

Оптимизация специфической терапии легочной гипертензии: возможности риоцигуата

Т.В. Мартынюк^{1,2}, А.А. Шмальц^{3,4}, С.В. Горбачевский^{3,4}, И.Е. Чазова¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

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

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Легочная гипертензия (ЛГ) – тяжелое и часто быстро прогрессирующее заболевание с фатальным исходом. Эндотелиальная дисфункция при ЛГ сопровождается снижением продукции оксида азота. После рассмотрения механизмов действия и доказательной базы специфической терапии ингибиторами фосфодиэстеразы 5 (иФДЭ-5) и стимуляторами растворимой гуанилатциклазы проводится обзор исследований по переключению с иФДЭ-5 на риоцигуат. Потенциальным преимуществом риоцигуата является независимость от эндогенного оксида азота и других (помимо ФДЭ-5) изоферментов фосфодиэстераз. Благоприятный профиль эффективности sildenafil доказан для основных форм легочной артериальной гипертензии, риоцигуата – для основных форм легочной артериальной гипертензии и хронической тромбоэмболической ЛГ. Клиническая эффективность замены иФДЭ-5 на риоцигуат показана в неконтролируемых исследованиях и рандомизированном контролируемом исследовании REPLACE. Возможность оптимизации терапии за счет переключения с иФДЭ-5 на риоцигуат закреплена в российских (класс и уровень доказательности В-3) и евразийских (класс и уровень доказательности IIb-В) клинических рекомендациях, а также в материалах Кельнского консенсуса экспертов. Дополнительным аргументом за переключение в условиях Российской Федерации служит меньшая стоимость по сравнению с комбинированной терапией. Согласно российским и евразийским рекомендациям по ЛГ и российской инструкции по применению риоцигуата его прием следует начинать не ранее чем через 24 ч после отмены sildenafil.

Ключевые слова: легочная гипертензия, специфическая терапия, sildenafil, риоцигуат, оптимизация терапии

Для цитирования: Мартынюк Т.В., Шмальц А.А., Горбачевский С.В., Чазова И.Е. Оптимизация специфической терапии легочной гипертензии: возможности риоцигуата. Терапевтический архив. 2021; 93 (9): 1117–1124. DOI: 10.26442/00403660.2021.09.201014

REVIEW

Optimization of specific therapy for pulmonary hypertension: the possibilities of riociguat

Tamila V. Martynyuk^{1,2}, Anton A. Shmalts^{3,4}, Sergey V. Gorbachevsky^{3,4}, Irina E. Chazova¹

¹National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

³Bakoulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery, Moscow, Russia;

⁴Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Abstract

Pulmonary hypertension (PH) is a severe and often rapidly progressive disease with fatal outcome. Endothelial dysfunction in PH is associated with decreased nitric oxide production. After reviewing the mechanisms of action and the evidence base for specific therapy with phosphodiesterase 5 inhibitors (PDE-5) and soluble guanylate cyclase stimulators, a research review on switching from PDE-5 to riociguat is conducted. A potential advantage of riociguat is its independence from endogenous nitric oxide and from the other (besides PDE-5) isoenzymes of phosphodiesterases. The favorable efficacy profile of sildenafil has been proven for the main forms of pulmonary arterial hypertension, of riociguat – for the main

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Мартынюк Тамила Витальевна** – д-р мед. наук, рук. отд. легочной гипертензии и заболеваний сердца Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии»; проф. каф. кардиологии ФДПО ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». Тел.: +7(495)414-64-50; e-mail: trukhiniv@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9022-8097

Шмальц Антон Алексеевич – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд-ния хирургического лечения заболеваний сердца с прогрессирующей легочной гипертензией ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева»; доц. каф. сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0001-8937-1796

Горбачевский Сергей Валерьевич – д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием хирургического лечения заболеваний сердца с прогрессирующей легочной гипертензией ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева»; проф. каф. сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0002-4193-3320

Чазова Ирина Евгеньевна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зам. ген. дир. по научно-экспертной работе, рук. отд. гипертонии Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0002-9822-4357

✉ **Tamila V. Martynyuk.** E-mail: trukhiniv@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9022-8097

Anton A. Shmalts. ORCID: 0000-0001-8937-1796

Sergey V. Gorbachevsky. ORCID: 0000-0002-4193-3320

Irina E. Chazova. ORCID: 0000-0002-9822-4357

forms of pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic PH. The clinical efficacy of replacing PDE-5 with riociguat has been demonstrated in uncontrolled trials and in the randomized controlled study REPLACE. The possibility of therapy optimization by switching from IFDE-5 to riociguat is fixed in the Russian (class and level of evidence B-3) and Eurasian (class and level of evidence IIb-B) clinical guidelines, as well as in the materials of the Cologne Expert Consensus. An additional argument for switching is the lower cost as compared to combination therapy in the Russian Federation. According to the Russian and Eurasian guidelines for PH and the Russian instructions for the use of riociguat, the drug should be taken at least 24 hours after sildenafil discontinuation.

