЭЛГ развивается примерно у 3–4% пациентов, выживших после ТЭЛА [8, 9], что соответствует 3–5 случаям на 100 тыс. населения в год [8]. Рассчитанная ежегодная частота ХТЭЛГ по состоянию на 2015 г. во Франции, Германии, Италии, Испании, Великобритании, США и Японии составила 43 случаев на 1 млн населения [8]. В то же время заболеваемость ХТЭЛГ Германии в 2016 г. составила 5,7 на 1 млн [10], что, в свою очередь, значительно превышало ранее полученные данные в Великобритании (1,75 на 1 млн в 2005 г.) [11] и Испании (0,9 на 1 млн в 2007–2008 гг.) [12]. В более позднем исследовании, проведенном во всех центрах ЛГ Великобритании в 2010–2011 гг., распространенность ХТЭЛГ составила в Англии 16,6 на 1 млн, в Шотландии – 14,3 на 1 млн, в Уэльсе – 12,3 на 1 млн, а доля ХТЭЛГ в структуре вновь диагностированных за этот период случаев ЛГ – 14% [5]. По данным Самарского центра ЛГ, доля ХТЭЛГ в структуре ЛГ достигает 24,7% [13].

Полученные данные позволяют предположить, что повышение частоты развития и распространенности ХТЭЛГ, которое регистрируется в исследованиях последних лет, связано с улучшением ее диагностики, особенно в специализированных центрах ЛГ с большим опытом. Тем не менее, согласно результатам систематического обзора, в 2013 г. в Европе и США в среднем диагностировалось лишь 14,2% случаев ХТЭЛГ, что позволяет прогнозировать значительное повышение частоты данной формы ЛГ в ближайшее десятилетие в связи с улучшением диагностики, постарением населения и расширением знаний в области патогенеза заболевания [8].

Патогенез, факторы риска развития ХТЭЛГ, прогноз

Согласно современным представлениям, ХТЭЛГ является поздним осложнением одного или множественных эпизодов ТЭЛА в случае, когда тромбы не подвергаются полному лизису после антикоагулянтной терапии в течение не менее 3 мес [14]. Не подвергшиеся лизису организованные тромботические массы вызывают

обструкцию крупных и средних ветвей легочных артерий, что приводит к повышению сосудистого сопротивления и развитию ЛГ [15]. Высвобождение из тромбоцитов и эндотелия сосудосуживающих веществ (в частности, эндотелина-1) и нарушение продукции вазодилататоров (оксид азота, простациклин) способствуют дальнейшему повышению сосудистого тонуса, повреждениям микроваскулярного русла и ремоделированию сосудов в неокклюзированных сегментах легких [14–16].

Особое значение в патогенезе ЛГ придают сигнальному пути оксида азота (NO). NO, являющийся ключевым регулятором индуцированной кровотоком вазодилатации в легких [17, 18], продуцируется в сосудистом эндотелии, дыхательных путях и альвеолярных эпителиальных клетках и диффундирует в мышечный слой сосудов, где связывается с простетической группой гема растворимой гуанилатциклазы (рГЦ), которая при соединении с NO начинает продуцировать вторичный мессенджер – циклический гуанозина монофосфат (цГМФ) [19]. Это приводит к активации цГМФ-зависимой протеинкиназы, снижению концентрации внутриклеточного кальция и угнетению сокращений гладкой мускулатуры сосудов [18]. Снижение уровней эндогенного NO и нарушения в сигнальном пути NO – рГЦ – цГМФ, продемонстрированные у пациентов с ЛАГ, ХТЭЛГ и некоторыми другими состояниями [17, 20], вызывают развитие дисфункции эндотелия в легочном русле, пролиферацию гладкомышечных клеток легочной артерии, вазоконстрикцию, агрегацию тромбоцитов, фиброз, мобилизацию лейкоцитов и развитие воспаления, гипертрофию сердечной мышцы и ремоделирование легочных сосудов [18].

В последние годы показано, что сигнальный путь NO – рГЦ – цГМФ регулирует значительно больше функций тромбоцитов, чем предполагали ранее, что представляет интерес с точки зрения объяснения благоприятных эффекторов стимуляторов рГЦ при ЛГ [21].

Таким образом, ХТЭЛГ является «двойным» поражением легочного сосудистого русла с вовлечением как макро-, так и микроваскулярного компонентов [15, 22]. Неполное рассасывание тромбоэмболических масс может быть следствием нарушения коагуляции на фоне воспаления, инфекции, иммунных изменений и/или генетической предрасположенности, а также нарушений процесса ремоделирования сосудов, включающего дефектный ангиогенез и отложенное начало фибринолиза, связанное с дисфункцией эндотелия [15, 22].

Существенную ассоциацию между ХТЭЛГ и традиционными факторами риска тромбоэмболии (дефицит антитромбина, протеина С, протеина S, плазминогена, V фактора свертывания) в большинстве исследований продемонстрировать не удалось [15, 23]. Однако у больных ХТЭЛГ чаще, чем у населения в целом, выявляются волчаночный антикоагулянт (10% больных), антифосфолипидные антитела и/или волчаночный антикоагулянт (20%) [1, 6]. Примерно у 40% больных обнаруживают повышенную активность VIII фактора свертывания крови, ассоциирующегося с развитием венозных тромбозов. Кроме того, для пациентов с ХТЭЛГ характерны группы крови (II, III или IV), ассоциирующиеся с повышенным уровнем фактора Виллебранда, играющего важную роль в адгезии и агрегации тромбоцитов [1, 24]. У этих больных также часто обнаруживают повышенные уровни липопротеина (а), способного угнетать фибринолиз путем конкуренции с плазминогеном [1, 15]. В тромбоцитах у пациентов с ХТЭЛГ найдены повышенные уровни одного из наиболее важных ингибиторов фибринолиза – активируемого тромбином ингибитора фибринолиза (TAFI) [15]. Патология тромбоцитов, дисфункция эндотелия и другие прокоагуляционные факторы, способствующие развитию ТЭЛА, могут также приводить к образованию локальных тромбов [1, 15], а индуцированная гипоксией активация эндотелиальных, мезенхимальных и иммунных клеток – к развитию фиброза [25].

Независимые факторы риска развития ХТЭЛГ включают спленэктомию в анамнезе, инфицированные вентрикуло-атриальные шунты, центральные внутривенные катетеры или электроды электрокардиостимуляторов, миелодиспластический синдром, заместительную терапию гормонами щитовидной железы, онкологические и хронические воспалительные заболевания, в частности, воспалительные заболевания кишечника и остеомиелит [1, 16, 22]. Наличие коморбидных состояний ассоциируется с ухудшением прогноза при ХТЭЛГ [26].

В целом прогноз у больных с ХТЭЛГ в отсутствие своевременного лечения неблагоприятный. У пациентов без гемодинамических признаков правожелудочковой недостаточности, по данным небольшого исследования (n=76), средняя выживаемость составляет 4,3 года, с правожелудочковой недостаточностью – 1,7 года [27]. У пациентов с ДЛА >50 мм рт. ст. 2-летняя выживаемость, по результатам этого исследования, составила 20%, 5-летняя – 14% [27]. В другом исследовании у 53 пациентов со средним ДЛА >30 мм рт. ст. 3-летняя выживаемость не превышала 10% [28]. Прогноз значительно улучшается при специфическом лечении.

