

Достижения современной специфической терапии легочной артериальной и хронической тромбоэмболической легочной гипертензии: фокус на стимулятор растворимой гуанилатциклазы риоцигуат

С.Е. Грацианская¹, З.С. Валиева¹, Т.В. Мартынюк^{1,2}

¹Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

В настоящее время лечение легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) и хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ) сосредоточено на трех сигнальных путях: путь оксида азота (NO), путь эндотелина и путь простаглицлина. Риоцигуат является единственным представителем класса стимуляторов растворимой гуанилатциклазы, который одобрен для лечения ЛАГ и неоперабельной и персистирующей/рецидивирующей ХТЭЛГ. В обзоре приведены данные клинических исследований, показывающие положительное влияние риоцигуата на функциональный и гемодинамический профиль пациентов с ЛАГ и ХТЭЛГ. В течение последних лет широко обсуждается вопрос о возможности оптимизации терапии за счет замены препаратов, которые воздействуют на одну мишень патогенеза. Так, у стимуляторов растворимой гуанилатциклазы есть очевидные преимущества перед ингибиторами фосфодиэстеразы типа 5 (ИФДЭ-5), среди которых – способность риоцигуата оказывать фармакологические эффекты (за счет NO-независимого механизма действия) даже в условиях сниженной продукции NO. Перевод с ИФДЭ-5 на риоцигуат может быть безопасным и целесообразным, согласно данным исследований, представленных в обзоре. В соответствии с клиническими рекомендациями по диагностике и лечению легочной гипертензии Евразийской ассоциации кардиологов от 2019 г. эта стратегия одобрена при неэффективности терапии ИФДЭ-5 у пациентов с ЛАГ III функционального класса.

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

Для цитирования: Грацианская С.Е., Валиева З.С., Мартынюк Т.В. Достижения современной специфической терапии легочной артериальной и хронической тромбоэмболической легочной гипертензии: фокус на стимулятор растворимой гуанилатциклазы риоцигуат. *Терапевтический архив.* 2020; 92 (9): 77–84. DOI: 10.26442/00403660.2020.09.000717

The achievements of the modern specific therapy of pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: focus on the stimulator of soluble guanylate cyclase riociguat

S.E. Gratsianskaya¹, Z.S. Valieva¹, T.V. Martynyuk^{1,2}

¹Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Currently, treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH) and chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) is focused on three signaling pathways: the NO pathway, the endothelin pathway, and the prostacyclin pathway. Riociguat is the only representative of stimulators of the soluble guanylate cyclase (sGC) class that is approved for the treatment of PAH and inoperable and persistent/recurrent CTEPH. The review presents data from clinical trials showing a positive effect of riociguat on the functional and hemodynamic profile of patients with PAH and CTEPH. In recent years there has been much discussion about the possibility of optimizing therapy by switching to drugs that affect a single pathogenesis target. Thus, sGC stimulants have obvious advantages over phosphodiesterase type 5 (PDE-5) inhibitors, including the ability of riociguat to exert pharmacological effects (due to a NO-independent mechanism of action) even in conditions of reduced NO production. Switching from PDE-5 to riociguat may be safe and appropriate, according to clinical trials presented in the review. In accordance with the guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the Eurasian Association of cardiologists from 2019, this strategy is approved when PDE5 therapy is ineffective in patients with PAH FC III (WHO).

Keywords: pulmonary arterial hypertension, chronic thromboembolic pulmonary hypertension, stimulators of the soluble guanylate cyclase, riociguat.

For citation: Gratsianskaya S.E., Valieva Z.S., Martynyuk T.V. The achievements of the modern specific therapy of pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: focus on the stimulator of soluble guanylate cyclase riociguat. *Therapeutic Archive.* 2020; 92 (9): 77–84. DOI: 10.26442/00403660.2020.09.000717

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
Д6МХ – дистанция в тесте 6-минутной ходьбы
ДИ – доверительный интервал
ДЛА – давление в легочной артерии
ИФДЭ-5 – ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа
КПОС – катетеризация правых отделов сердца
ЛА – легочная артерия
ЛАГ – легочная артериальная гипертензия
ЛАГ-ВПС – легочная артериальная гипертензия после коррекции врожденных пороков сердца
ЛГ – легочная гипертензия

ЛСС – легочное сосудистое сопротивление
ЛТЭ – легочная тромбэндартерэктомия
ПЖ – правый желудочек
рГЦ – растворимая гуанилатциклаза
срДЛА – среднее давление в легочной артерии
ФК – функциональный класс
ХТЭЛГ – хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия
цГМФ – циклический гуанозинмонофосфат
NO – оксид азота
NT-proBNP – мозговой натрийуретический пептид

Легочная гипертензия (ЛГ) – это группа заболеваний, характеризующихся прогрессирующим повышением легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) и давления в легочной артерии (ДЛА) с развитием правожелудочковой сердечной недостаточности и преждевременной гибели пациентов. Диагностическим критерием ЛГ является повышение среднего ДЛА (срДЛА) ≥ 25 мм рт. ст. в покое по данным катетеризации правых отделов сердца (КПОС) [1].

В современной классификации ЛГ на основании сходства патогенетических особенностей, клинической картины, подходов к диагностике и лечению выделяется пять клинических групп (табл. 1) [2, 3].

За последние десятилетия достигнуты большие успехи в лечении легочной артериальной гипертензии – ЛАГ (группа I). Гемодинамическими характеристиками являются: срДЛА ≥ 25 мм рт. ст. в покое, давление заклинивания легочной артерии (ЛА) ≤ 15 мм рт. ст. и повышенное ЛСС (более 3 единиц Вуда) [1, 3–5]. В настоящее время лечение ЛАГ сосредоточено на трех сигнальных путях: путь оксида азота (NO), путь эндотелина и путь простагландина. Медикаментозная терапия позволяет добиться клинического, функционального и гемодинамического улучшения [6]. На мишень патогенеза ЛАГ – NO/циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ) можно воздействовать с помощью ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа (ИФДЭ-5), а также стимуляторов растворимой гуанилатциклазы (рГЦ). Последние повышают биосинтез цГМФ посредством прямой стимуляции фермента, подобно NO, и путем сенситизации фермента в условиях низких концентраций эндогенного NO [7, 8].

