

## Современный взгляд на место риоцигуата в лечении легочной гипертензии

З.С. ВАЛИЕВА, И.Н. ТАРАН, Т.В. МАРТЫНЮК, И.Е. ЧАЗОВА

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

### Аннотация

Современные исследования направлены на изучение фундаментальных терапевтических мишеней и создание новых лекарственных препаратов, воздействующих на ранее установленные мишени. Еще до недавних пор единственной терапевтической стратегией воздействия на молекулярный путь «оксид азота – растворимая гуанилатциклаза (рГЦ) – циклический гуанозинмонофосфат» являлось использование ингибиторов фосфодиэстеразы типа 5 (ИФДЭ5), таких как силденафил.

В сентябре 2014 г. в России зарегистрирован первый представитель класса стимуляторов рГЦ – риоцигуат.

В обзоре приведены результаты пяти многоцентровых исследований (CHEST-1 и PATENT-1, CHEST-2 и PATENT-2, RESPITE), которые отражают эффективность и безопасность моно- и комбинированной терапии риоцигуатом у пациентов с некоторыми формами легочной артериальной гипертензии, а также пациентов с неоперабельной или персистирующей/рецидивирующей хронической тромбоэмболической легочной гипертензией (ХТЭЛГ) и возможность оптимизации терапии у пациентов с легочной артериальной гипертензией с помощью замены ИФДЭ-5 на риоцигуат. Также представлена информация о недавно стартовавших международных регистрах EXPERT, CTEPH; анонсировано исследование REPLACE.

*Ключевые слова:* легочная артериальная гипертензия, оптимизация терапии, риоцигуат.

## Modern view on the place of riociguat in the treatment of pulmonary hypertension

Z.S. VALIEVA, I.N. TARAN, T.V. MARTYNYUK, I.Ye. CHAZOVA

National Medical Research Center of Cardiology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Current research is aimed at studying the fundamental therapeutic targets and discovering new drugs acting on previously set targets. Until recently, the only therapeutic strategy to influence the molecular pathway of nitric oxide (NO) – soluble guanylate cyclase (sGC) – cyclic guanosine monophosphate (cGMP) was the use of phosphodiesterase type 5 inhibitors (PDE-5 inhibitors), such as sildenafil.

In September 2014, the first member of sGC stimulators riociguat was licensed in Russia.

In the paper, the results of 5 multicenter studies (CHEST-1 and PATENT-1, CHEST-2 and PATENT-2, RESPITE), which reflect the effectiveness and safety of mono – and combination therapy with riociguat in patients suffer from some forms of pulmonary arterial hypertension, and patients with inoperable or persistent/recurrent chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTPH), as well as the possibility of optimizing therapy in patients with PAH using iPDE-5 -> riociguat switching was reviewed. It also provides information on the recently launched international registries EXPERT CTEPH; new REPLACE study was announced.

*Keywords:* pulmonary arterial hypertension, therapy optimization, riociguat.

АРЭ – антагонисты рецепторов эндотелина  
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения  
ГЦ – гуанилатциклаза  
ДЛА – давление в легочной артерии  
ДТ6МХ – дистанция в тесте 6-минутной ходьбы  
ИЛГ – идиопатическая легочная гипертензия  
ИФДЭ5 – ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5  
ЛАГ – легочная артериальная гипертензия  
ЛГ – легочная гипертензия

ЛСС – легочное сосудистое сопротивление  
ПЖ – правый желудочек  
рГЦ – растворимая гуанилатциклаза  
ФК – функциональный класс  
ХТЭЛГ – хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия  
цГМФ – циклический гуанозинмонофосфат  
NO – оксид азота  
NT-proBNP – N-терминальный прогормон мозгового натрийуретического пептида

