

РИОЦИГУАТ – НОВЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ

ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ХРОНИЧЕСКОЙ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Легочная гипертензия (ЛГ) – это прогрессирующее и потенциально опасное жизнеугрожающее заболевание. Целый ряд различных заболеваний может быть ассоциирован с патологическим увеличением среднего давления в легочной артерии, поэтому ЛГ является весьма разнообразной клинической единицей. Патофизиология ЛГ чрезвычайно многогранна и сложна. Иногда ЛГ инициируется факторами, лежащими в основе иных заболеваний. Причинами или процессами, которые часто играют ключевую роль в развитии ЛГ, могут быть генетическая предрасположенность, дисфункция эндотелия, вазоконстрикция, пролиферация, тромбоз, воспаление, инфекция вирусом иммунодефицита человека. Точный механизм плексогенной легочной артериопатии не совсем понятен. Однако центральная роль отводится легочной эндотелиальной дисфункции.

Ключевые слова:

*легочная гипертензия
медикаментозная терапия
риоцигуат*

Довольно часто большинство пациентов с легочной гипертензией (ЛГ) характеризуются бессимптомным течением длительное время, но даже при выявлении некоторых симптомов они часто могут быть характерны для многих других, в т. ч. сопутствующих, заболеваний. Медиана времени от момента появления симптомов до подтверждения диагноза составляет 14 мес. Первыми симптомами часто являются повышенная утомляемость и диспноэ при физической нагрузке. По мере прогрессирования заболевания симптомы становятся более явными и несколько более специфичными. Одышка может отмечаться уже при незначительных физических нагрузках и в состоянии покоя. Также присутствуют: сердцебиение, боль в груди, синкопальные и пресинкопальные состояния. На поздних стадиях отмечаются периферические отеки, асцит, пастозность конечностей. В конце концов без подходящего лечения пациент умирает, часто от правожелудочковой сердечной недостаточности [1, 2]. Для характеристики тяжести ЛГ используется функциональная классификация (Всемирная организация здравоохранения, ВОЗ) – модифицированный вариант классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА), предложенной для пациентов с недостаточностью кровообращения. При этом если больные с I функциональным классом (ФК) по ВОЗ характеризуются практически асимптоматичным течением заболевания и обычная физическая активность не вызы-

вает появления симптоматики, то пациенты с IV ФК по ВОЗ характеризуются наличием таких симптомов, как одышка или слабость, уже в состоянии покоя [3].

ЛГ определяется как увеличение среднего давления в легочной артерии (ср. ДЛА) ≥ 25 мм рт. ст. в покое при оценке методом катетеризации правых отделов сердца. Научные данные, которые доступны сегодня, свидетельствуют о том, что нормальные значения ср. ДЛА составляют 14 ± 3 мм рт. ст., верхняя граница нормы – примерно 20 мм рт. ст. Клиническое значение показателя ср. ДЛА в интервале 21–24 мм рт. ст. в настоящее время не определено. Пациентов, у которых определяется ДЛА в данном интервале, необходимо тщательно наблюдать, особенно если они находятся в группе риска развития легочной артериальной гипертензии (ЛАГ), например, пациенты с заболеванием соединительной ткани и др. Из-за отсутствия надежных данных о том, какие уровни ср. ДЛА или ЛСС при физической нагрузке имеют прогностическое значение, такая нозологическая единица, как «ЛГ при нагрузке», не может быть определена и не должна использоваться. Термин «легочная артериальная гипертензия» описывает группу пациентов с ЛГ, которые гемодинамически характеризуются наличием прекапиллярной формы ЛГ, определяемой при давлении заклинивания легочных капилляров (ДЗЛК) ≤ 15 мм рт. ст. и ЛСС более 3 единиц по Вуду, при отсутствии других причин прекапиллярной ЛГ, таких как ЛГ вследствие заболеваний легких, хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛП) или других редких заболеваний. С учетом различных комбинаций гемодинамических параметров ДЛА, ДЗЛК, сердечного выброса, диастолического градиента давления (ДГД) и ЛСС, полученных при стабильном клиническом состоянии пациента, приведены различные гемодинамиче-

ские определения ЛГ (табл. 1) в соответствии с современной классификацией ЛГ (рис. 1).

Диагноз ХТЭЛГ базируется на данных, полученных как минимум после 3 мес. эффективной антикоагулянтной терапии, чтобы дифференцировать данное состояние от подострой тромбозмболии легочной артерии (ТЭЛА). При этом ср. ДЛА должно быть ≥ 25 мм рт. ст.; при ДЗЛК ≤ 15 мм рт. ст. отмечено несоответствие дефектов перфузии при сканировании легких и специфические диагностические признаки для ХТЭЛГ, наблюдаемые при мультиспиральной компьютерной томографической ангиографии, магнитно-резонансной томографии или обычной легочной киноангиографии, такие как кольцевые стенозы, сплетения/трещины и тотальные хронические окклюзии [4, 5].