Препарат риоцигуат является единственным представителем класса стимуляторов рГЦ, который одобрен для лечения ЛАГ с 2013 г. Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США, а с 2014 г. – Европейским медицинским агентством [9–11]. Риоцигуат зарегистрирован в России 25 сентября 2014 г. [10]. Показаниями к назначению препарата стали неоперабельная хроническая тромбоэмболическая ЛГ (ХТЭЛГ) или персистирующая/рецидивирующая ХТЭЛГ после хирургического вмешательства (группа IV) и ЛАГ – группа I (следующие формы: идиопатическая или наследуемая ЛАГ; ЛАГ, ассоциированная с системными заболеваниями соединительной ткани) у взрослых [3, 5, 10–12].

Риоцигуат при ЛАГ

Исследования по применению риоцигуата у пациентов с ЛАГ посвящены оценке эффективности, переносимости и безопасности препарата. Высокая клиническая эффективность и благоприятный профиль безопасности препарата отмечались в рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) III фазы PATENT-1. Профиль безопасности и переносимости препарата – предмет изучения открытого длительного исследования III фазы PATENT-2 [13–15].

Исследование PATENT-1 (Pulmonary Arterial Hypertension sGC-Stimulator Trial) – многоцентровое рандомизированное

платцебо-контролируемое исследование III фазы – выполнялось у 443 пациентов с ЛАГ, ранее не получавших предшествующую ЛАГ-специфическую терапию или ранее принимавших антагонисты рецепторов эндотелина или простаноиды, за исключением внутривенных форм. Больные были рандомизированы в соотношении 4:1:2 для получения риоцигуата в разовой дозе до 2,5 мг, в дозе до 1,5 мг или плацебо. Первичной конечной точкой стала динамика дистанции в тесте 6-минутной ходьбы (Д6МХ) к 12-й неделе лечения. Вторичными конечными точками были динамика функционального класса – ФК (Всемирная организация здравоохранения – ВОЗ), ЛСС, N-терминальный фрагмент предшественника мозгового натрий уретического пептида (NT-proBNP), индекс одышки по Боргу, изменение качества жизни (опросники EQ-5D и LPH), а также время до развития клинического ухудшения к 12-й неделе и безопасность лечения [13].

Пациенты (98%, n=396), завершившие III фазу исследования PATENT-1, приняли участие в длительном открытом клиническом исследовании PATENT-2 для изучения безопасности и переносимости длительной терапии риоцигуатом, а также для оценки стабильности эффекта. Улучшение Д6МХ, которое наблюдалось в PATENT-1, в целом оставалось стабильным до 1 года в рамках исследования PATENT-2. Также наблюдались стойкое снижение NT-proBNP, улучшение ФК (ВОЗ) и некоторых других показателей. Выживаемость пациентов в исследовании PATENT-2 составила 97% (95% доверительный интервал – ДИ 95–98) к концу 1-го года исследования; 93% (90–95) к концу 2-го года исследования. В исследовании PATENT-2 не наблюдались новые сигналы безопасности риоцигуата, а профиль нежелательных явлений риоцигуата был схож с таковым в PATENT-1. В исследовании PATENT-2 показано, что риоцигуат хорошо переносится и имеет благоприятный профиль эффективности у пациентов с ЛАГ, причём как у «наивных» больных, так и у пациентов, которые уже получают терапию антагонистами рецепторов эндотелина или простаноидами. Данные исследования подтвердили эффективность риоцигуата у пациентов с ЛАГ разной этиологии на основе улучшения первичной и вторичной конечных точек с приемлемым профилем безопасности [14, 15].

При субанализе популяции пациентов с ЛАГ после коррекции врожденных пороков сердца (ЛАГ-ВПС), включенных в PATENT-1/PATENT-2, S. Rosenkranz и соавт. отметили прирост Д6МХ к 12-й неделе терапии риоцигуатом на 39 ± 60 м по сравнению с плацебо (0 ± 42 м). Кроме того, отмечались снижение ЛСС (-250 ± 410 дин \times с \times см $^{-5}$ против -66 ± 632 дин \times с \times см $^{-5}$), NT-proBNP (-164 ± 317 пг/мл против -46 ± 697 пг/мл) и улучшение ФК (ВОЗ): 21%/79%/0% против 8%/83%/8% с улучшением/стабилизацией/ухудшением ФК. Риоцигуат показал устойчивую эффективность и хорошую переносимость у пациентов с ЛАГ-ВПС в течение 2 лет. Несмотря на то, что в данном post-hoc-анализе отмечался положительный результат, следует помнить, что риоцигуат не зарегистрирован по показанию ЛАГ-ВПС. Для уверенности в эффективности и безопасности риоцигуата у данной подгруппы пациентов необходимы дальнейшие исследования [12, 16].

В открытом исследовании IV фазы MOTION (NCT02191137) при монотерапии риоцигуатом у пациентов

Сведения об авторах:

Валиева Зарина Солтановна – к.м.н., н.с. отд. легочной гипертензии и заболеваний сердца ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0002-9041-3604

Мартынюк Тамара Витальевна – д.м.н., рук. отд. легочной гипертензии и заболеваний сердца ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии», проф. каф. кардиологии ФДПО ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-9022-8097

Контактная информация:

Грацианская Светлана Евгеньевна – лаборант-исследователь отд. легочной гипертензии и заболеваний сердца ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». Тел.: +7(495)414-68-33, +7(926)233-70-50; e-mail: s.gratsianskaya@gmail.com; ORCID: 0000-0003-3370

Таблица 1. Клиническая классификация [3]

I. ЛАГ:

- 1.1. ИЛГ
- 1.2. Наследуемая (мутации BMP2, др.)
- 1.3. Индуцированная приемом лекарств и токсинов
- 1.4. Ассоциированная с:
 - 1.4.1. врожденными пороками сердца (системно-легочные шунты)
 - 1.4.2. системными заболеваниями соединительной ткани
 - 1.4.3. портальной гипертензией
 - 1.4.4. ВИЧ-инфекцией
 - 1.4.5. шистосомозом
- 1.5. ЛГ с признаками поражения легочных вен/капилляров (легочная веноокклюзионная болезнь/легочный капиллярный гемангиоматоз)
- 1.6. Персистирующая ЛГ новорожденных

II. ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца:

- 2.1. Систолическая дисфункция
- 2.2. Диастолическая дисфункция
- 2.3. Клапанные пороки
- 2.4. Врожденная/приобретенная обструкция приносящего/выносящего тракта левого желудочка
- 2.5. Врожденный или приобретенный стеноз легочных вен