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) – прогрессирующее заболевание с неблагоприятным прогнозом. Ключевым звеном патогенеза ЛАГ является дисфункция эндотелия с нарушением баланса между вазодилатирующими и вазоконстрикторными веществами и активацией системы свертывания крови, что приводит к ремоделированию сосудов малого круга кровообращения, а также повышению легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) и давления в легочной артерии (ДЛА). Что же касается неоперабельной хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ), то повышение ЛСС и ДЛА возникает вследствие механической обструкции легочного сосудистого русла на уровне артерий эластического типа (легочный ствол; долевые, сегментарные, субсегментарные ле-

гочные артерии) за счет организованных тромбов. Тромботические массы должны сохраняться в легочных артериях крупного и среднего калибра спустя по крайней мере 3 мес от начала эффективной антикоагулянтной терапии. Морфологическим субстратом ХТЭЛГ являются также генерализованный спазм артериол малого круга кровообращения вследствие высвобождения из тромбоцитов и эндотелия вазоконстриктивных субстанций, вторичное тромбообразование, прогрессивное ремоделирование дистальных легочных сосудов.

До недавнего времени в нашей стране и за рубежом в клиническую практику для лечения этой категории пациентов были внедрены и успешно использовались только следующие классы препаратов: антагонисты рецепторов эндо-

телина (АРЭ), протаноиды, ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5 (ИФДЭ5). Однако успешные результаты лечения пациентов с легочной гипертензией (ЛГ), достигнутые в последнее десятилетие, побудили исследователей к новым поискам, результатом которых стало появление новой группы препаратов – стимуляторов растворимой гуанилатциклазы (рГЦ) [1].

Риоцигуат – первый представитель стимуляторов рГЦ. рГЦ обнаруживается в сердечно-сосудистой системе и является рецептором оксида азота (NO) – одного из важнейших медиаторов, опосредующих широкий диапазон разнообразных физиологических и патофизиологических процессов. NO является биологически активной молекулой, которая выступает триггером в каскаде целого ряда процессов [2–4]. Гуанилатциклаза (ГЦ) существует в двух формах: мембраносвязанной и растворимой. Мембраносвязанная форма ГЦ служит рецептором для натрийуретических пептидов. При связи NO с рГЦ усиливается синтез сигнальной молекулы циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), который играет важную роль в регуляции сосудистого тонуса, приводя к расширению сосудов, а также регулирует процессы пролиферации, фиброза и воспаления. ЛГ ассоциируется с дисфункцией эндотелия, нарушением синтеза NO и недостаточной стимуляцией рГЦ. Риоцигуат повышает чувствительность рГЦ к эндогенному NO за счет стабилизации соединения NO–рГЦ. Риоцигуат также напрямую стимулирует рГЦ посредством другого центра связывания, что происходит независимо от NO. Будучи стимулятором рГЦ, риоцигуат позволяет решать проблему дефицита NO путем восстановления метаболического пути «NO–рГЦ–цГМФ», приводя к повышенному образованию цГМФ и как следствие – к расширению сосудов легких [1, 4].

В 2014 г. риоцигуат разрешен к использованию Европейской комиссией, а 25 сентября 2014 г. зарегистрирован в России. Риоцигуат одобрен на основе данных, полученных в результате двух многоцентровых рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых международных исследований III фазы CHEST-1 и PATENT-1, а также долгосрочных данных из исследований CHEST-2 и PATENT-2 [4–8].

PATENT-1 (Pulmonary Arterial Hypertension sGC-Stimulator Trial 1) – многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование III фазы с участием больных ЛАГ.

Критерии включения: возраст больных от 18 до 80 лет, наличие ЛАГ (1-я группа по классификации Всемирной организации здравоохранения – ВОЗ). Исходный уровень дистанции в тесте 6-минутной ходьбы (ДТ6МХ) должен составлять 150–450 м, ЛСС >300 дин/с/см<sup>-5</sup>, среднее (ср) ДЛА >25 мм рт. ст. При этом одним из критериев включения в данное исследование являлся факт отсутствия приема ЛАГ-специфической терапии или ее приема на протяжении ≤3 мес до начала исследования (допускался прием АРЭ или протаноидов перорально, ингаляционно или подкожно).