Сегодня внимание мирового научного сообщества сосредоточено на медикаментозных методах лечения ЛГ, особенно ЛАГ и ХТЭЛГ (рис. 1). ЛАГ – жизнеугрожающее заболевание, характеризующееся увеличением ЛСС по причине прогрессирования сосудистого ремоделирования, которое может в итоге привести в правожелудочковой сердечной недостаточности и смерти [6]. ХТЭЛГ характеризуется обструкцией легочных сосудов резидуальными организованными тромбами, что так же, как и в случае с ЛАГ, приводит к увеличению ЛСС, прогрессированию ЛГ и правожелудочковой сердечной недостаточ-

Таблица 1. Гемодинамические параметры ЛГ (все значения указаны при измерении в состоянии покоя) [4, 5]

Определение	Характеристики	Клиническая группа(ы) ¹
Легочная гипертензия	ср. ДЛА ≥ 25 мм рт. ст.	Все
Прекапиллярная ЛГ	ср. ДЛА ≥ 25 мм рт. ст. ДЗЛК ≤ 15 мм рт. ст.	1. ЛАГ 3. ЛГ вследствие заболеваний легких 4. ХТЭЛГ 5. ЛГ с неясными и/или мультифакториальными механизмами
Посткапиллярная ЛГ	ср. ДЛА ≥ 25 мм рт. ст. ДЗЛК > 15 мм рт. ст.	2. ЛГ вследствие заболеваний левых отделов сердца 5. ЛГ с неясными и/или мультифакториальными механизмами
Изолированная посткапиллярная ЛГ	ДГД < 7 мм рт. ст. и/или ЛСС ≤ 3 единиц по Вуду	
Комбинированная пост- и прекапиллярная ЛГ	ДГД ≥ 7 мм рт. ст. и/или ЛСС > 3 единиц по Вуду	

Примечание. ср. ДЛА – среднее давление в легочной артерии; ДЗЛК – давление заклинивания легочных капилляров; ДГД – диастолический градиент давления (диастолическое ДЛА – среднее ДЗЛК); ЛГ – легочная гипертензия; ЛСС – легочное сосудистое сопротивление.
¹ В соответствии с классификацией (рис. 1).

Рисунок 1. Полная клиническая классификация ЛГ [4, 5]

1. Легочная артериальная гипертензия	2. Легочная гипертензия вследствие патологии левых отделов сердца	3. Легочная гипертензия вследствие заболеваний легких или/и гипоксии	4. Хроническая тромбозмболическая легочная гипертензия и другие обструкции легочной артерии	5. Легочная гипертензия с неясными и/или многофакторными механизмами
1.1. Идиопатическая 1.2. Наследуемая 1.2.1. BMPR2-мутация 1.2.2. Другие мутации 1.3. Индуцированная приемом лекарств и токсинов 1.4. Ассоциированная с: 1.4.1. заболеваниями соединительной ткани 1.4.2. ВИЧ-инфекцией 1.4.3. Портальная гипертензия 1.4.4. Врожденное заболевание сердца (таблица 6) 1.4.5. Шистосомоз	2.1. Систолическая дисфункция левого желудочка 2.2. Диастолическая дисфункция левого желудочка 2.3. Клапанные пороки 2.4. Врожденная/приобретенная обструкция приносящего/выносящего тракта левых отделов сердца и врожденные кардиомиопатии 2.5. Врожденный/приобретенный стеноз легочных вен	3.1. Хроническая обструктивная болезнь легких 3.2. Интерстициальная болезнь легких 3.3. Другие заболевания легких со смешанными рестриктивными и обструктивными нарушениями 3.4. Нарушения дыхания во время сна 3.5. Синдром альвеолярной гиповентиляции 3.6. Высокогорная ЛГ 3.7. Развивающиеся (внутриутроб.) заболевания легких (веб-таблица III)	4.1. Хроническая тромбозмболическая легочная гипертензия 4.2. Другие обструкции легочной артерии 4.2.1. Ангиосаркома 4.2.2. Другие интраваскулярные опухоли 4.2.3. Артериит 4.2.4. Врожденные сужения легочных артерий 4.2.5. Паразиты (hydatidosis)	5.1. Гематологические нарушения: хроническая гемолитическая анемия, миелопролиферативные заболевания, спленэктомия 5.2. Системные нарушения: саркоидоз, легочный гистициоз, лимфангиолойоматоз, нейрофиброматоз 5.3. Метаболические нарушения: гликогеноз, болезнь Гоше, заболевания щитовидной железы 5.4. Другие: легочная опухолевая тромботическая микроангиопатия, фиброзирующий медиастенит, хроническая почечная недостаточность (with/without dialysis), сегментарная легочная гипертензия
1'. Легочная вено-окклюзионная болезнь и/или легочный капиллярный гемангиоматоз				
1'.1. Идиопатическая 1'.2. Наследуемая 1'.2.1. EIF2AK4-мутация 1'.2.2. Другие мутации 1'.3. Индуцированная приемом лекарств, токсинов или радиацией 1'.4. Ассоциированная с: 1'.4.1. заболеванием соединительной ткани 1'.4.2. ВИЧ-инфекцией				
1''. Стойкая легочная гипертензия новорожденных				

ности. Пациенты с ХТЭЛГ, как правило, имеют неблагоприятный прогноз, если они не начали лечение на ранних этапах [7].