Лечение больных с ХТЭЛГ

Терапию больных с ХТЭЛГ подразделяют на специфическую и поддерживающую. Первая включает легочную тромбэндартерэктомию (ТЭЭ), таргетную фармакотерапию и баллонную ангиопластику легочных артерий, последняя – применение антикоагулянтов, диуретиков, сердечных гликозидов и оксигенотерапию [1].

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2018;58(11).

Хирургическое лечение

«Золотым стандартом» специфической терапии является хирургическое лечение – легочная ТЭЭ, позволяющая полностью излечить ХТЭЛГ у значительного числа пациентов [29, 30]. При правильном отборе пациентов ТЭЭ, выполненная специалистами центров ЛГ с большим опытом подобных операций, может приводить почти к полной нормализации легочной гемодинамики со значительным и практически немедленным снижением ЛСС и среднего ДЛА и увеличению сердечного индекса [29, 30]. Больничная смертность в специализированных центрах ЛГ в настоящее время находится на уровне около 5% [31, 32], а в центрах с наибольшим опытом – 2,2% [32]. По данным Европейского регистра (n=679), 3-летняя выживаемость оперированных пациентов составляет 89% (по сравнению с 70% не подвергшихся хирургическому вмешательству) [33], а 10-летняя выживаемость после выписки из больницы, по данным исследования, проведенного в Великобритании, – 72%, причем 49% смертей этих больных не связаны с ХТЭЛГ [34]. В других эпидемиологических исследованиях средняя годичная выживаемость пациентов после легочной ТЭЭ достигала >90%, 5-летняя – >80%, 6–10-летняя – >70% [29].

Результаты хирургического вмешательства зависят от многих факторов, включая тип и степень нарушения перфузии различных отделов легких, параметры центральной гемодинамики, характер и распространенность поражения легочных артерий [1]. Операционная смертность в значительной степени зависит от ЛСС: в случае, если оно превышает в предоперационном периоде 1200 дин·с·см$^{-5}$, смертность может возрастать в 5–10 раз [35]. Другими факторами, влияющими на прогноз у пациентов, перенесших ТЭЭ, являются ФК по ВОЗ, риск персистирующей или рецидивирующей ХТЭЛГ, а также рецидив ТЭЛА [1].

Значительная часть (около 40%) больных с ХТЭЛГ являются неоперабельными в связи с дистальными поражениями легочного сосудистого русла, труднодоступными для хирургического вмешательства, тяжестью гемодинамических нарушений (например, ЛСС >2000 дин·с·см$^{-5}$) или наличием других противопоказаний [1, 7, 31, 36]. Среди неоперабельных пациентов примерно у 50% наблюдаются дистальные поражения сосудистого русла, у 13% – коморбидность, у 10% – высокое ЛСС [7]. Кроме того, почти у половины больных с ХТЭЛГ, перенесших тромбэндартерэктомию, отмечается персистирующая или рецидивирующая ХТЭЛГ, требующая дальнейшего лечения [34, 37].

Еще одним методом хирургического лечения, который может приводить к улучшению гемодинамических показателей у больных с ХТЭЛГ, является баллонная ангиопластика, однако, согласно современным рекомендациям, этот метод не может быть рекомендован в связи с недостаточной изученностью [3]. В настоящее время нет общепризнанной стандартной техники баллонной ангиопластики, отсутствуют четкие критерии отбора пациентов, а недостаточность данных доказательной медицины не позволяет в полной мере оценить ее эффективность, безопасность и отдаленные исходы [4, 38].

Пациентам, не подлежащим ТЭЭ или отказывающимся от нее, а также больным с персистирующей или рецидивирующей формой ХТЭЛГ после легочной эндартерэктомии, согласно современным рекомендациям, показана специфическая лекарственная терапия [3, 37, 39].

Лекарственная терапия

Целью специфической фармакотерапии являются улучшение и стабилизация клинического состояния, улучшение переносимости физических нагрузок и гемодинамических показателей, замедление темпов прогрессирования заболевания, снижение потребности в госпитализациях, повышение качества жизни пациентов и улучшение прогноза [40].

Исходя из роли сосудисто-активных веществ в патогенезе заболевания, мишенями для действия лекарственных средств могут быть избыточная активация системы эндотелина, дефицит эндогенного простациклина и оксида азота (табл. 1), что послужило основанием для роста в последние годы числа случаев назначений больным ХТЭЛГ не по показаниям («off-label») лекарственных средств из группы антагонистов рецепторов эндотелина (бозентан, амбризентан, мацитентан) и ингибиторов фосфодиэстеразы-5 – ФДЭ-5 (силденафил, тадалафил) [41]. По данным международного регистра (n=679), фармакотерапия препаратами этих групп назначается 38% пациентов в момент установления диагноза ХТЭЛГ, при этом частота назначений в разных странах колеблется от 2,2 до 88,9% [7]. В 6 европейских странах в период между 2006 и 2009 г. примерно 60% пациентов получали антагонисты эндотелина, 34% – ингибиторы ФДЭ-5 и 6% – простаноиды [42]. Доля пациентов с ХТЭЛГ, получающих эти препараты, растет: в США в период с 2005 по 2007 г. она увеличилась с 20 до 37% [43], а в Великобритании в период с 2001 по 2006 г. – с 29 до 67% у пациентов, перенесших легочную ТЭЭ, и с 70 до 90% – у неоперабельных больных [11].

Препараты этих групп изучались в плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследованиях (РКИ), однако убедительных доказательств эффективности большинства из них у пациентов с ХТЭЛГ получить не удалось (табл. 2). Помимо исследований, включенных в табл. 2, к настоящему времени досрочно остановлено многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое РКИ амбризентана у пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ AMBER-1 [52], однако его результаты не опу-

Таблица 1. Характеристика основных групп лекарственных средств, применяемых при легочной гипертензии [44–47]