Пациенты распределены в соотношении 2:4:1 в группы принимающих плацебо, риоцигуат в индивидуально назначаемой дозе до 2,5 мг 3 раза в сутки или в группу, где инди-

видуально назначалась доза риоцигуата 1,5 мг 3 раза в сутки соответственно. Группа пациентов, принимавших препарат в дозе 1,5 мг, создана в экспериментальных целях для получения информации об эффективности более низких доз риоцигуата, и данные, полученные в этой группе, не включались в последующие анализы эффективности. Средний возраст пациентов составлял 51 год, большинство пациентов имели диагноз идиопатической легочной гипертензии (ИЛГ) со II (42%) или III (53%) функциональным классом (ФК) по ВОЗ. Из них 44% пациентов находились на терапии антагонистами эндотелиновых рецепторов, 6% находились на терапии протаноидами и 50% не получали ЛАГ-специфическую терапию. Выбыли из исследования до 12-й недели ввиду различных причин 38 пациентов.

Первичной конечной точкой в исследовании PATENT-1 являлась динамика ДТ6МХ, достигнутая к 12-й неделе лечения по сравнению с исходным уровнем, вторичными конечными точками – динамика к 12-й неделе ЛСС, ФК (ВОЗ), уровень N-терминального прогормона мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), индекс одышки по Боргу, изменение качества жизни (Европейский опросник EuroQoL и опросник The Living with Pulmonary Hypertension, адаптированный вариант Миннесотского опросника при сердечной недостаточности), время до развития клинического ухудшения и безопасность терапии. К 12-й неделе с момента начальной точки наблюдалось увеличение ДТ6МХ в среднем на 30 м в группе пациентов, принимающих риоцигуат в дозе 2,5 мг 3 раза в сутки, при этом в группе плацебо наблюдалось уменьшение ДТ6МХ в среднем на 6 м: средняя разница, рассчитанная методом наименьших квадратов, – 36 м; 95% доверительный интервал (ДИ) – от 20 до 52 ( $p < 0,001$ ).

Значительные преимущества наблюдались в группе пациентов, принимающих 2,5 мг риоцигуата, по сравнению с группой плацебо в отношении вторичных конечных точек, включающих динамику показателей легочного сосудистого сопротивления ( $p < 0,001$ ), NT-proBNP ( $p < 0,001$ ), ФК по ВОЗ ( $p = 0,003$ ), время до клинического ухудшения ( $p = 0,005$ ) и балл по шкале одышки Борга ( $p = 0,002$ ). Риоцигуат улучшал ДТ6МХ как у пациентов, ранее не получавших ЛАГ-специфическую терапию (+38 м), так и у принимавших АРЭ или протаноиды (+34 м), причем у пациентов, принимавших АРЭ ( $n = 113/54$ ), разница между группами риоцигуата и плацебо составила 24 м. Присоединение риоцигуата к протаноидам ( $n = 20/7$ ) обеспечило прирост ДТ6МХ по сравнению с плацебо на 106 м.

В исследовании PATENT-1 риоцигуат значительно снижал уровень NT-proBNP по сравнению с исходными данными (средняя разница рассчитанная методом наименьших квадратов, -432 пг/мл, 95% ДИ от -782 до -82%;  $p < 0,001$ ). Значительное снижение NT-proBNP у пациентов с ЛАГ, получающих риоцигуат, может говорить о благоприятном эффекте данного препарата на состояние правого желудочка (ПЖ). Полученные данные можно объяснить снижением постнагрузки ПЖ ввиду вазодилатации легочных артерий; обратным ремоделированием легочной сосудистой сети, опосредованным антипролиферативным и антифибротическим эффектом, а также прямым действием препарата на ПЖ. Эти возможности могут быть поддержаны резуль-