ЛАГ считается редким заболеванием, распространенность которого, по разным данным, варьирует. Самая низкая оценка распространенности ЛАГ и идиопатической ЛАГ составляет 15 и 5,9 случая на 1 млн взрослого населения соответственно. Самая низкая оценка инцидентности ЛАГ составляет 2,4 случая на 1 млн взрослой популяции в год. В Европе распространенность и инцидентность ЛАГ находится в диапазоне 15–60 пациентов на 1 млн популяции и 5–10 случаев на 1 млн в год соответственно [4, 8]. В испанском Регистре ЛГ распространенность и инцидентность ХТЭЛГ составила 3,2 случая на 1 млн и 0,9 случая на 1 млн популяции в год соответственно. Даже если распространенность ХТЭЛГ у выживших пациентов после острой ТЭЛА составила 3,8%, истинные цифры инцидентности ХТЭЛГ после острой ТЭЛА ниже и варьируются в пределах 0,5–2%. В международном регистре ХТЭЛГ у 74,8% пациентов в анамнезе была острая ТЭЛА [4, 9]. По некоторым данным, кумулятивная инцидентность (частота) ХТЭЛГ в течение первых 2 лет после симптомной ТЭЛА составляет 0,1–9,1% [4, 10].

В Российской Федерации по состоянию на март 2016 г. для терапии ЛГ одобрены следующие препараты: бозентан, амбризентан, мацитентан – эндотелиновый путь; силденафил, риоцигуат – путь NO; ингаляционный илопрост – путь простациклина

В основе лечения некоторых форм ЛАГ и ХТЭЛГ (в частности, неоперабельной ХТЭЛГ, персистирующей/рецидивирующей ХТЭЛГ после легочной эндартерэктомии (ЛЭЭ)) лежит медикаментозная терапия. В мировой практике изучается значительное количество препаратов для лечения различных форм ЛГ. Лекарственная терапия ЛГ специфическими препаратами направлена в основном на вазодилатацию легочного артериального русла путем воздействия на важнейшие молекулярные пути регуляции сосудистого тонуса: эндотелиновый путь, путь оксида азота (NO) и путь простациклина [11].

В Российской Федерации по состоянию на март 2016 г. для терапии ЛГ одобрены следующие препараты: бозентан, амбризентан, мацитентан – эндотелиновый путь; силденафил, риоцигуат – путь NO; ингаляционный илопрост – путь простациклина [12]. Все 6 препаратов одобрены для лечения некоторых видов ЛАГ (группа 1 по классификации ВОЗ). У риоцигуата и ингаляционного илопроста в показаниях к применению также прописана возможность использования и при ХТЭЛГ: риоцигуат – «хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ), группа 4 по классификации ВОЗ (неоперабельная ХТЭЛГ, персистирующая или рецидивирующая ХТЭЛГ после оперативного лечения)»; ингаляционный илопрост – «легочная гипертензия вследствие хронических тромбозов и/или эмболий легочной артерии при отсутствии возможности

хирургического лечения». Примечательно также, что у риоцигуата и мацитентана – наиболее новых препаратов, одобренных в России, в показаниях к применению прописана возможность не только моно-, но и комбинированной терапии. Для риоцигуата (ЛАГ): «в монотерапии, либо в комбинации с антагонистами рецепторов эндотелина или простаноидами». Для мацитентана (ЛАГ): «для длительного лечения в монотерапии или в составе комбинации» [12–15].

Несмотря на то что на сегодняшний день в практике российского клинициста доступен целый спектр препаратов для лечения ЛАГ, выбор терапии для конкретного пациента остается весьма непростой задачей [1, 2, 12]. В 2016 г. были опубликованы результаты сетевого метаанализа таргетной терапии ЛАГ [16]. Были проанализированы результаты 17 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) (4 465 пациентов). Проведено 15 head-to-head-сравнений (5 прямых, 10 непрямых). Изучалось 10 препаратов для лечения ЛГ: берапрост, бозентан, амбризентан, варденафил, трепростинил, риоцигуат, тадалафил, мацитентан, селексипаг, силденафил. Конечной точкой настоящего анализа было клиническое ухудшение. Данная комбинированная конечная точка определялась как возникновение одного из шести различных событий/состояний: смерти, трансплантации легких, межпредсердной фистулизации (inter-atrial fistulisation), госпитализации по поводу декомпенсации ЛАГ, начала новой терапии или ухудшения ФК по ВОЗ. Как и следовало ожидать, почти все значения отношения шансов, установленных для прямых сравнений против плацебо, были в пользу активного лечения на уровне статистической значимости. Но представляется более интересным тот факт, что ни одно из 10 head-to-head непрямых сравнений между препаратами активного лечения не показало статистически достоверной разницы. Результаты демонстрируют, что данные 5 классов ЛАГ-специфических препаратов эффективнее, чем прием плацебо, и при этом нет существенной разницы в эффективности по сравнению друг с другом. В данном контексте выбор лечения для индивидуального пациента является достаточно сложной задачей. В целом вывод, который следует из данного анализа, в некоторой степени расстраивает, потому что в течение последнего десятилетия разработаны многочисленные препараты для лечения ЛАГ, но при этом не наблюдается значимого улучшения в эффективности с течением времени. Единственным исключением из этого отсутствия различия, возможно, было представлено: с точки зрения уменьшенной эффективности – простаноидами, которые показали менее благоприятный профиль эффективности в сравнении с другими препаратами; с точки зрения увеличенной эффективности – стимуляторами растворимой гуанилатциклазы (рГЦ) [16]. Следует обратить внимание, что ингаляционный илопрост – простаноид, который одобрен в России, не вошел в данный сетевой метаанализ [12, 16].