Сигнальный путь	Фармакологическая группа (лекарственных средств)	Механизм действия	Примечание
Активация системы эндотелина-1	Блокаторы рецепторов эндотелина (амбризентан, бозентан, мацитентан)	Устраняют сосудосуживающее и митогенное действие эндотелина-1 посредством связывания с рецепторами типа А (гладкая мускулатура легочных сосудов) и В (гладкая мускулатура и эндотелий сосудов)	Все препараты обычно хорошо переносятся, наиболее частые НЯ: боль в животе, покраснение кожи, головная боль, периферические отеки, гипотензия и заложенность в носу. Могут вызывать дозозависимое повышение уровня печеночных аминотрансфераз, анемию, атрофию семенных канальцев. Бозентан может снижать эффективность пероральных контрацептивов, снижать концентрации субстратов CYP3A4 и усиливать метаболизм варфарина, а также изменять концентрации в плазме силденафила. Следует избегать одновременного применения мацитентана с сильными индукторами или ингибиторами CYP3A4. В связи с тератогенностью все препараты противопоказаны во время беременности
Дефицит эндогенного простациклина	Простаноиды (илопрост ингаляционный)	Синтетический аналог простациклина. Вызывает вазодилатацию преимущественно легочных артериальных сосудов, снижает агрегацию, адгезию и активацию тромбоцитов	При ингаляционном введении вызывает меньше системных НЯ, в том числе снижается риск развития системной гипотензии и вентиляционно-перфузионного дисбаланса, но может вызывать реактивный бронхоспазм. Наиболее частые НЯ: кашель, головная боль, тошнота, боль в нижней челюсти/тризм и др. В России ингаляционный илопрост одобрен для лечения среднетяжелой и тяжелой форм ЛАГ (некоторые формы) и неоперабельных форм ХТЭЛГ [1, 48]
Дефицит оксида азота	Ингибиторы ФДЭ-5 (силденафил)	Ингибируя фосфодиэстеразу-5 – фермент, катализирующий гидролиз цГМФ, увеличивают содержание цГМФ в гладкомышечных клетках легочных сосудов и вызывают их расширение	**Наиболее частые НЯ:** головная боль, диспепсия, покраснение кожи, носовое кровотечение, транзиторные нарушения цветового зрения. Может снижать системное АД и вызывать эрекцию. Риск развития НЯ повышается при применении в дозе >60 мг/сут. Противопоказано одновременное применение с нитратами, риоцигуатом и другими ингибиторами фосфодиэстеразы. При одновременном применении с антигипертензивными препаратами следует мониторировать АД. Не рекомендуется одновременное применение с сильными ингибиторами CYP3A4
	Стимуляторы гуанилатциклазы (риоцигуат)	Риоцигуат стимулирует рГЦ – ключевой внутриклеточный фермент в NO-сигнальном пути, принимающий участие в синтезе цГМФ. Увеличение концентрации цГМФ приводит к вазодилатационным, антипролиферативным, антифибротическим и противовоспалительным эффектам. Риоцигуат имеет двойной механизм действия. Он сенсибилизирует рГЦ к эндогенному NO путем стабилизации связи NO-рГЦ. Риоцигуат также напрямую стимулирует рГЦ через другой участок связи, независимо от NO. Способность риоцигуата увеличивать синтез цГМФ независимо от оксида азота представляется весьма важной особенностью механизма действия препарата, поскольку легочная гипертензия ассоциируется с эндотелиальной дисфункцией и нарушением синтеза оксида азота. Риоцигуат повышает активность рГЦ в 73 раза путем прямой стимуляции и в 122 раза в присутствии NO [12, 49]	Является единственным представителем данного класса лекарственных средств. Преимуществом риоцигуата перед ингибиторами фосфодиэстеразы-5 является его способность стимулировать синтез цГМФ в условиях дефицита оксида азота, который наблюдается у пациентов с ЛГ и продолжает нарастать по мере прогрессирования заболевания [50]. Хорошо переносится. Наиболее частые НЯ: периферические отеки, головная боль, головокружение, диспепсия, тошнота, рвота, диарея. Противопоказан во время беременности и в период грудного вскармливания. Не вступает во взаимодействие с варфарином, при одновременном применении коррекции дозы не требуется. Противопоказано одновременное применение с нитратами, донаторами NO и ингибиторами фосфодиэстеразы [49, 51]

ЛАГ – легочная артериальная гипертензия; ХТЭЛГ – хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия; НЯ – нежелательные явления; АД – артериальное давление; ФДЭ-5 – фосфодиэстераза-5; цГМФ – циклический гуанозинмонофосфат; рГЦ – растворимая гуанилатциклаза.

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2018;58(11).

Таблица 2. Рандомизированные плацебо-контролируемые клинические исследования ЛАГ-специфических препаратов, применяемых для лечения больных с ХТЭЛГ

ЛС	Исследование	Участники	Режим терапии	Первичная конечная точка	Исходы	Автор (-ы)
Риоцигуат	Международное многоцентровое двойное слепое ПК РКИ CHEST-1	261 пациент с неоперабельной ХТЭЛГ или персистирующей, или рецидивирующей ЛГ после легочной ТЭЭ (173 получали риоцигуат)	Таблетки внутрь до 2,5 мг 3 раза в сутки 16 нед	Изменение р6МХ к концу 16-й недели по сравнению с исходной	↑ р6МХ на 46 м (p<0,001); ↓ ЛСС (–246 дин·с·см$^{-5}$, p<0,001); ↓ уровня NT-proBNP – 444 пг/мл (p<0,001); ↓ ФК у 33% пациентов (p=0,0023); ↓ индекса одышки по Боргу (p=0,004); ↑ качества жизни по опроснику EQ5D (p<0,001)	H. Ghofrani и соавт. [56], N. Kim и соавт. [57]
Силденафил	Двойное слепое ПК пилотное РКИ	19 пациентов с неоперабельной и резидуальной ХТЭЛГ (9 получали силденафил)	Внутрь 40 мг 3 раза в сутки 12 нед	Изменение р6МХ к концу 12-й недели по сравнению с исходной	Первичная конечная точка не достигнута (+17,5 м; НЗ); улучшение ФК у 44% пациентов и ЛСС (–197 дин·с·см$^{-5}$; p=0,044); ↓ ср. ДЛАср. (–6,2; нд); отсутствие статистически значимых различий по шкале одышки Борга, СВ, NT-proBNP, качеству жизни по CAMPHOR	J. Suntharalingam и соавт. [53]
Илопрост	Двойное слепое ПК РКИ AIR-1	203 пациента с тяжелой ЛАГ (III–IV ФК по NYHA) или неоперабельной ХТЭЛГ (n=57), 101 из которых получали илопрост	Ингаляционно 2,5–5 мкг 6–9 раз в сутки (медиана суточной дозы 30 мкг). Продолжительность исследования 12 нед	Комбинированная конечная точка: улучшение к концу 12 недели ФК по NYHA и Д6МХ (не менее чем на 10%) при отсутствии клинического ухудшения и смерти	Комбинированная конечная точка достигнута у 16,8% в группе илопроста по сравнению с 4,9% в группе плацебо (p=0,007). ↑ р6МХ на 36,4 м (p=0,004). Улучшение ФК по NYHA (p=0,03). Наблюдалось также улучшение по показателю ЛСС перед ингаляцией (<0,01), а также по некоторым другим показателям	H. Olschewski и соавт. [54]
Бозентан	Многоцентровое двойное слепое ПК РКИ BENEFIT	157 пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ или персистирующей/рецидивирующей ЛГ после легочной эндартерэктомии (77 получали бозентан)	Внутрь до 125 мг 3 раза в сутки. Продолжительность исследования 16 нед	2 независимые первичные конечные точки: 1. Изменение ЛСС (% от исходного), 2. Изменение р6МХ к концу 16-й недели по сравнению с исходной	Снижение ЛСС на 24,1% (p<0,0001); отсутствие улучшения р6МХ (+2,2 м; НЗ); наблюдались некоторые улучшения по вторичным конечным точкам	X. Jaïs и соавт. [55]
Мацитентан	Международное многоцентровое двойное слепое ПК РКИ MERIT-1	80 пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ (40 получали мацитентан)	10 мг внутрь 1 раз в сутки, 16 нед	ЛСС к концу 16-й недели (% от исходного)	↓ ЛСС (p=0,041); ↑ р6МХ (+34 м; p=0,033); ↓ NT-proBNP (p=0,040) Также наблюдались некоторые другие улучшения	H. Ghofrani и соавт. [60]

ЛС – лекарственное средство; ПК – плацебо-контролируемое; РКИ – рандомизированное контролируемое исследование; ЛГ – легочная гипертензия; ТЭЭ – тромбэндартерэктомия; р6МХ – расстояние, пройденное в тесте с 6-минутной ходьбой; ФК – функциональный класс: ЛАГ – легочная артериальная гипертензия; ЛСС – легочное сосудистое сопротивление; НЗ – незначимо статистически; СИ – сердечный индекс; СВ – сердечный выброс; Ср. ДЛА – среднее давление в легочной артерии; NT-proBNP – N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида.