#### Сведения об авторах:

Валиева Зарина Султановна – к.м.н., м.н.с. лаб. легочной гипертензии отд. гипертонии

Таран Ирина Николаевна – д.м.н., в.н.с., руководитель лаб. легочной гипертензии отд. гипертонии

Чазова Ирина Евгеньевна – академик РАН, проф., ген. директор НМИЦ кардиологии, директор Института клинической кардиологии, руководитель отд. гипертонии

#### Контактная информация:

Мартынюк Тамара Витальевна – д.м.н., руководитель отд. легочной гипертензии и заболеваний сердца Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова НМИЦ кардиологии, проф. каф. кардиологии ФДПО РНИМУ им. Н.А. Пирогова; тел.: +7(495)414-64-50, +7(903)121-86-34; e-mail: trukhiniv@mail.ru

татами экспериментов на модели хронической перегрузки ПЖ, созданной на мышах, где лечение риоцигуатом снижало содержание коллагена ПЖ и улучшало фракцию выброса ПЖ.

В исследовании PATENT-1 катетеризация правых отделов сердца выполнена пациентам в начале и в конце исследования. Статистически значимое снижение ЛСС (средняя разница, рассчитанная методом наименьших квадратов,  $-226$ ; 95% ДИ от  $-281$  до  $-170$  дин/с/см<sup>5</sup>) выявлено в группе приема максимальной дозы риоцигуата (2,5 мг 3 раза в сутки) по сравнению с группой плацебо. При оценке переносимости терапии наблюдался высокий уровень безопасности риоцигуата. Прекращение терапии из-за нежелательных явлений наблюдалось в 3% случаев в группе пациентов, принимающих 2,5 мг риоцигуата, по сравнению с 7% в группе плацебо. Синкопальные состояния более редко возникали в группе пациентов, получающих терапию 2,5 мг риоцигуата (1%), по сравнению с группой плацебо (4%). Риск возникновения гипотензии (10%) и анемии (8%) оказался выше в группе 2,5 мг риоцигуата по сравнению с группой плацебо (3 и 2% соответственно).

После оценки начальной переносимости и эффективности риоцигуата в дозе 2,5 мг 3 раза в день в течение 12 нед в исследовании PATENT-1 III фазы пациентов рандомизировали в длительное открытое клиническое исследование PATENT-2, оценивающее продолжительную эффективность и переносимость риоцигуата. Завершили участие в PATENT-1 405 (91%) пациентов, из них 396 (98%) включены в длительную фазу наблюдения исследования PATENT-2. По сравнению с исходными данными, в группе пациентов, находящихся на терапии риоцигуатом, наблюдалось увеличение среднего значения ДТ6МХ на 50 мк к 1-му году ( $n=351$ ) и на 47 мк ко 2-му году ( $n=296$ ). Число пациентов с ФК (ВОЗ) I/II/III/IV составляло 12 (3%), 169 (43%), 212 (54%) и 2 (1%) исходно ( $n=395$ ), по сравнению с 31 (9%), 221 (61%), 103 (28%) и 8 (2%) к 1-му году ( $n=363$ ) и 24 (8%), 180 (59%), 99 (32%) и 3 (1%) ко 2-му году наблюдения ( $n=306$ ). Ко 2-му году наблюдения наблюдалось улучшение ФК (ВОЗ) по сравнению с исходными данными у 100 (33%) пациентов, наблюдалась стабилизация у 179 (58%) и отмечалось ухудшение у 27 (9%) пациентов. В общей популяции наблюдались изменения средней концентрации NT-proBNP по сравнению с исходными данными на  $-301$  пг/мл (стандартное отклонение – CO – 1627) к 1-му году ( $n=321$ ) и  $-145$  пг/мл (CO=1595) ко 2-му году наблюдения ( $n=196$ ). Также выявлены улучшения ко 2-му году наблюдения по полученным данным Европейского опросника качества жизни (EQ-5D) со средним изменением от исходных значений на  $+0,06$  (CO=0,25;  $n=217$ ). Уменьшение уровня одышки по Боргу сохранялось ко 2-му году наблюдения (средние изменения в сравнении с исходными значениями  $-0,38$  [CO=1,85;  $n=213$ ]). Уровень выживаемости к 1-му году составил 97% (95% ДИ 95–98%) и ко 2-му году наблюдения 93% (95% ДИ 90–95%). Доля пациентов без клинического ухудшения ко 2-му году наблюдения составила 79% [9–11].