III. ЛГ вследствие заболеваний легких и/или гипоксемии:

- 3.1. Хроническая обструктивная болезнь легких
- 3.2. Интерстициальные заболевания легких
- 3.3. Другие заболевания легких со смешанными рестриктивными и обструктивными нарушениями
- 3.4. Гипоксия при отсутствии заболеваний легких
- 3.5. Нарушения дыхания во время сна
- 3.6. Синдром альвеолярной гиповентиляции
- 3.7. Высокогорная ЛГ
- 3.8. Аномалии развития легких

IV. ЛГ вследствие обструкции ЛА:

- 4.1. ХТЭЛГ
- 4.2. Другие обструкции ЛА (ангиосаркома, другие внутрисосудистые опухоли, артериит, врожденные аномалии, паразитарные заболевания)

V. ЛГ неизвестного или смешанного генеза:

- 5.1. Гематологические заболевания (хроническая гемолитическая анемия, миелопролиферативные заболевания, спленэктомия)
- 5.2. Системные нарушения (саркоидоз, легочный гистиоцитоз, лимфангиолейомиоматоз, нейрофиброматоз, васкулиты)
- 5.3. Метаболические нарушения (гликогенозы, болезнь Гоше)
- 5.4. Другие (опухолевая обструкция, фиброзирующий медиастинит, хроническая почечная недостаточность, сегментарная ЛГ)
- 5.5. Сложные врожденные пороки сердца

($n=66$) с ЛАГ первичной конечной точкой стала оценка опросника «Жизнь с легочной гипертензией» к 24-й неделе терапии. Вторичными конечными точками стали изменение ФК (ВОЗ), Д6МХ, одышки по Боргу и безопасности. В результате улучшение общего балла опросника достоверно наблюдалось на 4-й неделе и сохранялось на 24-й неделе. Кроме того, наблюдались улучшение ФК (ВОЗ), показатель модифицированной шкалы одышки по Боргу и прирост

Д6МХ на 24-й неделе. Таким образом, терапия риоцигуатом оказала положительное влияние на эффект лечения, согласно мнению пациентов, хорошую переносимость, а профиль безопасности был идентичен наблюдаемым в плацебо-контролируемых исследованиях III фазы [17].

N. Jungmann и соавт. изучали ингибирующую силу различных схем антиретровирусных препаратов на метаболический клиренс риоцигуата для оценки возможности терапии при ЛАГ, ассоциированной с ВИЧ. Проводилась оценка ингибирующего потенциала компонентов шести антиретровирусных комбинаций (эфавиренз/эмтрицитабин/тенофовир дизопроксил, рилпивирин/эмтрицитабин/тенофовир дизопроксил, элвитегравир/кобицистат/эмтрицитабин/тенофовир дизопроксил, абакавир/долутегравир/ламивудин и двух режимов, усиленных ритонавиром) на метаболизм риоцигуата в рекомбинантных человеческих CYP1A1 и CYP3A4, а также в гепатоцитах человека, проявляющих активность как CYP1A1, так и CYP3A4. Проведена корреляция *in vitro* между расчетным и наблюдаемым увеличением экспозиции риоцигуата *in vivo*. В результате при использовании обеих систем *in vitro* прогнозируемое увеличение экспозиции риоцигуата было наиболее высоким при использовании компонентов абакавир/долутегравир/ламивудин, за которыми следовали другие схемы лечения. Дальнейшие эксперименты на гепатоцитах человека подтвердили, что CYP1A1 является преобладающим ферментом в метаболическом клиренсе риоцигуата. Таким образом, антиретровирусная терапия, содержащая мощный ингибитор CYP1A1 абакавир, оказала наибольшее влияние на метаболический клиренс риоцигуата. Влияние препаратов, содержащих только сильные ингибиторы CYP3A4, например ритонавир, было менее выраженным. Следует помнить, что, как и при ЛАГ-ВПС, при ЛАГ-ВИЧ риоцигуат не зарегистрирован в Российской Федерации, а полученные в настоящей работе данные служат хорошим основанием для дальнейших клинических исследований [12, 18].

Риоцигуат при ХТЭЛГ

Применение риоцигуата у пациентов с ХТЭЛГ изучалось в РКИ CHEST-1 и длительном исследовании CHEST-2 (The Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Soluble Guanylate Cyclase – Stimulator Trial 1). В двойном слепом рандомизированном многоцентровом плацебо-контролируемом исследовании III фазы случайным образом назначались риоцигуат и плацебо 261 пациенту с неоперабельной ХТЭЛГ, или персистирующей (резидуальной), или рецидивирующей ЛГ после тромбэндартерэктомии. Первичной конечной точкой была динамика Д6МХ к 16-й неделе исследования. Вторичные конечные точки включали изменение ЛСС, уровня NT-proBNP, ФК (ВОЗ), времени до клинического ухудшения, степени одышки по Боргу, а также оценку качества жизни (опросники EQ-5D и LPH) и изучение безопасности лечения. В результате Д6МХ в среднем увеличилась на 39 м в группе риоцигуата по сравнению с уменьшением в среднем на 6 м в группе плацебо ($p<0,001$). ЛСС уменьшилось на 226 динхсхсм⁻⁵ в группе риоцигуата и увеличилось на 23 динхсхсм⁻⁵ в группе плацебо ($p<0,001$). Терапия риоцигуатом также приводила к значительному снижению уровня NT-proBNP ($p<0,001$) и улучшению ФК (ВОЗ); $p=0,003$. Из серьезных нежелательных явлений отмечены правожелудочковая недостаточность (у 3% пациентов в каждой группе) и синкопальные состояния (у 2% больных в группе риоцигуата и у 3% – в группе плацебо) [19]. В многоцентровом открытом несравнительном исследовании CHEST-2 изучались

главным образом профиль безопасности и переносимость длительного лечения риоцигуатом. Всего 237 из 243 пациентов, завершивших участие в CHEST-1, вошли в CHEST-2. При наблюдении за пациентами в течение года улучшения ДбМХ, ФК по ВОЗ и др., которые наблюдались в конце исследования CHEST-1, в целом сохранились. Профиль нежелательных явлений риоцигуата был схож с таковым в CHEST-1. Общая выживаемость пациентов в CHEST-2 составила 97% (95% ДИ 93–98) к концу 1-го года исследования [20]. Таким образом, риоцигуат значительно повышал толерантность к физической нагрузке и снижал ЛСС у пациентов с ХТЭЛГ; характеризовался благоприятным профилем безопасности в краткосрочной и долгосрочной перспективе [19, 20].