бликованы. Вместо предполагаемых 160 пациентов, в том числе 72, которые должны были получать активный препарат, в исследование были включены в общей сложности 33 пациента, что не позволило обеспечить его необходимую статистическую мощность. Некоторые РКИ других препаратов, например силденафила [53], также включали крайне ограниченное число пациентов (n=19). Исследования ЛАГ-специфических препаратов для лечения ХТЭЛГ в большинстве своем продемонстрировали неоднозначные результаты.

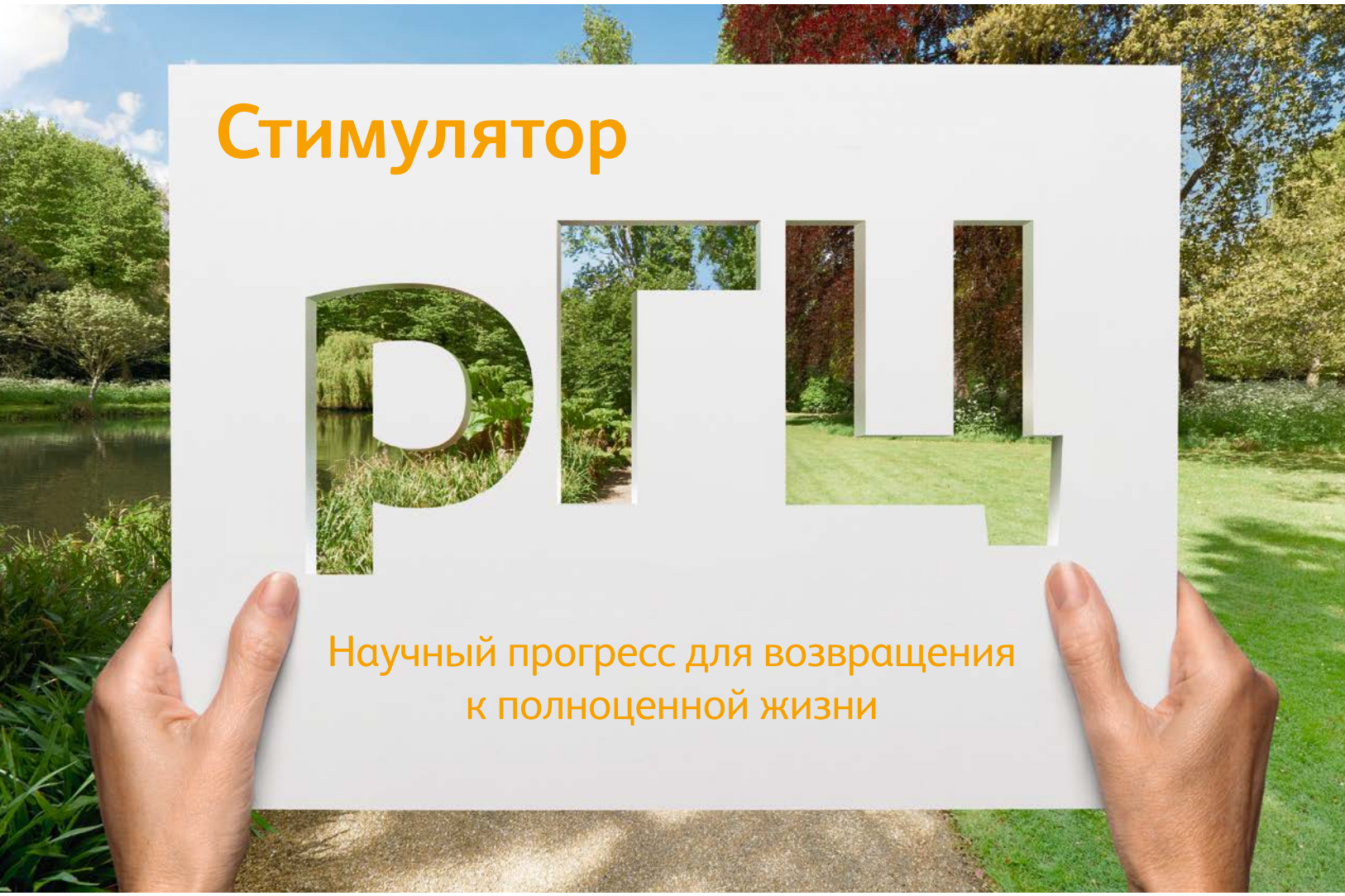
Единственным лекарственным средством, при применении которого в рамках большого хорошо спланированного исследования CHEST-1 была продемонстрирована клиническая эффективность с точки зрения улучшения гемодинамических параметров (в частности ЛСС), переносимости физической нагрузки (расстояние, пройденное в тесте с 6-минутной ходьбой – р6МХ), уменьшение уровней NT-proBNP, ФК по ВОЗ, уменьшения индекса одышки по Боргу и улучшения качества жизни пациентов, является стимулятор растворимой гуанилатциклазы риоцигуат [56, 57]. Риоцигуат хорошо переносится пациентами, преимущественно вызывая нетяжелые нежелательные явления (НЯ), среди которых наиболее часто встречались головная боль, головокружение, периферические отеки, диспепсия, диарея и некоторые другие НЯ [49, 58]. Наиболее частыми серьезными НЯ в исследовании CHEST-1 были правожелудочковая недостаточность, которая наблюдалась у 3% пациентов как в основной, так и в контрольной группе; синкопе (2% в группе риоцигуата и 3% в группе плацебо) и кровохарканье (2% в группе риоцигуата). Благоприятное соотношение пользы и риска у риоцигуата стало основанием для его одобрения регуляторными органами разных стран, включая Российскую Федерацию, для применения, в том числе у неоперабельных больных с ХТЭЛГ и пациентов с персистирующей или рецидивирующей ХТЭЛГ после хирургического лечения (перенесенной ТЭЭ). В настоящее время он остается единственным пероральным лекарственным средством, одобренным по данному показанию более чем в 50 странах мира [59]. Стоит также отметить, что ингаляционный илопрост в России также имеет показание для лечения неоперабельных пациентов с ХТЭЛГ, во многом благодаря успешным результатам исследования AIR-1 [54].