CHEST-1 (Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Soluble Guanylate Cyclase-Stimulator Trial 1) стало знаковым исследованием по оценке эффективности и безопасности лекарственной терапии у больных с неоперабельными и персистирующими/рецидивирующими формами ХТЭЛГ, в котором получены убедительные позитивные результаты. В исследовании приняли участие 89 центров из 26 стран. В CHEST-1 рандомизирован 261 пациент в возрасте от 18 до 80 лет. Стартовая доза риоцигуата составляла 1 мг 3 раза в сутки. Каждые 2 нед в зависимости от

уровня артериального давления и симптоматики осуществлялась титрация дозы до максимальной – 2,5 мг 3 раза в сутки. В исследовании максимальная разовая доза риоцигуата (2,5 мг) достигнута у 77% больных. К 16-й неделе лечения риоцигуат обеспечивал прирост ДТ6МХ на 46 мк по сравнению с плацебо (первичная конечная точка;  $p<0,001$ ). При изучении вторичных конечных точек статистически значимые результаты получены при оценке ЛСС, NT-proBNP, ФК (ВОЗ), индекса одышки по Боргу, показателей качества жизни (EQ-5D). Не отмечено значимых различий между группами по влиянию на время до развития клинического ухудшения и качеству жизни, оцениваемому по опроснику LPH.

В открытом исследовании CHEST-2 при оценке долгосрочной эффективности и безопасности риоцигуата данные двухлетнего наблюдения за больными, получавшими риоцигуат, доказали стабильный положительный эффект терапии. К 1-му году наблюдения ФК (ВОЗ) улучшился/стабилизировался/ухудшился соответственно у 47/50/3% пациентов общей популяции ( $n=176$ ). Общая выживаемость пациентов в исследовании CHEST-2 составила 97% (95% ДИ 93–98%) к концу 1-го года исследования и 93% (95% ДИ 89–96%) к концу 2-го года исследования. В исследовании в целом показан благоприятный профиль безопасности и переносимости риоцигуата.

С учетом результатов клинических исследований риоцигуат рекомендовано рассматривать в качестве препарата первого выбора у больных с неоперабельными формами ХТЭЛГ или персистирующей/рецидивирующей ХТЭЛГ после проведенной легочной тромбэндартерэктомии [12–17].