После успеха III фазы РКИ CHEST-1 у пациентов с неоперабельной и персистирующей/рецидивирующей после легочной тромбэндартерэктомии (ЛТЭ) ХТЭЛГ проведено исследование раннего доступа EAS (NCT01784562), целью которого стала оценка безопасности и переносимости риоцигуата в реальной клинической практике ($n=300$) и обеспечения раннего доступа к препарату – после успешно завершеного исследования CHEST-1 и до официальной регистрации. Для оценки профиля эффективности изучали изменение ДбМХ и ФК (ВОЗ). В результате 86% пациентов ($n=258$) завершили исследование, медиана продолжительности терапии составила 47 нед. Безопасность и переносимость препарата была схожей как у ранее не леченных пациентов, так и у пациентов с предшествующей ЛАГ-специфической терапией, которая была отменена минимум за 3 дня до включения в исследование. Отмечался прирост ДбМХ на 33 ± 42 м к 12-й неделе без клинически значимых различий между подгруппами смены терапии и ранее не леченных пациентов. После 12 нед лечения у 22% пациентов отмечалось улучшение ФК (ВОЗ), у 73% – сохранялся прежний ФК, ухудшение ФК отмечалось лишь у 5% пациентов [21].

M. van Thog и соавт. оценивали долгосрочную эффективность риоцигуата у 36 пациентов (50% женщин) с неоперабельной и резидуальной ХТЭЛГ. Средний возраст пациентов составил $64,9\pm 12,1$ года, исходная ДбМХ – 337 ± 138 м, у 54% больных отмечался ФК III/IV (ВОЗ). Выживаемость больных и выживаемость без событий клинического ухудшения через 3 года после начала терапии риоцигуатом составляли 94 и 78% соответственно. Также отмечались значимый прирост ДбМХ, улучшение ФК (ВОЗ) и снижение NT-proBNP по сравнению с исходными данными [22].

P. Jansa и соавт. ретроспективно оценивали влияние риоцигуата на клинические показатели и качество жизни пациентов с неоперабельной или персистирующей/рецидивирующей после ЛТЭ формами ХТЭЛГ. В исследование включен 51 пациент. В среднем после 5 мес лечения риоцигуатом наблюдались следующие улучшения по сравнению с исходным: прирост ДбМХ ($p=0,066$); улучшение балла согласно опроснику качества жизни EQ5D-5L ($p=0,020$) и общей самооценке состояния здоровья ($p=0,001$); улучшение ФК (ВОЗ) у 24,3% пациентов. В среднем после 11,2 мес лечения риоцигуатом наблюдались следующие позитивные изменения по сравнению с исходным: прирост ДбМХ ($p=0,006$); улучшение общей самооценки состояния здоровья ($p=0,009$); улучшение ФК (ВОЗ) у 46,4% пациентов. Отмечалась хорошая переносимость риоцигуата: только 4 пациента сообщили о побочных эффектах препарата, что в одном случае потребовало госпитализации, а в двух – прекращения лечения. Годичная выживаемость составила 89,1%. Таким образом, на фоне терапии риоцигуатом у пациентов с неоперабельной или

персистирующей/рецидивирующей после ЛТЭ формами ХТЭЛГ продемонстрированы благоприятные эффекты длительного лечения препаратом с улучшением функционального статуса и качества жизни пациентов, а также клинического течения заболевания в условиях реальной клинической практики [23].

C. Tsai и соавт. ретроспективно оценивали влияние риоцигуата на легочную гемодинамику у пациентов с неоперабельной формой ХТЭЛГ ($n=11$). Медиана продолжительности лечения риоцигуатом составила 12 мес, и все 11 пациентов хорошо переносили терапию риоцигуатом в дозе 7,5 мг/сут. По данным КПОС отмечалось значимое снижение срДЛА и ЛСС с 41 ± 8 мм рт. ст. до 38 ± 9 мм рт. ст. ($p=0,045$) и с 787 ± 417 дин \times с \times см $^{-5}$ до 478 ± 267 дин \times с \times см $^{-5}$ ($p=0,007$) соответственно. У 9 из 11 пациентов отмечалось достоверное улучшение ФК (ВОЗ), а у 2 пациентов ФК остался прежним ($p=0,004$). Кроме того, уровни NT-proBNP также достоверно снизились с 281 [117; 5943] пг/мл до 226 [48; 1276] пг/мл ($p=0,021$). Таким образом, терапия риоцигуатом улучшила как клинические симптомы, так и легочную гемодинамику у неоперабельных пациентов с ХТЭЛГ [24].

Известно, что повреждение легочного эндотелия оказывает негативное влияние на поддержание нормальной функции легочных сосудов. Такое повреждение приводит к замедлению лизиса тромба и ремоделированию сосудов при ХТЭЛГ. Хотя клетки-предшественники эндотелия могут быть включены в неоваскуляризацию во время сосудистой репарации, их функция при ХТЭЛГ до сих пор не изучена, особенно при увеличении активности рГЦ. K. Yamamoto и соавт. оценили влияние клеток-предшественников эндотелия на его функцию и сравнили влияние стимулятора рГЦ – риоцигуата на число и функцию циркулирующих клеток-предшественников в двух группах пациентов с ХТЭЛГ. Они включали соответственно 16 «наивных» пациентов и 14 пациентов, получавших терапию риоцигуатом. В результате число циркулирующих клеток-предшественников эндотелия в группе риоцигуата было значительно выше, чем в группе без терапии. Уровни экспрессии генов, связанные с ангиогенезом, были значительно выше в группе риоцигуата. Степень формирования сосудистой трубки под влиянием клеток-предшественников эндотелия и способность миграции микрососудистых эндотелиальных клеток легких человека в группе риоцигуата были выше, чем в группе «наивных» пациентов. Ангиогенная способность миграции микрососудистых эндотелиальных клеток легких человека, стимулированных клетками-предшественниками, в группе риоцигуата была повышена по сравнению с таковой при назначении стимулятора рГЦ, VAY 41-2272. Эти результаты указывают на то, что риоцигуат может индуцировать продукцию клеток-предшественников эндотелия, выполняя защитную роль через модуляцию эндотелиальных функций, связанных с ХТЭЛГ. Полученные результаты требуют изучения в дальнейших исследованиях [25].