Выбор того или иного препарата для моно- или комбинированной (стартовой или последовательной) терапии ЛАГ описывается в рекомендациях Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейского респиратор-

ного общества (ERS) по диагностике и лечению ЛГ 2015 г. В данном документе также подробно описан алгоритм лечения ЛАГ, основанный на т. н. цели-ориентированном подходе к терапии [4, 5]. Действующим, актуальным и достаточно детально документом также являются рекомендации Американской коллегии торакальных врачей (CHEST) 2014 г. Здесь описаны данные, касающиеся фармакотерапии ЛАГ у взрослых [17]. Необходимо учитывать, что в реальной клинической практике при выборе ЛАГ-специфического препарата возможно рационально основываться на действующих инструкциях, системных обзорах и метаанализах, современных рекомендациях, а также результатах клинических исследований, в т. ч. и главным образом на РКИ. Некоторые основные и важные результаты исследований препаратов для терапии ЛАГ кратко изложены в Европейских и Американских рекомендациях [4, 5, 17]. Однако необходимо учитывать также индивидуальные особенности каждого пациента с ЛАГ, его ответ на терапию, нежелательные явления, сопутствующую терапию и коморбидность, а также целый ряд иных факторов.

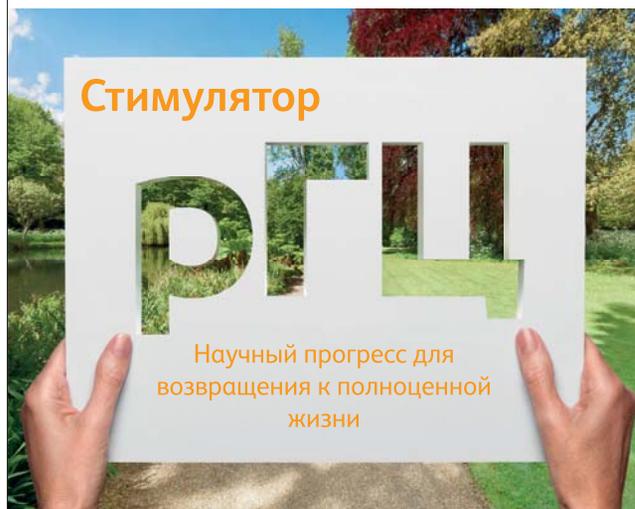
Что касается ХТЭЛГ, то выбор медикаментозной терапии (в тех случаях, когда необходима именно медикаментозная терапия) кажется несколько проще, чем при ЛАГ. Кроме того, соответствующих РКИ было проведено гораздо меньше. Например, силденафил изучался в двойном слепом плацебо-контролируемом пилотном РКИ с участием 19 пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ продолжительностью 12 нед. Первичной конечной точкой была динамика в дистанции 6-минутной ходьбы (Д6МХ). Вторичные конечные точки включали изменения в классе по ВОЗ, кардиопульмональную гемодинамику, оценку качества жизни и NT-proBNP. Все пациенты были переведены в открытую фазу в конце исследования, также было предложено повторить оценку к концу 12-го мес. В этом исследовании не наблюдалась статистически значимая разница между группами по первичной конечной точке. Однако значимые улучшения наблюдались в классе по ВОЗ и ЛСС. Несмотря на то что данное исследование не обладало достаточной мощностью для оценки первичной конечной точки, подчеркиваются благоприятные эффекты силденафила по некоторым вторичным конечным точкам спустя 3 нед. и 12 мес. [18].

Несмотря на то что на сегодня в практике российского клинициста доступен целый спектр препаратов для лечения ЛАГ, выбор терапии для конкретного пациента остается весьма непростой задачей

В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании BENEFIT изучался бозентан у 157 пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ или персистирующей/рецидивирующей ЛГ после ЛЭЭ (>6 мес. после ЛЭЭ). В этом исследовании были 2 независимые копримарные конечные точки: изменение ЛСС в процентах от исходного и изменение Д6МХ от исходного уровня после



Один для ЛАГ и ХТЭЛГ



КАРДИОЛОГИЯ



АДЕМПАС. Краткая инструкция.
Международное непатентованное наименование: риоцигуат. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 0,50 мг, 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, в том числе неоперабельная ХТЭЛГ и 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), в том числе идиопатическая ЛАГ, наследственная ЛАГ, ЛАГ, ассоциированная с болезнями соединительной ткани. **Способ применения и дозы:** Препарат Адемпас может приниматься одновременно с приемом пищи или независимо от времени приема пищи. Начало терапии: рекомендуемая начальная доза составляет 1,0 мг 3 раза в сутки на протяжении 2 недель. Таблетки должны приниматься три раза в сутки с интервалом примерно 6–8 часов, одновременно с приемом пищи или независимо от времени приема пищи. Поддерживающая доза: подобранная индивидуальная доза должна поддерживаться, если только не развиваются симптомы артериальной гипотензии. Максимальная суточная доза Адемпаса составляет 7,5 мг. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к риоцигуату или любому другому компоненту, входящему в состав препарата; беременность и период грудного вскармливания; возраст до 18 лет; одновременный прием с нитратами или донаторами оксида азота (такими, как амилнитрит) в любой лекарственной форме; одновременное применение с препаратами группы ингибиторов фосфодиэстеразы (ФДЭ), в том числе с препаратами группы ингибиторов ФДЭ-5, такими, как силденафил, варденафил, тадалафил, или с препаратами группы неспецифических ингибиторов ФДЭ, такими как дитиридамол и теофиллин; врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (в связи с наличием в составе лактозы); тяжелые нарушения функции печени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью, класс С, опыт клинического применения отсутствует); 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 легкой 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 изофермента СYP1A1, такими как ингибитор тирозинкиназы эрлотиниб, и сильными ингибиторами P-gp/BCRP, такими как иммуносу-прессивный препарат циклоспорин А; у пациентов с нарушениями функции почек (клиренс креатинина менее 80 мл/мин, но более 15 мл/мин); у пациентов с умеренными нарушениями 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 – газстроэнтерит, гастрит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, диспепсия, боль в разных отделах ЖКТ, запор, вздутие живота, анемия (включая соответствующие лабораторные показатели), учащенное сердцебиение, снижение артериального давления, кровоизлияние, носовое кровотечение, заложенность носа. **Регистрационный номер:** ЛП-002639. Актуальная версия инструкции от 30.03.2016. **Производитель:** Байер Фарма АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация (включая информацию по подбору индивидуальной дозы) содержится в инструкции по применению.