Как известно, на путь «NO–pГЦ–цГМФ» воздействуют два класса лекарственной терапии ЛАГ – ИФДЭ5 и стимуляторы pГЦ [13]. Эффект ИФДЭ5 зависит от концентрации эндогенного NO и цГМФ, уровни которых снижены у пациентов с ЛАГ [18]. Значительная часть пациентов (до 60%) с ЛАГ не достигают целей терапии или характеризуются нестабильным эффектом при применении терапии ИФДЭ5 [19–21]. Риоцигуат, обладающий двойным механизмом действия, увеличивает чувствительность pГЦ к низким концентрациям NO и также напрямую стимулирует pГЦ, независимо от NO, что может обеспечить большую эффективность у пациентов с ЛАГ, которые не достигают достаточного ответа на терапию ИФДЭ5 [4, 21]. Концепция смены терапии с ИФДЭ5 на стимуляторы pГЦ изучалась в международном многоцентровом открытом неконтролируемом исследовании III фазы RESPITE (Riociguat Clinical Effects Studied in Patients With Insufficient Treatment Response to Phosphodiesterase-5 Inhibitor). Целью исследования являлась оценка безопасности и эффективности перехода с терапии ИФДЭ5 на терапию риоцигуатом у пациентов с ЛАГ, не достигших целей лечения при применении ИФДЭ5. В исследование включались больные с III ФК (ВОЗ), ДТ6МХ 165–440 мк, ЛСС  $>400$  дин/с/см<sup>5</sup>, сердечным индексом (СИ)  $<3$  л/мин/м<sup>2</sup>, ДЛАСр.  $>30$  мм рт. ст., давлением заклинивания легочной артерии  $\leq 15$  мм рт. ст. несмотря на прием стабильных доз силденафила (минимум 20 мг 3 раза в день, максимум 80 мг 3 раза в сутки) или тадалафила (40 мг 1 раз в сутки)  $\geq 90$  дней, причем часть больных получали также APЭ. Терапию ИФДЭ5  $\leq 6$  мес до включения в RESPITE получали 14 (23%) пациентов; 47 (77%) пациентов получали ИФДЭ5  $>6$  мес (максимум 10 лет).

Конечными точками явились (динамика через 24 нед от исходного) ДТ6МХ, гемодинамические параметры; ФК (ВОЗ), уровень NT-proBNP, процент больных с развитием

## RESPITE: динамика некоторых показателей через 24 нед по сравнению с исходными значениями

Параметры	Исходно	24-я неделя	Дельты к 24-й неделе
ФК по ВОЗ	III (100%) n=61	I (2%) / II (52%) / III (46%) n=52	
ДТ6МХ (ср. знач. ± CO), м	357±81 n=61	395±31 n=51	+31±63 n=51
ЛСС (ср. знач. ± CO), дин/с/см <sup>5</sup>	835±272 n=61	753±379 n=49	-103±296 n=49
СИ (ср. знач. ± CO), л/мин/м <sup>2</sup>	2,3±0,4 n=61	2,6±0,6 n=48	+0,3±0,5 n=48
NT-proBNP (ср. знач. ± CO), пг/мл <sup>1</sup>	1190±1828 n=58	737 n=52	-347±1235 n=52

клинического ухудшения и оценка качества жизни (EQ-5D). Также оценивались безопасность и переносимость препарата. Дизайн исследования состоял из 8-недельной фазы титрации дозы риоцигуата и дальнейшей 16-недельной фазы с применением поддерживающей дозы риоцигуата до 2,5 мг 3 раза в сутки. По данным финального анализа, к 24-й неделе у 52% пациентов отмечалось улучшение ФК с III (ВОЗ) до II (ВОЗ) (см. таблицу). По сравнению с исходными данными, к 24-й неделе отмечались увеличение ДТ6МХ, снижение ЛСС, увеличение СИ и снижение уровня NT-proBNP [22].

Переход с терапии ИФДЭ5 на риоцигуат оказался безопасным. Следовательно, данная терапевтическая стратегия – замена терапии ИФДЭ5 на риоцигуат у пациентов с ЛАГ с недостаточным ответом на ИФДЭ5 – является перспективной и требует проведения рандомизированного контролируемого исследования для дальнейшего изучения этого аспекта лекарственной терапии.

С марта 2014 г. стартовал регистр EXPERT (EXPosurE Registry Riociguat in patients with pulmonary hypertension), который представляет собой международное многоцентровое проспективное неинтервенционное исследование с целью сбора данных о пациентах с ЛГ, получающих риоцигуат. Основная цель – оценка безопасности длительной терапии в условиях реальной клинической практики. Критерии включения – пациенты обоего пола, которые начали или продолжают лечение препаратом риоцигуат, подписавшая форма информированного согласия. Критерии исключения – пациенты, в настоящее время участвующие в каком-либо другом клиническом исследовании [23].