Эффективность и безопасность риоцигуата у больных с ХТЭЛГ подтверждены в краткосрочном (16 нед), характерном для ЛГ формате РКИ, CHEST-1. Примечательно, что долгосрочные исходы, включая оценку безопасности и переносимости, были изучены в открытом исследовании CHEST-2. В него были включены 237 участников исследования CHEST-1. Пациенты получали индивидуально подобранную дозу риоцигуата (преимущественно 2,5 мг 3 раза в сутки). Большинство участников наблюдались на протяжении 2 лет. При наблюдении за пациентами в течение 1 года улучшения показателей р6МХ, ФК по ВОЗ и др., которые наблюдались в конце исследования CHEST-1, в целом сохранялись, что может свидетельствовать о стабильном терапевтическом эффекте препарата. Профиль нежелательных явлений риоцигуата был схож с таковым в CHEST-1. Более того, в CHEST-2 большинство пациентов получали максимальную дозировку риоцигуата через 1 год, при этом изменение дозировки наблюдалось нечасто, что свидетельствует в пользу переносимости препарата при длительном применении. Важно отметить также, через 2 года данного продолжительного исследования общая выживаемость пациентов составила 93%; выживаемость без клинического ухудшения составила 82%. НЯ стали причиной выбывания из исследования лишь у 6% пациентов [51, 61]. Кроме того, исследование CHEST-2 продемонстрировало значительную ассоциацию между общей выживаемостью и р6МХ, а также концентрацией NT-proBNP, как исходными, так и при последующем наблюдении. ФК не ассоциировался с выживаемостью в целом, но ассоциировался с выживанием без клинического ухудшения. Полученные данные позволили авторам прийти к заключению, что риоцигуат можно применять у больных с ХТЭЛГ в течение длительного времени, а р6МХ и концентрация NT-proBNP являются надежными прогностическими маркерами [51].

Основной целью исследования CTEPH EAS (n=300), медиана продолжительности которого составила 47 нед, явилась оценка безопасности и переносимости риоцигуата у пациентов с неоперабельной или персистирующей/рецидивирующей ХТЭЛГ после перенесенной ТЭЭ, которые не получали адекватное лечение и не могли принять участие в других исследованиях по изучению ХТЭЛГ. Следует отметить, что препарат изучался как у ранее не получавших, так и у пациентов, которые ранее получали терапию ингибиторами ФДЭ-5, простаноидами, антагонистами рецепторов эндотелина [62]. Среди ранее получавших терапию пациентов 19% принимали ингибиторы ФДЭ-5 (наиболее часто силденафил – 14%), 15% – блокаторы рецепторов эндотелина (наиболее часто бозентан – 12%) и 8% – комбинированную терапию (наиболее часто ингибитор ФДЭ-5 + блокатор рецепторов эндотелина), в том числе 1 пациент – комбинацию 3 препаратов. Результаты данного исследования продемонстрировали хорошую переносимость пациентами с ХТЭЛГ, что согласуется с данными исследований III фазы CHEST-1, CHEST-2. Профиль безопасности и переносимость риоцигуата у пациентов, у которых происходила смена терапии, и пациентов, ранее не получавших таковую, были схожими (независимо от их предшествующего режима лечения ЛАГ-специфической терапией). В исследовании

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2018;58(11).

Один для ЛАГ и ХТЭЛГ



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 тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ), группа 4 по классификации ВОЗ: неоперабельная ХТЭЛГ, персистирующая или рецидивирующая ХТЭЛГ после оперативного лечения; легочная артериальная гипертензия (ЛАГ), группа 1 по классификации ВОЗ, II–III ФК по классификации ВОЗ (в монотерапии либо в комбинации с антагонистами рецепторов эндотелина или простаноидами): идиопатическая ЛАГ, наследственная ЛАГ, ЛАГ, ассоциированная с болезнями соединительной ткани. **Противопоказания:** одновременное применение с ингибиторами ФДЭ-5 (такими как силденафил, тадалафил, варденафил); тяжелые нарушения функции печени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью, класс С, опыт клинического применения отсутствует); повышенная чувствительность к риоцигуату или любому другому компоненту, входящему в состав препарата; беременность и период грудного вскармливания; одновременный прием с нитратами или донаторами оксида азота (такими как амилнитрит) 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 (7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью, класс В); 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 05.10.2017. **Производитель:** Байер АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация (включая информацию о способе применения и дозы) содержится в инструкции по применению.

Инструкция по медицинскому применению препарата Адемпас®. Материал для специалистов здравоохранения.
ЛАГ – легочная артериальная гипертензия; ХТЭЛГ – хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия; РГЦ – растворимая гуанилатциклаза.
АО «БАЙЕР». 107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2. Тел.: +7 (495) 231 1200, факс: +7 (495) 231 1202. www.pharma.bayer.ru

РЕКЛАМА
L.RU.MKT.02.2017.0044

СТЕРН EAS не обнаружено новых сигналов безопасности риоцигуата; наблюдались улучшения р6МХ и ФК по ВОЗ. Важно отметить, что во время «отмывочного» периода был продемонстрирован допустимый профиль безопасности [62]. Исследование СТЕРН EAS предоставляет врачу важную информацию, а именно свидетельствует о безопасности и определенной эффективности не только лечения риоцигуатом пациентов, ранее не получавших ЛАГ-специфическую терапию, но и тех, которые переводятся на терапию риоцигуатом с терапии, назначенной не по показаниям.

Недавно проведенное открытое многоцентровое исследование, проведенное в 13 центрах ЛГ в Германии, показало, что улучшение р6МХ и ФК, достигнутое при краткосрочном (12 нед) применении риоцигуата у больных с неоперабельной ХТЭЛГ (n=41) и ЛАГ (n=27), сохраняется в течение не менее 4 лет. Через 48 мес терапии р6МХ увеличилось на 69 м по сравнению с исходным, а улучшение/стабилизация/ухудшение ФК отмечено соответственно у 50/45/5% пациентов. Трехлетняя выживаемость составила 91%, а выживаемость без клинического ухудшения – 49%. Особо следует отметить высокую 6-летнюю выживаемость пациентов с ЛАГ и ХТЭЛГ в данном исследовании – 81%. Новых сигналов безопасности при длительном лечении риоцигуатом (медиана >6 лет) не выявлено [63].

Еще одно международное многоцентровое исследование риоцигуата, выполненное в ретроспективном формате, CAPTURE, изучало причины и методы перевода пациентов с ЛАГ или неоперабельной либо персистирующей/рецидивирующей ХТЭЛГ с других препаратов на риоцигуат в медицинской практике [64]. В исследовании были проанализированы медицинские записи 125 пациентов (68% с ХТЭЛГ) в течение 12 мес до перевода и 5 мес после перевода на риоцигуат. Среди пациентов с ХТЭЛГ 52% до перевода получали ингибиторы ФДЭ-5 и 23% – блокаторы рецепторов эндотелина и ингибиторы ФДЭ-5. С ингибиторов ФДЭ-5 переводили на лечение риоцигуатом 78% пациентов с ХТЭЛГ. Средняя продолжительность лечения силденафилом до перевода на риоцигуат составила 43 мес, тадалафилом – 23 мес. Причиной перевода пациентов с ХТЭЛГ на риоцигуат в 85% случаев были неэффективность предшествующей терапии, а также ее плохая переносимость (4%), цена/возмещение расходов на препараты (4%), решение врача (2%), доступность терапии (2%). Медиана свободного от лечения периода в период переключения с силденафила на риоцигуат составила 0 дней (т.е. прием риоцигуата начинался через день после приема последней дозы силденафила).