Инструкция по медицинскому применению препарата Адемпас.
 ЛАГ – легочная артериальная гипертензия; ХТЭЛГ – хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия;
 РЛЦ – растворимая гуанилат циклаза.
 Материал для специалистов здравоохранения L.RU.SM.11.2014.0133

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

16 нед. лечения бозентаном или плацебо. Вторичные конечные точки включали изменения от исходного уровня ФК по ВОЗ и другие гемодинамические параметры. В результате был показан статистически значимый эффект лечения в группе бозентана по сравнению с плацебо по ЛСС – 24,1% от исходного (95% доверительный интервал (ДИ) -31,5% до -16,0%; $p < 0,0001$). Средний эффект лечения по Д6МХ составил +2,2 м (95% ДИ -22,5 до 26,8 м; $p = 0,5449$). Данное исследование показало положительный эффект лечения бозентаном на гемодинамику у данной популяции пациентов. Однако не было улучшений по переносимости физических нагрузок [19].

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании AIR изучался ингаляционный илопрост у 203 пациентов с некоторыми формами тяжелой ЛАГ и ХТЭЛГ (ФК по NYHA III или IV). Примечательно, что в данной популяции примерно четверть – 57 пациентов имели неоперабельную ХТЭЛГ. Первичная конечная точка считалась достигнутой, если после 12 нед. ФК по NYHA и Д6МХ улучшились как минимум на 1 класс и как минимум на 10% соответственно при отсутствии клинического ухудшения согласно с заранее определенными критериями и смерти. По первичной конечной точке был показан значимый эффект лечения в пользу илопроста ($p = 0,007$). Данное большое плацебо-контролируемое исследование продемонстрировало эффективность и безопасность ингаляционного илопроста при лечении тяжелой первичной ЛГ, некоторых форм ЛАГ и ХТЭЛГ [20].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании AMBER-I изучался амбризентан у пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ. Данное исследование должно было включить 160 пациентов, чтобы обеспечить оценку, по крайней мере, 72 пациентов re-treatment, основываясь на 10% частоте выбытия. Однако в исследовании было набрано и рандомизировано всего лишь 33 пациента с ХТЭЛГ. Первичная конечная точка в исследовании: изменение в Д6МХ от исходного к концу 16-й нед. Статистического анализа для первичной конечной точки не проводилось. Спектр вторичных конечных точек в исследовании AMBER-I включал: изменение в ЛСС по сравнению с исходным уровнем к концу 16 нед.; изменение ФК по ВОЗ, одышки по Боргу и целый ряд других показателей. Ни для одной вторичной конечной точки не был выполнен статистический анализ. Исследование завершено [21].

Мацитентан по состоянию на март 2016 г. изучается у пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ в рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом 24-недельном исследовании MERIT-1. Исследование должно набрать 78 пациентов согласно критериям включения. Первичная конечная точка – ЛСС в состоянии покоя к концу 16 нед., выраженная в процентах от базового уровня ЛСС в состоянии покоя. Вторичные конечные точки, которые предлагается оценивать: изменение к концу 24 нед. от исходного уровня в переносимости физических нагрузок, оцененной при Д6МХ; изменение к концу 24 нед. от исходного уровня в индексе диспноэ по Боргу после проведения теста с 6МХ; пропорция пациентов с

ухудшением ФК по ВОЗ от исходного уровня к концу 24 нед. Согласно portalу clinicaltrials.gov, данные настоящего исследования ожидаются в июне 2016 г. [22].

Отдельное внимание в плане лечения ЛАГ и ХТЭЛГ сегодня уделяется относительно новому классу препаратов – стимуляторам рГЦ, доступным представителем которых в РФ является риоцигуат

Что касается риоцигуата, то данный препарат изучался у 261 пациента с неоперабельной ХТЭЛГ или персистирующей/рецидивирующей ЛГ после ЛЭЭ в рандомизированном плацебо-контролируемом 16-недельном исследовании CHEST-1. В этом исследовании риоцигуат значимо улучшил Д6МХ (первичная конечная точка), ЛСС и другие клинические исходы у данных пациентов с ХТЭЛГ [7]. При выборе метода лечения ХТЭЛГ необходимо помнить, что терапией выбора является ЛЭЭ. Медикаментозная терапия при ХТЭЛГ может использоваться лишь в некоторых случаях [4]. Согласно рекомендациям ESC и ERS по диагностике и лечению ЛГ 2015 г., ЛЭЭ при глубокой гипотермии и циркуляторном аресте рекомендована для пациентов с ХТЭЛГ (класс рекомендаций и уровень доказательности – IC). Согласно этому же документу, риоцигуат рекомендован для симптоматичных пациентов, которые были отнесены к группе пациентов с персистирующей/рецидивирующей ХТЭЛГ после хирургического лечения или неоперабельной ХТЭЛГ командой ХТЭЛГ-специалистов, которая включает по крайней мере одного опытного хирурга с опытом проведения ЛЭЭ (класс рекомендаций и уровень доказательности – IB). Также упоминается, что off-label-использование препаратов, одобренных для ЛАГ, может быть рассмотрено для симптоматичных пациентов, которые были отнесены к группе пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ командой ХТЭЛГ-специалистов, которая включает по крайней мере одного хирурга с опытом проведения ЛЭЭ (класс рекомендаций и уровень доказательности – IIb B) [4].