Представляет интерес российский опыт лечения пациентов с неоперабельной формой ХТЭЛГ. Так, по данным Российского регистра, при анализе профиля ЛАГ-специфической терапии группа неоперабельной ХТЭЛГ чаще, в сравнении с идиопатической ЛГ (ИЛГ), получала стартовую комбинированную терапию (75% против 5% соответственно). Комбинация риоцигуата и илопроста назначалась в 40% случаев при ХТЭЛГ. Пятилетняя выживаемость достигла 93% у пациентов с ХТЭЛГ против 86,5% в группе ИЛГ [26].

В современных рекомендациях по лечению ЛГ представлена модель стратификации риска, охватывающая целый ряд параметров, позволяющих классифицировать пациентов на группы низкого, среднего или высокого риска прогрессирования заболевания в течение 1 года [1, 5, 27]. Три сокращенных варианта этой модели были ранее оценены у пациентов с ЛАГ во французском, шведском регистрах и регистре COMPERA [28–30]. Целью исследования M. Humbert и соавт. стала оценка трех сокращенных методов стратификации риска пациентов с ЛАГ и ХТЭЛГ применительно к пациентам, включенным в РКИ PATENT-1/2 и CHEST-1/2 с риоцигуатом исходно и при проспективном наблюдении. Выживаемость и выживаемость без клинического ухудшения оценивались у пациентов в каждой группе риска. В результате исследования показано, что на фоне терапии риоцигуатом при всех трех методах стратификации риска отмечалось улучшение профиля риска у пациентов как с ЛАГ, так и ХТЭЛГ через 12 нед терапии. Таким образом, терапия риоцигуатом способствовала улучшению группы риска у пациентов с ЛАГ и ХТЭЛГ [31].

А. Мага и соавт. оценивали размер и функцию правого желудочка (ПЖ) по данным эхокардиографии на фоне длительной терапии риоцигуатом у пациентов ($n=71$) с ЛАГ – 45% и ХТЭЛГ – 55% (исследование RIVER). Пациенты, ранее включенные в исследования с риоцигуатом и в дальнейшем получавшие препарат на протяжении 3–12 мес, были включены в данное исследование. Эхокардиографию проводили исходно и на визитах наблюдения к 3, 6 и 12-му месяцу. Исходно срДЛА составило 46 ± 10 мм рт. ст., а ЛСС – 700 ± 282 дин \times с \times см 5 . Через 6 мес площадь правого предсердия и ПЖ, толщина стенки ПЖ, скорость трикуспидальной регургитации продемонстрировали значительное снижение. Через 12 мес у пациентов, получавших риоцигуат, наблюдались значительное уменьшение размера правого предсердия ($-2,6\pm 4,4$ см 2 , 95% ДИ $-3,84$ – $1,33$; $p<0,001$, $n=49$) и площади ПЖ ($-3,5\pm 5,2$ см 2 , 95% ДИ $-5,1$ – $1,9$; $p<0,001$, $n=44$), толщины стенки ПЖ ($-0,76\pm 2,2$ см 2 , 95% ДИ $-1,55$ – $0,03$; $p=0,023$, $n=32$), достоверное увеличение TAPSE ($2,95\pm 4,78$ мм, 95% ДИ $1,52$ – $4,39$; $p<0,001$, $n=45$), изменение фракционной площади ПЖ ($8,12\pm 8,87$ мм, 95% ДИ $4,61$ – $11,62$; $p<0,001$, $n=27$). Таким образом, у пациентов с ХТЭЛГ и ЛАГ, получавших длительную терапию риоцигуатом, отмечались значимое уменьшение размеров правых отделов сердца и улучшение функции ПЖ [32].

Стратегия переключения

В течение последних лет широко обсуждается вопрос о возможности оптимизации терапии за счет замены препаратов, которые воздействуют на одну мишень патогенеза [1, 33]. Так, у стимуляторов рГЦ есть очевидные преимущества перед ИФДЭ-5, среди которых способность риоцигуата оказывать фармакологические эффекты (за счет NO-независимого механизма действия) даже в условиях сниженной продукции NO [1, 3].

В открытом неконтролируемом несравнительном пилотном исследовании RESPITE изучалась стратегия смены терапии ИФДЭ-5 на риоцигуат у пациентов с ЛАГ III ФК (ВОЗ). Исследование состояло из двух периодов: 8 нед титрации дозы до 2,5 мг 3 раза в сутки, затем 16 нед терапии риоцигуатом. В результате к 24-й неделе приема риоцигуата отмечались прирост ДбМХ, улучшение ФК (ВОЗ), снижение ЛСС и уровня NT-proBNP, увеличение сердечного индекса, а также другие улучшения [34].

В международном многоцентровом неконтролируемом ретроспективном исследовании CAPTURE изучалась стратегия переключения с предшествующей ЛАГ-специфической терапии на риоцигуат у пациентов с ЛАГ, или неоперабельной, или персистирующей/рецидивирующей ХТЭЛГ (NCT02545465). Критериями включения стали возраст ≥ 18 лет, верифицированный диагноз ЛАГ, или неоперабельной, или персистирующей/рецидивирующей ХТЭЛГ, смена терапии на риоцигуат с другой лекарственной терапией по поводу ЛГ, документально оформленные данные за период 5 мес, подписанное информированное согласие. В исследование не включались пациенты, которые получали риоцигуат в качестве дополнительной комбинированной терапии в сочетании с антагонистами рецепторов эндотелина или аналогами простаглицлина. Проводился ретроспективный анализ данных 125 пациентов за 12 мес до смены терапии и спустя 5 мес после. Исходно в исследовании в общей группе 66% пациентов имели III ФК (ВОЗ), 68% пациентов выборки – больные ХТЭЛГ. У 80% пациентов происходила смена терапии на риоцигуат с ИФДЭ-5. Наиболее частой причиной смены терапии на риоцигуат стала недостаточная эффективность предшествующей терапии (84% в общей популяции). После смены терапии многие пациенты с ЛАГ получали двойную или тройную комбинированную терапию в сочетании с риоцигуатом, в то время как большинство пациентов с ХТЭЛГ получали монотерапию риоцигуатом. Результаты исследования CAPTURE показали, что смена предшествующей ЛАГ-специфической терапии на риоцигуат возможна, характеризовалась благоприятным профилем безопасности и хорошо переносилась пациентами, а основная причина смены терапии на риоцигуат в CAPTURE – недостаточная эффективность предшествующего лечения [35].