У большинства пациентов (65%) начальная доза риоцигуата составляла 1 мг 3 раза в сутки (медиана начальной дозы – 3,3 мг/сут), в дальнейшем в отсутствие гипотензии доза повышалась каждые 2 нед до максимальной 7,5 мг/сут. Риоцигуат в целом хорошо переносился. В период, свободный от лечения, НЯ развивались очень редко. Лишь у 2 (2%) пациентов с ХТЭЛГ наблюдались НЯ во время периода без лечения (нарушение функции печени и гиперлипидемия). Полученные результаты согласуются с результатами других ретроспективных и проспективных исследований и серий случаев, изучавших переключение на риоцигуат с других препаратов (чаще с ингибиторов ФДЭ-5) у пациентов с ХТЭЛГ и другими формами ЛГ [50, 65–70, 71].

Результаты исследования CAPTURE показали, что большинство врачей при переводе пациентов на риоцигуат придерживаются инструкции по применению препарата с точки зрения начальной дозы и ее титрования, а также соблюдения рекомендуемого интервала между последней дозой силденафила и первой дозой риоцигуата 24 ч (что особенно важно, учитывая что риоцигуат противопоказано применять совместно с ингибиторами ФДЭ-5) [49, 64, 72]. Данные исследования CAPTURE свидетельствуют также о том, что смена терапии на риоцигуат (с иной терапии по поводу ЛГ) продемонстрировала допустимый профиль безопасности и хорошо переносилась пациентами с ЛАГ или ХТЭЛГ. Новых сигналов безопасности риоцигуата обнаружено не было.

Отдельно следует отметить, что риоцигуат не вступает во взаимодействие с варфарином, что крайне важно для пациентов с ХТЭЛГ, большинство из которых получают поддерживающую антикоагулянтную терапию [73].

Изучение риоцигуата у пациентов с ХТЭЛГ продолжается [59]. В настоящее время проводится его сравнительное исследование с баллонной ангиопластикой у неоперабельных больных с ХТЭЛГ [74], а также исследование по оценке эффективности риоцигуата в качестве препарата для переходной терапии (3-месячный курс) перед операцией легочной ТЭЭ [75]. Изучение безопасности длительного применения риоцигуата у больных с ХТЭЛГ проводится в большом постмаркетинговом исследовании, начавшемся в 2014 г. [76].

Заключение

В последние годы в терапии хронической тромбоэмболической легочной гипертензии достигнуты значительные успехи. «Золотым стандартом», потенциально позволяющим излечить заболевание у значительной части пациентов, остается легочная тромбэндартерэктомия, однако примерно у 40% пациентов она не может быть выполнена вследствие труднодоступных дистальных поражений сосудов или наличия противопоказаний, а примерно у 50% оперированных пациентов может наблюдаться персистирующая или рецидивирующая хроническая тромбоэмбо-

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2018;58(11).

лическая легочная гипертензия, требующая лекарственной терапии. Единственным пероральным лекарственным средством, эффективность и безопасность которого в лечении больных с неоперабельной хронической тромбоэмболической легочной гипертензией или персистирующей/рецидивирующей хронической тромбоэмболической легочной гипертензией после легочной эндартерэктомии доказаны в хорошо спланированных, в том числе длительных исследованиях, является стимулятор растворимой гуанилатциклазы риоцигуат, разрешенный для применения по данному показанию регуляторными органами более чем 50 стран, включая Российскую Федерацию. В России для медикаментозной терапии неоперабельных форм хронической тромбоэмболической легочной гипертензии может быть также назначен ингаляционный илопрост (показание зарегистрировано). Пациентов, получающих не по назначению препараты других фармакологических групп, зарегистрированных только для лечения легочной артериальной гипертензии, с целью повышения эффективности терапии и улучшения отдаленных исходов следует переводить на риоцигуат. В случае перевода с ингибиторов фосфодиэстеразы-5 для профилактики гипотензии необходимо соблюдать отмывочный период – 24 ч в случае силденафила.

Information about the author:

Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

Department of General and Clinical Pharmacology

Ushkalova Elena A. – MD, professor.

E-mail: eushk@yandex.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Eurasian Heart Journal 2016;2:7–27. Russian (Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. Евразийский кардиологический журнал 2016;2:7–27).
2. Alpert J. S., Irwin R. S., Dalen J. E. Pulmonary hypertension. Curr Probl Cardiol 1981;5 (10):1–39.
3. Galiè N., Humbert M., Vachiery J. L. et al.; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Heart J 2016;37 (1):67–119. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv317.
4. Mahmud E., Madani M. M., Kim N. H. et al. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Evolving Therapeutic Approaches for Operable and Inoperable Disease. J Am Coll Cardiol 2018;71 (21):2468–2486. DOI: 10.1016/j.jacc. 2018.04.009.
5. Pepke-Zaba J., Jansa P., Kim N. H. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: role of medical therapy. Eur Respir J 2013;41 (4):985–990. DOI: 10.1183/09031936.00201612.
6. Tanabe N., Sugiura T., Tatsumi K. Recent progress in the diagnosis and management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Respir Investig 2013;51 (3):134–146. DOI: 10.1016/j.resinv. 2013.02.005.
7. Pepke-Zaba J., Delcroix M., Lang I. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. Circulation 2011;124:1973–1981. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA. 110.015008.
8. Gall H., Hoeper M. M., Richter M. J. et al. An epidemiological analysis of the burden of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in the USA, Europe and Japan. Eur Respir Rev 2017;26 (143). DOI: 10.1183/16000617.0121–2016.
9. Ende-Verhaar Y. M., Cannegieter S. C., Vonk Noordegraaf A. et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: a contemporary view of the published literature. ur Respir J 2017;49 (2). pii: 1601792. DOI: 10.1183/13993003.01792–2016.
10. Kramm T., Wilkens H., Fuge J. et al. Incidence and characteristics of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in Germany. Clin Res Cardiol 2018;107 (7):548–553. DOI: 10.1007/s00392-018-1215-5.
11. Condliffe R., Kiely D. G., Gibbs J. S. et al. Improved outcomes in medically and surgically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Am J Respir Crit Care Med 2008;177 (10):1122–1127. DOI: 10.1164/rccm. 200712-1841OC.
12. Escribano-Subias P., Blanco I., Lopez-Meseguer M. et al., Investigators R Survival in pulmonary hypertension in Spain: insights from the Spanish registry. Eur Respir J 2012;40 (3):596–603. DOI: 10.1183/09031936.00101211.
13. Cherepanova N. A., Duplyakov D. V., Kuzmin V. P. et al. Experience of outpatient center for pulmonary hypertension in the Samara region. Complex Issues of Cardiovascular Diseases 2018;7 (1):108–113. Russian (Черепанова Н. А., Дупляков Д. В., Кузьмин В. П., и др. Опыт амбулаторной работы центра легочной гипертензии в Самарской области. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний 2018;7 (1):108–113).
14. Simonneau G., Torbicki A., Dorfmüller P., Kim N. The pathophysiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Eur Respir Rev 2017;26 (143). DOI: 10.1183/16000617.0112–2016.
15. Sharma S., Lang I. M. Current understanding of the pathophysiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Thromb Res 2018;164:136–144. DOI: 10.1016/j.thromres. 2017.06.011.
16. Olsson K. M., Meyer B., Hinrichs J. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Dtsch Arztebl Int 2014;111 (50):856–862. DOI: 10.3238/arztebl. 2014.0856.
17. Stasch J. P., Evgenov O. V. Soluble guanylate cyclase stimulators in pulmonary hypertension. Handb Exp Pharmacol 2013;218:279–313. DOI: 10.1007/978-3-642-38664-0_12.
18. Ghofrani H. A., Humbert M., Langleben D. et al. Riociguat: Mode of Action and Clinical Development in Pulmonary Hypertension. Chest 2017;151 (2):468–480. DOI: 10.1016/j.chest. 2016.05.024.
19. Derbyshire E. R., Marletta M. A. Structure and regulation of soluble guanylate cyclase. Annu Rev Biochem 2012;81:533–559. DOI: 10.1146/annurev-biochem-050410–100030.
20. Benza R., Mathai S., Nathan S. D. sGC stimulators: Evidence for riociguat beyond groups 1 and 4 pulmonary hypertension.