По предварительным данным, представленным в виде постерного доклада, нежелательные явления или серьезные нежелательные явления согласуются с известным профилем безопасности риоцигуата, установленным в клинических испытаниях. Как и ожидалось, частота нежелательных явлений оказалась выше в группе больных, которые только начали принимать препарат, по сравнению с группой больных, получающих терапию риоцигуатом [24].

Следует упомянуть и международный проспективный регистр для оценки эпидемиологии, диагностики и лечения

пациентов с ХТЭЛГ в регионе ЕМЕА (Europe, Middle-East and Africa – Европа, Ближний Восток и Африка), который стартовал в конце 2015 г. Основной его целью является регистрация клинического течения ХТЭЛГ, подходов к диагностике и лечению ХТЭЛГ на основании оценки клинических, гемодинамических и функциональных параметров пациентов с ХТЭЛГ, определяемых в рамках рутинной медицинской практики. Ожидается, что это исследование внесет вклад в понимание особенностей диагностики и лечения в странах региона ЕМЕА, в частности, позволив ответить на вопросы о доступности специализированных лечебных учреждений, в которых возможно выполнение тромбэндартерэктомии, или об используемых диагностических методах [25].

В январе 2017 г. стартовало исследование REPLACE (Riociguat rEplacing PDE-5i Therapy eValuated Against Continued PDE-5i therapy). Целью исследования явилась оценка безопасности и эффективности перехода с терапии ИФДЭ5 (тадалафил 20–40 мг/сут или силденафил ≥60 мг/сут) на терапию риоцигуатом у пациентов с ЛАГ, не достигших целей лечения при применении ИФДЭ5 ≥6 нед перед рандомизацией [26].

## Заключение

Таким образом, профиль безопасности и эффективности риоцигуата, продемонстрированный крупными международными исследованиями, подразумевает целесообразность наиболее широкого использования данного препарата в клинической практике.