Основываясь на некоторых полученных выводах недавно опубликованного сетевого метаанализа таргетной терапии ЛАГ, современных рекомендациях и целом ряде исследований и работ в области ЛАГ и ХТЭЛГ, можно обратить внимание на тот факт, что отдельное внимание в плане лечения ЛАГ и ХТЭЛГ сегодня уделяется относительно новому классу препаратов – стимуляторам рГЦ, доступным представителем которых в РФ является риоцигуат [1, 2, 4–7, 12, 17].

Риоцигуат – представитель новой группы препаратов для лечения ЛГ, обладающий принципиально иным механизмом действия по сравнению, например, с ингибиторами фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ-5) или антагонистами рецепторов эндотелина (АРЭ). В норме дилатация легочных сосудов может осуществляться за счет каскада реакций, который вызывает эндогенный NO, вырабатываемый эндотелием сосудов. NO стимулирует рГЦ – фермент, отвечающий за синтез циклического гуанозинмонофосфата

(цГМФ). Внутриклеточный цГМФ играет важную роль в регуляции процессов, влияющих на тонус сосудов, пролиферацию, фиброз и воспаление. ЛГ ассоциируется с эндотелиальной дисфункцией, нарушением синтеза NO и недостаточной стимуляцией метаболического пути NO-рГЦ-цГМФ. Риоцигуат имеет двойной механизм действия. Он сенситизирует рГЦ к эндогенному NO путем стабилизации связи NO-рГЦ. Риоцигуат также напрямую стимулирует рГЦ через другой участок связи, независимо от NO. Риоцигуат восстанавливает метаболический путь NO-рГЦ-цГМФ и вызывает увеличение продукции цГМФ [14, 23].

Стимуляторы рГЦ (риоцигуат) также имеют несколько отличный механизм действия в сравнении с ингибиторами ФДЭ-5 (например, силденафилом), несмотря на то что оба класса препаратов влияют на т. н. «NO-путь» [14, 24]. Ингибиторы ФДЭ-5 препятствуют разрушению молекулы цГМФ, тем самым увеличивая содержание последней. У пациентов с ЛГ прием, к примеру, силденафила приводит к расширению сосудов легких и – в меньшей степени – других сосудов. Однако известно, что молекула цГМФ разрушается не только за счет ФДЭ-5, но и за счет активности целого ряда других фосфодиэстераз [25, 26]. Ингибиторы ФДЭ-5, такие как силденафил, показали положительные эффекты у пациентов с ЛАГ как в краткосрочной, так и в длительной перспективе. Однако их эффекты зависят от присутствия достаточных уровней NO, и некоторые пациенты с хронической ЛГ не отвечают на терапию ингибиторами ФДЭ-5. Эндотелиальная дисфункция при ЛГ приводит к нарушению продукции вазодилаторов, таких как NO и простагландин, и сверхэкспрессии вазоконстрикторов, таких как эндотелин [27]. Значительное количество пациентов с хронической ЛГ не отвечает на терапию силденафилом, что свидетельствует о том, что у данных пациентов продукция эндогенного NO уменьшена до такой степени, что ингибирование деградации цГМФ не оказывает полезные эффекты [26]. По мнению некоторых ученых, примерно половина пациентов не отвечает на терапию ингибиторами ФДЭ-5 из-за низких уровней NO или нарушенной чувствительности рГЦ к NO, что приводит к меньшей продукции цГМФ. Стимуляторы рГЦ могут быть хорошими препаратами для пациентов, которые не отвечают на ингибиторы ФДЭ-5 [28]. В некоторых работах говорится о том, что до 60% пациентов с ЛАГ не отвечают на терапию ингибитором ФДЭ-5 силденафилом, это означает, что легочная продукция цГМФ сильно повреждена [25].

Риоцигуат изучался в нескольких исследованиях III фазы: PATEN-1, PATENT-2; CHEST-1, CHEST-2 [6, 7, 29, 30]. В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании PATENT-1 риоцигуат изучался у 443 пациентов с ЛАГ (идиопатическая, семейная или ассоциированная с заболеваниями соединительной ткани, врожденными пороками сердца, портальной гипертензией с циррозом печени или приемом аноректиков или амфетаминов). В исследовании принимали участие пациенты, которые не получали ранее ЛАГ-специфического лечения, а также пациенты, которые получали АРЭ или не в/в простаноиды. Первичной конечной точкой было изменение Д6МХ к концу 12-й нед. от