Respir Med 2017;122 Suppl 1: S28–S34. DOI: 10.1016/j.rmed.2016.11.01.
21. Makhoul S., Walter E., Pagel O. et al. Effects of the NO/soluble guanylate cyclase/cGMP system on the functions of human platelets. Nitric Oxide 2018;76:71–80. DOI: 10.1016/j.niox. 2018.03.008.
22. Lang I. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a distinct disease entity. Eur Respir Rev 2015;24 (136):246–252. DOI: 10.1183/16000617.00001115.
23. Wilkens H., Lang I., Behr J. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): updated Recommendations of the Cologne Consensus Conference 2011. Int J Cardiol 2011;154 Suppl 1: S54–60. DOI: 10.1016/S0167–5273 (11) 70493–4.
24. Jenkins D., Mayer E., Screaton N., Madani M. State-of-the-art chronic thromboembolic pulmonary hypertension diagnosis and management. Eur Respir Rev 2012;21 (123):32–39. DOI: 10.1183/09059180.00009211.
25. Bochenek M.L., Rosinus N.S., Lankeit M. et al. From thrombosis to fibrosis in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Thromb Haemost 2017;117 (4):769–783. DOI: 10.1160/TH16-10-0790.
26. Bonderman D., Skoro-Sajer N., Jakowitsch J. et al. Predictors of outcome in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Circulation 2007;115:2153–2158.
27. Riedel M., Stanek V., Widimsky J. et al. Longterm follow-up of patients with pulmonary thromboembolism. Late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. Chest 1982;81:151–158.
28. Lewczuk J., Piszko P., Jagas J. et al. Prognostic factors in medically treated patients with chronic pulmonary embolism. Chest 2001;119:818–82.
29. Jenkins D. Pulmonary endarterectomy: the potentially curative treatment for patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Eur Respir Rev 2015;24 (136):263–271. DOI: 10.1183/16000617.00000815.
30. Taboada D., Pepke-Zaba J., Jenkins D.P. et al. Outcome of pulmonary endarterectomy in symptomatic chronic thromboembolic disease. Eur Respir J 2014;44 (6):1635–1645. DOI: 10.1183/09031936.0005011.
31. Mayer E., Jenkins D., Lindner J. et al. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. J Thorac Cardiovasc Surg 2011;141702–710. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2010.11.024.
32. Madani M.M., Auger W.R., Pretorius V. et al. Pulmonary endarterectomy: recent changes in a single institution's experience of more than 2,700 patients. Ann Thorac Surg 2012;94:97–103. DOI: 10.1016/j.athoracsur. 2012.04.004.
33. Delcroix M., Lang I., Pepke-Zaba J. et al. Long-term outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. Circulation 2016;133:859–871. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016522.
34. Cannon J.E., Su L., Kiely D.G. et al. Dynamic risk stratification of patient long-term outcome after pulmonary endarterectomy: results from the United Kingdom National cohort. Circulation 2016;133:1761–1771. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019470.
35. Dartevelle P., Fadel E., Mussot S. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Eur Respir J 2004;23:637–648.
36. Banks D.A., Pretorius G.V., Kerr K.M., Manecke G.R. Pulmonary endarterectomy: part I. Pathophysiology, clinical manifestations, and diagnostic evaluation of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Semin Cardiothorac Vasc Anesth 2014;18:319–330. DOI: 10.1177/1089253214537688.
37. Hoeper M.M. Pharmacological therapy for patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Eur Respir Rev 2015;24:272–282. DOI: 10.1183/16000617.00001015.
38. Lang I., Meyer B.C., Ogo T. et al. Balloon pulmonary angioplasty in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Eur Respir Rev 2017;26 (143). pii: 160119. DOI: 10.1183/16000617.0119–2016.
39. Barberà J.A., Román A., Gómez-Sánchez M.Á. et al. Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension: Summary of Recommendations. Arch Bronconeumol 2018;54 (4):205–215. DOI: 10.1016/j.arbres. 2017.11.014.
40. Martynyuk T.V., Dadacheva Z.K., Chazova I.E. Options for medication treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Atherothrombosis Journal 2015;1:87–98. Russian (Мартынюк Т.В., Дадачева З.Х., Чазова И.Е. Возможности медикаментозного лечения хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. Атеротромбоз 2015;1:87–98). https://doi.org/10.21518/2307-1109-2015-1-30-40.
41. Kim N.H., Mayer E. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: the evolving treatment landscape. Eur Respir Rev 2015;24 (136):173–177. DOI: 10.1183/16000617.00001515.
42. Schweikert B., Pittrow D., Vizza C.D. et al. Demographics, clinical characteristics, health resource utilization and cost of chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients: retrospective results from six European countries. BMC Health Serv Res 2014;14:246. DOI: 10.1186/1472-6963-14-246.
43. Jensen K.W., Kerr K.M., Fedullo P.F. et al. Pulmonary hypertensive medical therapy in chronic thromboembolic pulmonary hypertension before pulmonary thromboendarterectomy. Circulation 2009;120:1248–1254. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.865881.
44. Montani D., Chaumais M.C., Guignabert C. et al. Targeted therapies in pulmonary arterial hypertension. Pharmacol Ther 2014;141 (2):172–191. DOI: 10.1016/j.pharmthera. 2013.10.002.
45. Ataya A., Cope J., Alnuaimat H. A Review of Targeted Pulmonary Arterial Hypertension-Specific Pharmacotherapy. J Clin Med 2016;5:12. DOI: 10.3390/jcm5120114
46. Patel B.B., Feng Y., Cheng-Lai A. Pulmonary arterial hypertension: a review in pharmacotherapy. Cardiol Rev 2015;23 (1):33–51. DOI: 10.1097/CRD. 000000000000004.
47. Abraham T., Wu G., Vastey F. et al. Role of combination therapy in the treatment of pulmonary arterial hypertension. Pharmacotherapy 2010;30 (4):390–404. DOI: 10.1592/phco. 30.4.390.
48. He B., Zhang F., Li X. et al. Meta-analysis of randomized controlled trials on treatment of pulmonary arterial hypertension. Circ J 2010;74 (7):1458–1464.
49. Dasgupta A., Bowman L., D'Arsigny C.L., Archer S.L. Soluble guanylate cyclase: a new therapeutic target for pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Clin Pharmacol Ther 2015;97 (1):88–102. DOI: 10.1002/cpt.10.
50. Raina A., Benza R.L., Farber H.W. Replacing a phosphodiesterase-5 inhibitor with riociguat in patients with connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension: a case series. Pulm Circ 2017;7 (3):741–746. DOI: 10.1177/2045893217721694.
51. Simonneau G., D'Armini A.M., Ghofrani H.A. 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. Lancet Respir Med 2016;4 (5):372–80. DOI: 10.1016/S2213–2600 (16) 30022–4.
52. Ambrisentan for Inoperable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. (AMBER I) https://clinicaltrials. gov/ct2/show/study/NCT01884675? sect=X70156;
53. Suntharalingam J., Treacy C.M., Doughty N.J. et al. Long-term use of sildenafil in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Chest 2008;134 (2):229–236. DOI: 10.1378/chest.07–2681.
54. Olschewski H., Simonneau G., Galiè N. et al. Aerosolized Iloprost Randomized Study Group. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. N Engl J Med 2002;347 (5):322–329. DOI: 10.1056/NEJMoa020204
55. Jaïs X., D'Armini A.M., Jansa P. et al.; Bosentan Effects in iNopErable Forms of chronIc Thromboembolic pulmonary hypertension Study Group. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFiT (Bosentan Effects in iNopErable Forms of chronIc Thromboembolic pulmo-