Уникальность эффекта препарата, обусловленная наличием двойного механизма действия (сенситизацией рГЦ к эндогенному NO и прямой стимуляцией рГЦ), теоретически может являться залогом более выраженного эффекта риоцигуата по сравнению с ИФДЭ5, что позволяет использовать риоцигуат не только в качестве моно- или комбинированной терапии, но и как путь к оптимизации терапии у пациентов с ЛАГ, ранее не достигших целей лечения на фоне приема ИФДЭ5.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., редакторы. Легочная гипертензия. Москва: Практика; 2015. 928 с. [Chazova IE, Martynuk TV, editors. *Legochnaya gipertenziya* [Pulmonary hypertension]. Moscow: Praktika; 2015. 928 p. (In Russ.).]
2. Schermuly RT, Stasch JP, Pullamsetti SS, et al. Expression and function of soluble guanylate cyclase in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2008;32:881-91. doi: 10.1183/09031936.00114407
3. Grimminger F, Weimann G, Frey R, et al. First acute haemodynamic study of soluble guanylate cyclase stimulator riociguat in pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2009;33:785-92. doi: 10.1183/09031936.00039808
4. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Адемпас. Регистрационный номер: ЛП-002639. От 05.10.2017 [Instructions for the use of medicinal products for medical use Adempas. Registration number: ЛП-002639. Of 05/10/2017 (In Russ.)].
5. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369:319-29. doi: 10.1056/NEJMoal209657
6. Ghofrani HA, Galie N, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369:330-40. doi: 10.1056/NEJMoal209655
7. Государственный регистр лекарственных средств. Доступно по ссылке: <http://www.grls.rosminzdrav.ru> [The State Register of Medicines. Available at: <http://www.grls.rosminzdrav.ru>].
8. European Medicines Agency. Available at: <http://www.ema.europa.eu>
9. Rubin LJ, Galie N, Grimminger F, Grünig E, Humbert M, Jing ZC, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a long-term extension study (PATENT-2). *Eur Respir J*. 2015 May;45(5):1303-13. doi: 10.1183/09031936.00090614
10. Ghofrani HA, Grimminger F, Grünig E, Huang Y, Jansa P, Jing ZC, et al. Predictors of long-term outcomes in patients treated with riociguat for pulmonary arterial hypertension: data from the PATENT-2 open-label, randomised, long-term extension trial. *Lancet Respir Med*. 2016;4:361-71. doi: 10.1016/S2213-2600(16)30019-4
11. Ghofrani H-A, Galie N, Friedrich Grimminger F, et al. Riociguat for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369:330-40. doi: 10.1056/NEJMoal209655
12. Simonneau G, D'Armini A, Ghofrani H, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): 1-year results from the CHEST-2 long-term extension study. *Chest*. 2013;144:1023A. doi: 10.1378/chest.1783236
13. Galie N, Humbert M, Vachiery J-L, 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). *Eur Heart J*. 2016;37:67-119. doi: 10.1093/eurheartj/ehv317. Available at: <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/ehj/37/1/67.full.pdf>
14. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, et al. Riociguat for the Treatment of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *N Engl J Med*. 2013; 369:319-29 + Protocol + Sup. appendix. doi: 10.1056/NEJMoal209657
15. Simonneau G, D'Armini AN, 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;4:372-80. doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30022-4
16. Simonneau G, D'Armini AN, 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;45:1293-302. doi: 10.1183/09031936.00087114
17. Хроническая тромбэмболическая легочная гипертензия. Клинические рекомендации. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии. Доступно по ссылке: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/137> [*Khronicheskaya tromboembolicheskaya legochnaya gipertenziya. Klinicheskie rekomendatsii. Rossiiskoe meditsinskoe obshchestvo po arterial'noi gipertonii* [Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Clinical recommendations. Russian Medical Society for Arterial Hypertension]. Available at: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/137> (In Russ.)].
18. Klinger JR, Abman SH, Gladwin MT. Nitric oxide deficiency and endothelial dysfunction in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188:639-46. doi: 10.1164/rccm.201304-0686PP
19. Chockalingam A, Gnanavelu G, Venkatesan S, et al. Efficacy and optimal dose of sildenafil in primary pulmonary hypertension. *Int J Cardiol*. 2005;99(1):91-5. doi: 10.1016/j.ijcard.2003.12.023
20. Leuchte HH, Schwaiblmair M, Baumgartner RA, et al. Hemodynamic response to sildenafil, nitric oxide, and iloprost in primary pulmonary hypertension. *Chest*. 2004;125:580-6. doi: 10.1378/chest.125.2.580
21. Stasch JP, Pacher P, Evgenov OV. Soluble guanylate cyclase as an emerging therapeutic target in cardiopulmonary disease. *Circulation*. 2011;123(20):2263-73. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.981738
22. Hoeper MM, Simonneau G, Corris PA, et al. RESPITE: switching to riociguat in pulmonary arterial hypertension patients with inadequate response to phosphodiesterase-5 inhibitors. *Eur Respir J*. 2017;50:1602425. doi: 10.1183/13993003.02425-2016
23. EXPERT, EXPosurE Registry Riociguat in Patients With Pulmonary Hypertension (EXPERT). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02092818. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02092818>
24. Klose H, et al. Riociguat For The Treatment Of Pulmonary Hypertension: Safety Data From The Expert Registry. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195:A2292. Available at: [https://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1164/ajrccm-conference.2017.195.1\\_MeetingAbstracts.A2292](https://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1164/ajrccm-conference.2017.195.1_MeetingAbstracts.A2292)
25. A Study Investigating Routine Practice of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Management in EMEA Countries (EMEA CTEPH). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02637050. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02637050>
26. Riociguat replacing PDE-5i Therapy evaluated Against Continued PDE-5i Therapy (REPLACE). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02891850. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02891850>

Поступила 13.02.2018