К. Yamamoto и соавт. провели исследование по оценке эффективности и безопасности переключения пациентов с ХТЭЛГ ($n=23$) с терапии ИФДЭ-5 на риоцигуат. У 8 пациентов произошла замена ИФДЭ-5 на риоцигуат в связи с клиническим ухудшением; у 15 пациентов терапия риоцигуатом была стартовой (риоцигуат явился первым назначенным специфическим вазодилататором или назначался в дополнение к ранее назначенным вазодилататорам). Оценка клинических и гемодинамических параметров проводилась через 6–12 мес лечения риоцигуатом. В результате отмечались значимое снижение срДЛА, уровня мозгового натрийуретического пептида (BNP), улучшение ФК (ВОЗ). В группе переключения уровень BNP достоверно снизился на $-116,5\pm 188,6$ пг/мл ($p=0,016$). Исходное состояние было значительно тяжелее в группе переключения. Ни один пациент не прекратил прием риоцигуата. Переход на риоцигуат был безопасным и эффективным у пациентов с ХТЭЛГ с неадекватным клиническим ответом на ИФДЭ-5 [36].

S. Darocha и соавт. оценивали влияние риоцигуата на легочную гемодинамику у пациентов с неоперабельной или персистирующей после ЛТЭ ХТЭЛГ, ранее получавших силденафил. В ретроспективное исследование были включены 28 пациентов, которые лечились силденафилом в дозе 25 мг 3 раза в сутки в течение как минимум 3 мес. Терапия силденафилом впоследствии была заменена на риоцигуат с постепенной титрацией дозы. Гемодинамические параметры по данным КПОС и ФК (ВОЗ) оценивались у каждого пациента до начала терапии силденафилом, до перехода на риоцигуат и после 3–6 мес терапии риоцигуатом. В результате по сравнению с исходными данными применение силденафила и риоцигуата достоверно снижало ЛСС ($10,47\pm 3,56$ Ед. Вуда против $7,81\pm 3,58$ Ед. Вуда, $p<0,001$) и срДЛА ($54,1\pm 11,6$ мм рт. ст. против $46,1\pm 13,2$ мм рт. ст.; $p<0,001$) при увеличении сердечного выброса ($4,31\pm 0,88$ л/мин против $4,85\pm 0,87$ л/мин;

Таблица 2. Рекомендации по оптимизации специфической терапии относительно смены терапии с ИФДЭ-5 на риоцигуат [3]

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказательности
При неэффективности терапии ИФДЭ-5 у пациентов с ЛАГ с ФК III (ВОЗ) рекомендуется обсудить возможность замены препарата на риоцигуат	IIb	B
Прием риоцигуата назначается через 24 ч после приема последней дозы силденафила	IIb	B
Переключение с силденафила на риоцигуат не рекомендуется у пациентов с высоким риском летальности, у клинически нестабильных пациентов или при развитии клинического ухудшения	III	C

$p=0,007$). Переход с силденафила на риоцигуат снижал ЛСС на 14% ($p=0,005$) и срДЛА на 6% ($p=0,03$) при увеличении сердечного выброса на 11% ($p=0,002$). Число пациентов с III и IV ФК (ВОЗ) снизилось с 71,4 до 57,1% ($p=0,02$) после перехода с силденафила на риоцигуат. Авторы пришли к выводу, что замена силденафила на риоцигуат у пациентов с неоперабельной или персистирующей после ЛТЭ ХТЭЛГ может улучшить легочную гемодинамику и ФК [37].

К. Kugoda и соавт. исследовали возможность перехода с терапии ИФДЭ-5 на риоцигуат без периодов «отмывания» путем мониторинга гемодинамики при КПОС у 6 пациентов с ЛАГ и 1 больного с ХТЭЛГ, которые уже получали двойную или тройную комбинированную терапию. Причинами изменения терапии были неадекватный ответ на комбинированную терапию у 4 больных и головная боль при приеме ИФДЭ-5 у 3 пациентов. У всех пациентов отмечалась успешная смена терапии без гемодинамической нестабильности. Сразу после переключения достоверно снижались как ЛСС (от 797 ± 241 до 518 ± 230 динхсхсм⁵), так и системное артериальное давление (от 121 ± 13 до 100 ± 15 мм рт. ст.). Достоверных различий в градиенте давления трикуспидальной регургитации или системном артериальном давлении в последующие периоды не было выявлено. Головные боли, вызванные ИФДЭ-5, уменьшились после начала терапии риоцигуатом [38]. Несмотря на положительные результаты данного пилотного когортного исследования, стоит помнить, что на практике необходимо соблюдать «отмывочный период» при смене терапии с ИФДЭ-5 на риоцигуат в соответствии с указаниями в инструкции по применению препарата риоцигуат [12].

В Институте клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова в рамках пилотного исследования на первом этапе оценивали влияние риоцигуата на ФК (ВОЗ), ДбМХ, ремоделирование правых отделов сердца, а также особенности сердечно-сосудистого сопряжения у пациентов с ИЛГ ($n=20$), ранее не леченных ($n=12$) или не достигших целей терапии силденафилом ($n=8$). Пациенты получали риоцигуат с постепенной титрацией дозы до максимальной (2,5 мг 3 раза в день). Через 12 нед терапии отмечалось значимое улучшение ФК (ВОЗ) как у «наивных» пациентов ($n=0/4/8/0$ с ФК I/II/III/IV в начале исследования и 1/6/5/0 – к 12-й неделе), так и у пациентов после переключения с силденафила на риоцигуат ($n=0/4/4/0$ с ФК I/II /III/IV в начале исследования до 1/4/3/0 к 12-й неделе). Кроме того, все пациенты показали значительный прирост ДбМХ к 12-й неделе по сравнению с исходным уровнем ($+76,8$ м и $+71,6$ м соответственно), улучшение систолической функции ПЖ и сердечно-сосудистого сопряжения ПЖ и ЛА. Таким образом, первые результаты подтвердили доказанную эффективность риоцигуата как у пациентов с ИЛГ, ранее не получавших специфические препараты, так и у пациентов после переключения с силденафила на риоцигуат в связи с неэффективностью предшествующего лечения и недостижением целей терапии [39].