nary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. J Am Coll Cardiol 2008;52 (25):2127–2134. DOI: 10.1016/j.jacc. 2008.08.059.
56. Ghofrani H. A., D'Armini A. M., Grimminger F. et al.; CHEST-1 Study Group. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. N Engl J Med 2013;369 (4):319–329. DOI: 10.1056/NEJMoa1209657.
57. Kim N. H., D'Armini A. M., Grimminger F. 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.
58. Lian T. Y., Jiang X., Jing Z. C. Riociguat: a soluble guanylate cyclase stimulator for the treatment of pulmonary hypertension. Drug Des Devel Ther 2017;11:1195–1207. DOI: 10.2147/DDDT. S117277.
59. Jenkins D. New interventions to treat chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Heart 2018 Apr 10. heartjnl-2017–312110. DOI: 10.1136/heartjnl-2017–312110.
60. Ghofrani H. A., Simonneau G., D'Armini A. M. et al.; MERIT study investigators. Macitentan for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (MERIT-1): results from the multicentre, phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study. Lancet Respir Med 2017;5 (10):785–794. DOI: 10.1016/S2213–2600 (17) 30305–3.
61. Simonneau G., D'Armini A. M., Ghofrani H. A. et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a long-term extension study (CHEST-2). Eur Respir J 2015;45 (5):1293–1302. DOI: 0.1183/09031936.00087114.
62. McLaughlin V. V., Jansa P., Nielsen-Kudsk J. E. et al. Riociguat in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an early access study. BMC Pulm Med 2017;17 (1):216. DOI: 10.1186/s12890-017-0563-7.
63. Halank M., Hoeper M. M., Ghofrani H. A. et al. Riociguat for pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Results from a phase II long-term extension study. Respir Med 2017;128:50–56. DOI: 10.1016/j.rmed. 2017.05.008.
64. Gall H., Vachiéry J. L., Tanabe N. et al. Real-World Switching to Riociguat: Management and Practicalities in Patients with PAH and CTEPH. Lung 2018;196 (3):305–312. DOI: 10.1007/s00408-018-0100-3.
65. Andersen A., Korsholm K., Mellemkjaer S., Nielsen-Kudsk J. E. Switching from sildenafil to riociguat for the treatment of PAH and inoperable CTEPH: real-life experiences. Respir Med Case Rep 2017;22:39–43. DOI: 10.1016/j.rmcr. 2017.06.005.
66. Yamamoto K., Tanabe N., Suda R. et al. Riociguat for patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: usefulness of transitioning from phosphodiesterase type 5 inhibitor. Respir Invest 2017;55 (4):270–275. DOI: 10.1016/j.resinv. 2017.04.004.
67. Poch D. S. Case report: a patient with pulmonary arterial hypertension transitioning from a PDE-5 inhibitor to Riociguat. BMC Pulm Med 2016;16 (1):82. DOI: 10.1186/s12890-016-0229-x.
68. Sulica R., Fenton R., Cefali F. Early observations on the use of riociguat in a large, metropolitan pulmonary arterial hypertension/chronic thromboembolic pulmonary hypertension treatment center. Cardiol Ther 2015;4 (2):209–218. DOI: 10.1007/s40119-015-0046-y.
69. Weir N., Brown A. W., DelaSantine J. et al. Transition from PDE-5 inhibitors to riociguat in pulmonary hypertension. Am J Respir Crit Care Med 2017;195: A2282. https://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1164/ajrccm-conference. 2017.195.1_MeetingAbstracts. A2282
70. Darocha S., Banaszkiewicz M., Pietrasik A. et al. Sequential treatment with sildenafil and riociguat in patients with persistent or inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension improves functional class and pulmonary hemodynamics. Int J Cardiol 2018 Jul 3. DOI: 10.1016/j.ijcard. 2018.07.015.
71. Hoeper M. M., Simonneau G., Corris P. A. et al. RESPITE: switching to riociguat in pulmonary arterial hypertension patients with inadequate response to phosphodiesterase-5 inhibitors. Eur Respir J 2017;50 (3). 10.1183/13993003.02425–2016.
72. Galiè N., Müller K., Scalise A. V., Grünig E. PATENT PLUS: a blinded, randomised and extension study of riociguat plus sildenafil in pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 2015;45 (5):1314–1322. DOI: 10.1183/09031936.00105914.
73. Frey R., Mück W., Kirschbaum N. et al. Riociguat (BAY 63–2521) and warfarin: a pharmacodynamic and pharmacokinetic interaction study. J Clin Pharmacol 2011;51 (7):1051–1060. DOI: 10.1177/0091270010378119.
74. Riociguat Versus Balloon Pulmonary Angioplasty in Non-operable Chronic thromboEmbolic Pulmonary Hypertension (RACE) https://clinicaltrials. gov/ct2/show/NCT02634203
75. Riociguat in Patients With Operable CTEPH Prior to Pulmonary Endarterectomy (PEA Bridging Study). Other potential uses of medical therapy in CTEPH https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03273257.
76. Prospective, Non-interventional, Multi-center Post-authorization Safety Study of Riociguat for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (CTEPH) (JPMS-CTEPH) https://clinicaltrials. gov/ct2/show/NCT02117791.

Поступила 18.06.18 (Received 18.06.18)