исходного уровня. Вторичные конечные точки включали изменение ЛСС, уровней NT-proBNP, ФК по ВОЗ, времени до развития клинического ухудшения, одышки по Боргу, показателей качества жизни. Оценивалась также безопасность. В результате к концу 12-й нед. Д6МХ увеличилась в среднем на 30 м в группе риоцигуата 2,5 мг-макс. и уменьшилась в среднем на 6 м в группе плацебо (least-squares mean difference, 36 м; 95% ДИ 20–52; $p < 0,001$). Были отмечены значимые улучшения ЛСС ($p < 0,001$), NT-proBNP ($p < 0,001$), ФК по ВОЗ ($p = 0,003$), времени до развития клинического ухудшения ($p = 0,005$) и одышки по Боргу ($p = 0,002$). Наиболее частым серьезным нежелательным явлением в группах плацебо и риоцигуата 2,5 мг-макс. были обмороки (4 и 1% соответственно). В исследовании PATENT-1 риоцигуат в целом значительно улучшил Д6МХ, так же как ЛСС и некоторые другие вторичные конечные точки эффективности у симптоматических пациентов с ЛАГ, которые ранее не получали специфической терапии или которые ранее получали АРЭ или простаноиды [6]. Кроме того, 396 пациентов из исследования PATENT-1 приняли участие в открытом долгосрочном исследовании PATENT-2, первичной конечной точкой в котором была оценка безопасности и переносимости длительной терапии риоцигуатом. В итоге длительное лечение риоцигуатом хорошо переносилось пациентами с ЛАГ. Как и в PATENT-1, случаи кровохарканья/легочного кровотечения наблюдались в PATENT-2. Улучшения переносимости физических нагрузок и функциональной способности поддерживались до 1 года лечения; частота годичной выживаемости составила 97%; число выживших пациентов без клинического ухудшения составило 88% через 1 год [29]. Более того, по данным на март 2014 г., двухлетняя выживаемость в PATENT-2 составила 93% [31].

По мнению некоторых ученых, примерно половина пациентов не отвечает на терапию ингибиторами ФДЭ-5 из-за низких уровней NO или нарушенной чувствительности рГЦ к NO, что приводит к меньшей продукции цГМФ. Стимуляторы рГЦ могут быть хорошими препаратами для пациентов, которые не отвечают на ингибиторы ФДЭ-5

В двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании CHEST-1 риоцигуат изучался у 261 пациента с ХТЭЛГ (неоперабельная ХТЭЛГ или персистирующая/рецидивирующая ЛГ после ЛЭЭ). Первичной конечной точкой было изменение к концу 16-й нед. Д6МХ по сравнению с исходным уровнем. Вторичные конечные точки включали изменения по сравнению с исходным уровнем ЛСС, NT-proBNP, ФК по ВОЗ, времени до развития клинического ухудшения, одышки по Боргу, показатели качества жизни. Также оценивалась безопасность терапии. В результате к концу 16-й нед. Д6МХ увеличилась в среднем на 39 м в группе риоцигуата, в группе плацебо уменьшилась в среднем на 6 м (least-squares mean difference, 46 м; 95% ДИ 25–67; $p < 0,001$). Статистически

значимо уменьшилось ЛСС (least-squares mean difference, $-246 \text{ дин} \times \text{сек} \times \text{см}^{-5}$; 95% ДИ -303 до -190 ; $p < 0,001$). Риоцигуат был также ассоциирован со значительными улучшениями в уровнях NT-proBNP ($p < 0,001$) и ФК по ВОЗ ($p = 0,003$). Наиболее частыми серьезными нежелательными явлениями были правожелудочковая сердечная недостаточность (у 3% пациентов в каждой группе) и синкопы (у 2% в группе риоцигуата и у 3% в группе плацебо). В исследовании CHEST-1 в целом риоцигуат значимо улучшал Д6МХ, ЛСС и другие клинические исходы у пациентов с ХТЭЛГ, которые считались неоперабельными или которые имели персистирующую или рецидивирующую ЛГ после ЛЭЭ [7]. Кроме того, 237 пациентов из исследования CHEST-1 приняли участие в открытом длительном исследовании CHEST-2, первичной конечной точкой в котором была оценка безопасности и переносимости длительной терапии риоцигуатом. В итоге длительная терапия риоци-

гуатом продемонстрировала благоприятный профиль пользы и риска у пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ или персистирующей/рецидивирующей ЛГ после ЛЭЭ. Как и в исследовании CHEST-1, случаи кровохарканья/легочного кровотечения наблюдались в CHEST-2. Принимая во внимание необходимость осторожного интерпретирования результатов открытых долгосрочных исследований, необходимо отметить, что улучшения Д6МХ и ФК по ВОЗ поддерживались до 1 года лечения; частота годичной выживаемости составила 97%, а у 88% выживших пациентов не наблюдалось клиническое ухудшение по итогам 1 года [30]. Более того, по данным на март 2014 г., двухлетняя выживаемость в CHEST-2 составила 93% [32].

В заключение хотелось бы особо отметить, что стимулятор рГЦ риоцигуат продемонстрировал эффективность в лечении некоторых форм ЛАГ и ХТЭЛГ. Особенностью препарата является уникальность механизма действия.