В дальнейшем группа данного проспективного исследования была увеличена до 24 пациентов: 20 – с ИЛГ и 4 – с неоперабельной ХТЭЛГ с ФК II–III (ВОЗ) в возрасте 42,5 [37,25; 52,25] года, из них 14 – с впервые установленным диагнозом, ранее не принимавшие специфическую терапию (подгруппа 1), и 10 пациентов, ранее принимавших терапию силденафилом, но не достигших целей лечения (подгруппа 2). У пациентов с ИЛГ/ХТЭЛГ из подгруппы 1 и 2 к 12 и 24-й неделе терапии риоцигуатом выявлено достоверное улучшение ФК (ВОЗ) с приростом ДбМХ в общей группе на медиану $\Delta +48,5$ и $+60$ м, улучшением параметров спирелоэрогметрии. К 12 и 24-й неделе на фоне терапии риоцигуатом у пациентов обеих подгрупп наблюдалось обратное ремоделирование ПЖ с увеличением TAPSE на $\Delta +0,15$ см и $+0,22$ см, фракции выброса ПЖ на $\Delta +3,6\%$ и $+5,6\%$, улучшением межжелудочкового взаимодействия, уменьшением жесткости и улучшением растяжимости ЛА. По данным КПОС к 24-й неделе на фоне терапии риоцигуатом в общей группе выявлены достоверное снижение систолического ДЛА на медиану $\Delta -7$ мм рт. ст., срДЛА на $\Delta -4,0$ мм рт. ст., среднего давления в правом предсердии на $\Delta -1,5$ мм рт. ст., ЛСС на $\Delta -278$ динхсхсм⁵ и повышение сердечного индекса на $\Delta +0,3$ л/мин/м², насыщение артериальной крови кислородом (SpaO₂) и насыщение венозной крови кислородом (SvO₂) на $\Delta +2\%$ и $\Delta +4\%$ соответственно при сравнении с исходными данными. К 24-й неделе в общей группе наблюдалось достоверное снижение уровня NT-proBNP на медиану $\Delta -71,5$ пг/мл по сравнению с исходным. Согласно данным опросника EQ-5D, к 24-й неделе лечения в общей группе отмечались достоверное улучшение общего состояния здоровья по шкале EQ-VAS с 55 до 72 баллов и увеличение EQ-5D индекса с 0,75 до 0,8. Согласно данным опросника SF-36, к 12-й неделе лечения наблюдались достоверное повышение жизненной активности с 45 до 65 баллов, улучшение психического здоровья с 62 до 68 баллов, улучшение физического компонента здоровья с 38,05 до 43,65 балла, что сохранялось и к 24-й неделе лечения. За время лечения риоцигуатом не наблюдалось серьезных клинически значимых нежелательных явлений. Всем пациентам, завершившим 24-недельный период лечения, риоцигуат был рекомендован для дальнейшего лечения. Таким образом, терапия риоцигуатом в течение 24 нед продемонстрировала благоприятный профиль безопасности и эффективности у пациентов с ИЛГ и неоперабельной ХТЭЛГ в виде достоверного улучшения функционального статуса, структурно-функционального состояния сердца, параметров гемодинамики, качества жизни как у пациентов с ИЛГ/ХТЭЛГ ранее не получавших специфическую терапию, так и не достигших целей лечения на фоне терапии силденафилом.

В Клинических рекомендациях по диагностике и лечению ЛГ Евразийской ассоциации кардиологов от 2019 г.

представлены новые рекомендации по оптимизации специфической терапии. Рекомендации относительно смены терапии с ИФДЭ-5 на риоцигуат представлены в табл. 2 [3].

Заключение

Результаты всех представленных исследований свидетельствуют в пользу положительного влияния терапии риоцигуатом на функциональный и гемодинамический профиль

у пациентов с ЛАГ и ХТЭЛГ. Перевод с ИФДЭ-5 на риоцигуат может быть безопасным и целесообразным. В соответствии с клиническими рекомендациями по диагностике и лечению ЛГ Евразийской ассоциации кардиологов от 2019 г. эта стратегия одобрена при неэффективности терапии ИФДЭ-5 у пациентов с ЛАГ ФК III (ВОЗ).

Конфликт интересов: статья подготовлена при поддержке компании АО «Байер».

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Мартынюк Т.В. Легочная гипертензия: диагностика и лечение. М.: Медицинское информационное агентство, 2018 [Martynuk TV. Pulmonary hypertension: diagnostics and treatment. Moscow: Medical informational agency. 2018 (In Russ.)].
2. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(Suppl.25):D34-41. doi: 10.1016/j.jacc.2013.10.029
3. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Валиева З.С. и др. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Евразийский кардиологический журнал*. 2020;1:78-122 [Eurasian clinical guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eurasian Heart Journal*. 2020;1:78-122 (In Russ.)]. doi: 10.24411/2076-4766-2020-10002
4. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association: developed in collaboration with the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association. *Circulation*. 2009;119(16):2250-94. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA
5. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, 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(1):67-119. doi: 10.1183/13993003.01032-2015
6. Montani D, Chaumais MC, Guignabert C, et al. Targeted therapies in pulmonary arterial hypertension. *Pharmacol Ther*. 2014;141(2):172-91. doi: 10.1016/j.pharmthera.2013.10.002
7. 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
8. Мартынюк Т.В. Ингаляционный оксид азота, ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5, стимуляторы гуанилатциклазы. В кн.: Легочная гипертензия. Под ред. И.Е. Чазовой, Т.В. Мартынюк. М.: Практика, 2015; с. 766-810 [Martynuk TV. Inhaled nitric oxide, phosphodiesterase type 5 inhibitors, guanylate cyclase stimulants. Book: Pulmonary hypertension. In: Chazova IE, Martynuk TV. Moscow: Praktika, 2015; p. 766-810 (In Russ.)].
9. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2005;353(20):2148-57.
10. Валиева З.С., Таран И.Н., Мартынюк Т.В., Чазова И.Е. Современный взгляд на место риоцигуата в лечении легочной гипертензии. *Терапевтический архив*. 2018;90(4):55-9 [Valieva ZS, Taran IN, Martynuk TV, Chazova IYe. Modern view on the place of riociguat in the treatment of pulmonary hypertension. *Therapeutic Archive*. 2018;90(4):55-9 (In Russ.)]. doi: 10.26442/terarkh201890455-59
11. Brown T. FDA Panel Recommends Riociguat (Adempas) for 2 Pulmonary Hypertension Indications. 2013. <https://www.medscape.com/viewarticle/809083>
12. Инструкция по медицинскому применению препарата Адемпас. Регистрационный номер: ЛП-002639 (версия от 10.10.2019). Государственный реестр лекарственных средств [Instructions for the medical use of the drug Adempas. Registration number: ЛП-002639 (version dated 10.10.2019). State Register of Medicines (In Russ.)]. <https://grls.rosminzdrav.ru>
13. Ghofrani HA, Galie N, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369(4):330-40. doi: 10.1056/NEJMoa1209655
14. Rubin LJ, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a long-term extension study (PATENT-2). *Eur Respir J*. 2015;45:1303-13. doi: 10.1183/09031936.00090614
15. Ghofrani HF, Grimminger F, Grünig E, 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(5):361-71. doi: 10.1016/S2213-2600(16)30019-4
16. Rosenkranz S, Ghofrani HA, Beghetti M, et al. Riociguat for pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Heart*. 2015;101(22):1792-9. doi: 10.1136/heartjnl-2015-307832
17. Sood N, Aranda A, Platt D, et al. Riociguat improves health-related quality of life for patients with pulmonary arterial hypertension: results from the phase 4 MOTION study. *Pulm Circ*. 2019;9(1):2045894018823715. doi: 10.1177/2045894018823715
18. Jungmann NA, Lang D, Saleh S, et al. In vitro-in vivo correlation of the drug-drug interaction potential of antiretroviral HIV treatment regimens on CYP1A1 substrate riociguat. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2019;15(11):975-84. doi: 10.1080/17425255.2019.1681968
19. Ghofrani HA, et al. Riociguat for the Treatment of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369:319-29. doi: 10.1056/NEJMoa1209657
20. Simonneau G, D'Armini AM, Ghofrani HA, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a long-term extension study (CHEST-2). *Eur Respir J*. 2015;45(5):1293-302. doi: 10.1183/09031936.00087114
21. McLaughlin VV, Jansa P, Nielsen-Kudsk JE, et al. Riociguat in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an early access study. *BMC Pulm Med*. 2017;17(1):216. doi: 10.1186/s12890-017-0563-7
22. Van Thor MCJ, Ten Klooster L, Snijder RJ, et al. Long-term clinical value and outcome of riociguat in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2019;22:163-8. doi: 10.1016/j.ijcha.2019.02.004
23. Jansa P, Ambroz D, Kuchar J, et al. The impact of riociguat on clinical parameters and quality of life in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension – results of a retrospective clinical registry. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2020. doi: 10.5507/bp.2019.061
24. Tsai CH, Wu CK, Kuo PH, et al. Riociguat Improves Pulmonary Hemodynamics in Patients with Inoperable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Acta Cardiol Sin*. 2020;36(1):64-71. doi: 10.6515/ACS.202001_36(1).20190612A
25. Yamamoto K, Nishimura R, Kato F, et al. Protective role of endothelial progenitor cells stimulated by riociguat in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Int J Cardiol*. 2020;299:263-70. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.07.017
26. Чазова И.Е., Валиева З.С., Наконечников С.Н. и др. Сравнительный анализ клинического, функционального, гемодинамического профиля пациентов с неоперабельной хронической тромбоэмбо-

- лической и идиопатической легочной гипертензией по данным Российского регистра. *Терапевтический архив*. 2018;90(10):63-73 [Chazova IE, Valieva ZS, Nakonechnikov SN, et al. Features of clinical, functional and hemodynamics profile, medical treatment and prognosis evaluation in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension and idiopathic pulmonary arterial hypertension according to the Russian registry. *Therapeutic Archive*. 2018;90(10):63-73 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2019.09.000343
27. Galìè N, Channick RN, Frantz RP, et al. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53:1801889. doi: 10.1183/13993003.01889-2018
 28. Boucly A, Weatherald J, Savale L, et al. Risk assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2017;50:1700889. doi: 10.1183/13993003.00889-2017
 29. Hoeper MM, Kramer T, Pan Z, et al. Mortality in pulmonary arterial hypertension: prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model. *Eur Respir J*. 2017;50:1700740. doi: 10.1183/13993003.00740-2017
 30. Kylhammar D, Kjellstrom B, Hjalmarsson C, et al. A comprehensive risk stratification at early follow-up determines prognosis in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39:4175-81. doi: 10.1093/eurheartj/ehx257
 31. Humbert M, Farber HW, Ghofrani HA, et al. Risk assessment in pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(6):1802004. doi: 10.1183/13993003.02004-2018
 32. Marra AM, Halank M, Benjamin N, et al. Right ventricular size and function under riociguat in pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension (the RIVER study). *Respir Res*. 2018;19(1):258. doi: 10.1186/s12931-018-0957-y
 33. Leon-Velarde F, Maggiorini M, Reeves JT, et al. Consensus statement on chronic and subacute high altitude diseases. *High Alt Med Biol*. 2005;6:147-57. doi: 10.1089/ham.2005.6.147
 34. Hoeper MM, et al. RESPITE: switching to riociguat in pulmonary arterial hypertension patients with inadequate response to phosphodiesterase-5 inhibitors. *Eur Respir J*. 2017;50(3):1602425. doi: 10.1183/13993003.02425-2016
 35. Gall H, Vachiéry JL, Tanabe N, et al. Real-World Switching to Riociguat: Management and Practicalities in Patients with PAH and CTEPH. *Lung*. 2018;196:305-12. doi: 10.1007/s00408-018-0100-3
 36. 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 Investig*. 2017;55(4):270-5. doi: 10.1016/j.resinv.2017.04.004
 37. Darocha S, Banaszekiewicz 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;269:283-8. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.07.015
 38. Kuroda K, Akagi S, Nakamura K, et al. Successful Transition From Phosphodiesterase-5 Inhibitors to Riociguat Without a Washout Period in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension and Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: A Pilot Cohort Study. *Heart Lung Circ*. 2020;29(3):331-6. doi: 10.1016/j.hlc.2019.01.013
 39. Taran IN, Belevskaya AA, Saidova MA, et al. Initial Riociguat Monotherapy and Transition from Sildenafil to Riociguat in Patients with Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension: Influence on Right Heart Remodeling and Right Ventricular-Pulmonary Arterial Coupling. *Lung*. 2018;196(6):745-53. doi: 10.1007/s00408-018-0160-4

Поступила 30.04.2020