ЛИТЕРАТУРА

1. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В. (ред.). Легочная гипертензия. М.: Практика. 2015: 55-103.
2. Brendan Madden (ed). Treatment of Pulmonary Hypertension. Current Cardiovascular Therapy. Springer International Publishing Switzerland 2015. DOI 10.1007/978-3-319-13581-6. ISBN 978-3-319-13581-6.
3. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Авдеев С.Н., Волков А.В., Наконечников С.Н. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Евразийский кардиологический журнал*, 2014, 4: 4-23.
4. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, 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). *Eur Heart J*, 2016, 37: 67-119.
5. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension – web addenda: 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*. Available at: <http://www.escardio.org/Guidelines-&-Education/Clinical-Practice-Guidelines/Pulmonary-Hypertension-Guidelines-on-Diagnosis-and-Treatment-of>.
6. Ghofrani HA et al. Riociguat for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med*, 2013, 369: 330-40. (DOI: 10.1056/NEJMoa1209655) + Protocol + Supplementary appendix.
7. Ghofrani HA, et al. Riociguat for the Treatment of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *N Engl J Med*, 2013, 369: 319-29.
8. Царева Н.А., Авдеев С.Н., Неклюдова Г.В. Последовательная комбинированная терапия у большой идиопатической легочной артериальной гипертензией. *Кардиология*, 2016, 56: 3.
9. 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.
10. Lang IM, Pesavento R, Bonderman D, Yuan JX. Risk factors and basic mechanisms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a current understanding. *Eur Respir J*, 2013, 41: 462-468.
11. O'Callaghan DS et al. Treatment of pulmonary arterial hypertension with targeted therapies. *Nat Rev Cardiol*, 2011, 8: 526-538.
12. Государственный реестр лекарственных средств: <http://grls.rosminzdrav.ru>.
13. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Опсамит. ЛП-003310-161115. Доступна по ссылке: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?idReg=1309913&t=.
14. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Адемпас. ЛП 002639-250914. Доступна по ссылке: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?idReg=86125&t=.
15. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Вентавис. ЛСР-005775/10-230610. Доступна по ссылке: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?idReg=52487&t=.
16. Brigitta Badiani, Andrea Messori. Targeted Treatments for Pulmonary Arterial Hypertension: Interpreting Outcomes by Network Meta-analysis. *Heart, Lung and Circulation*, 2016, 25: 46-52.
17. Taichman DB, Ornelas J, Chung L, Klingler JR, Lewis S, Mandel J et al. Pharmacologic therapy for pulmonary arterial hypertension in adults: CHEST guideline and expert panel report. *Chest*, 2014, 146(2): 449-75.
18. Suntharalingam et al. Long-term Use of Sildenafil in Inoperable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *CHEST*, 2008, 134: 229-236.
19. Jais X, D'Armini AM, Jansa P et al. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFIT (Bosentan Effects in iNoperable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52: 2127-134.
20. Olschewski H. et al. Inhaled Iloprost For Severe Pulmonary Hypertension. *N Engl J Med*, 2002, 347: 322-9.
21. AMBER-I trial. Ambrisentan for Inoperable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. NCT01884675: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01884675?sect=X70156>.
22. MERIT-1 trial. Clinical Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of Macitentan in Subjects With Inoperable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. NCT02021292: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02021292?view=results>.
23. Wilkins MR. Pulmonary hypertension: the science behind the disease spectrum. *Eur Respir Rev*, 2012, 21(123): 19-26.
24. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ревацио. ЛП 000197-130514. Доступна по ссылке: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?idReg=1312767&t=.
25. Johannes-Peter Stasch et al. Soluble Guanylate Cyclase as an Emerging Therapeutic Target in Cardiopulmonary Disease. *Circulation*, 2011, 123: 2263-2273.
26. Evgenov OV et al. NO-independent stimulators and activators of soluble guanylate cyclase: discovery and therapeutic potential. *Nat Rev Drug Discov*, 2006 September, 5(9): 755-768.
27. Ghofrani HA et al. Riociguat for pulmonary hypertension. *Future Cardiol*, 2010, 6(2): 155-166.
28. Guha M. First-in-class guanylate cyclase stimulator approved for PAH. *Nat Biotechnol* 2013;31:1064. (doi:10.1038/nbt1213-1064b) Available on: <http://www.nature.com/nbt/journal/V31/n12/pdf/nbt1213-1064b.pdf>.
29. Lewis J. Rubin et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a long-term extension study (PATENT-2). *Eur Respir J* 2015; 45: 1303–1313 (DOI: 10.1183/09031936.00090614) + Supplementary material (ONLINE SUPPLEMENTARY INFORMATION).
30. Gerald Simonneau et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a long-term extension study (CHEST-2). *ERJ* May 1, 2015 vol. 45 no. 5 1293-1302. (ERJ Express. Published on November 13, 2014 as doi: 10.1183/09031936.00087114) + online supplementary information
31. Lewis J Rubin, Nazzareno Galiè, Friedrich Grimminger, Ekkehard Grünig, Marc Humbert, Zhi-Cheng Jing, Anne Keogh, David Langleben, Arno Fritsch, Flavia Menezes, Neil Davie, Hossein-Ardeschir Ghofrani. Late-breaking abstract: Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH): 2-year results from the PATENT-2 long-term extension. *European Respiratory Journal Sep*, 2014, 44(Suppl 58). http://erj.ersjournals.com/content/44/Suppl_58/P1803
32. Gerald Simonneau, Andrea M. D'Armini, Hossein-Ardeschir Ghofrani, Friedrich Grimminger, Marius M. Hoeper, Pavel Jansa, Nick H. Kim, Chen Wang, Martin Wilkins, Arno Fritsch, Neil Davie, Pablo Colorado, Eckhard Mayer. Late-breaking abstract: Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): 2-year results from the CHEST-2 long-term extension. *European Respiratory Journal*, Sep 2014, 44(Suppl 58). Link: http://erj.ersjournals.com/content/44/Suppl_58/P1802.