Keywords: pulmonary hypertension, specific therapy, sildenafil, riociguat, therapy optimization

For citation: Martynyuk TV, Shmalts AA, Gorbachevsky SV, Chazova IE. Optimization of specific therapy for pulmonary hypertension: the possibilities of riociguat. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021; 93 (9): 1117–1124. DOI: 10.26442/00403660.2021.09.201014

Оксид азота... – это платформа для открытий, которые обязательно сделают будущее лучше.*

Легочная гипертензия (ЛГ) – тяжелое и часто быстро прогрессирующее заболевание с фатальным исходом [1–6]. Морфологический субстрат ЛГ – прогрессирующая облитерация легочного сосудистого русла с плексогенной артериопатией – развивается за счет эндотелиальной дисфункции, гипертрофии меди, пролиферации и фиброза интимы, воспаления и локальных микротромбозов сосудов [2–6]. Как причиной, так и следствием этих патологических процессов служит дисбаланс между эндогенными медиаторами, препятствующими развитию легочной сосудистой болезни (оксид азота, простагландин и др.) и потенцирующими ее (эндотелин, тромбоксан A₂, серотонин и др.). Медикаментозное воздействие на некоторые из указанных мишеней лежит в основе современной специфической терапии ЛГ простаноидами, антагонистами рецепторов эндотелина (АРЭ), ингибиторами фосфодиэстеразы 5 (иФДЭ-5), стимуляторами растворимой гуанилатциклазы (рГЦ) и агонистами рецепторов простагландина [2–6].

Роль эндогенного оксида азота (NO) в патогенезе ЛГ чрезвычайно высока. Убедительно показано, что эндотелиальная дисфункция у больных ЛГ сопровождается уменьшением продукции NO [1–10]. Составляющие биохимического пути оксида азота (**рис. 1**) в организме человека открыты во второй половине XX в. [11–14].

Оксид азота – короткоживущий реактивный газ с высокой проникающей способностью, вырабатываемый из L-аргинина NO-синтазой с попутным высвобождением L-цитруллина. Роль газообразного NO в управлении функциями клеток и органов человека доказана в 1986 г., в 1992 г. журнал «Science» назвал NO «молекулой года», а в 1998 г. R.F. Furchgott, L.J. Ignarro и F. Murad удостоены Нобелевской премии «за открытие оксида азота, сигнальной молекулы сердечно-сосудистой системы» [1, 11–15].

Асимметричный диметиларгинин (АДМА) – наиболее значимый ингибитор NO-синтазы. В легких больных ЛГ концентрация АДМА существенно повышена [16], а экспрессия NO-синтазы понижена [10], что может объяснять снижение содержания эндогенного NO.

Растворимая гуанилатциклаза (рГЦ) – ключевой фермент, рецептор эндогенного NO, при действии которого рГЦ синтезирует циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ) из гуанозинтрифосфата (ГТФ) [11, 13, 14]; цГМФ – сигнальная молекула, регулирует многие физиологические и патофизиологические функции сосудов, в том числе вызывает вазодилатацию (из-за релаксации гладкомышечных клеток средней оболочки), ингибирует пролиферацию, фиброз и воспаление [11, 13, 14]. Молекула цГМФ, открытая

в 1960-х годах, долгое время оставалась «спящей принцессой», поскольку ее биологическая роль не была известна вплоть до 1980-х годов [13].

И, наконец, фосфодиэстеразы (ФДЭ) – семейство ферментов, осуществляющих инактивацию цГМФ. В органах и тканях человека представлены разные изоферменты ФДЭ. В легких локализуется преимущественно ФДЭ-5, но присутствуют и другие типы ФДЭ [11, 13, 14].

Нарушение биохимического пути NO–рГЦ–цГМФ со снижением концентрации эндогенного NO при ЛГ объясняется:

- повреждением эндотелиальных клеток;
- увеличением концентрации АДМА;
- снижением содержания L-аргинина за счет повышения активности аргиназы, способствующей переходу L-аргинина в L-орнитин без образования NO;
- инактивацией NO супероксид анионом при оксидативном стрессе [7–9] (**рис. 1, 2**).

Кроме того, при ЛГ из-за нарушения окислительно-восстановительного потенциала простетической части гема нарушается связывание NO с рГЦ и снижается активация рГЦ [7–9].

Ингибиторы ФДЭ-5 увеличивают содержание цГМФ в легочных сосудах, что приводит к вазодилатации, подавлению пролиферации и прочим специфическим эффектам. Однако наличие в легких других изоферментов ФДЭ, в отношении которых активность иФДЭ-5 невелика или отсутствует, может стать причиной снижения концентрации цГМФ [7, 17].

Наиболее хорошо изученным иФДЭ-5 является sildenafil. Клиническая эффективность силденафила при основных формах легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) – улучшение теста 6-минутной ходьбы (Т6МХ), функционального класса (ФК), качества жизни, гемодинамических показателей и удлинение времени до клинического ухудшения – показана в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) SUPER-1 [18], PACES [19], В. Sastry и соавт. [20] и Т. Singh и соавт. [21]. Силденафил – единственный препарат своего класса, зарегистрированный для лечения ЛГ в Российской Федерации**.

Однако к настоящему времени показано, что часть пациентов с ЛАГ (по некоторым данным – до 60%) недостаточно отвечают на терапию иФДЭ-5 [7, 22–24]. В исследовании SERAPHIN (в контрольной группе) лишь у 1/2 пациентов, получавших монотерапию иФДЭ-5 в течение 3 лет, не отмечалось прогрессирования заболевания [25]. Причины этого могут крыться в пониженной концентрации эндоген-

*Koshland DE. The Molecule of the Year. *Science*. 1992;258:1861.

**Ревацио®. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения. ЛП-000197-13052014. Режим доступа: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=59d051ad-f651-452e-acbd-aaae0b671b74&t=96e8cd08-f9fc-4471-a60b-303dc92f2b5a.

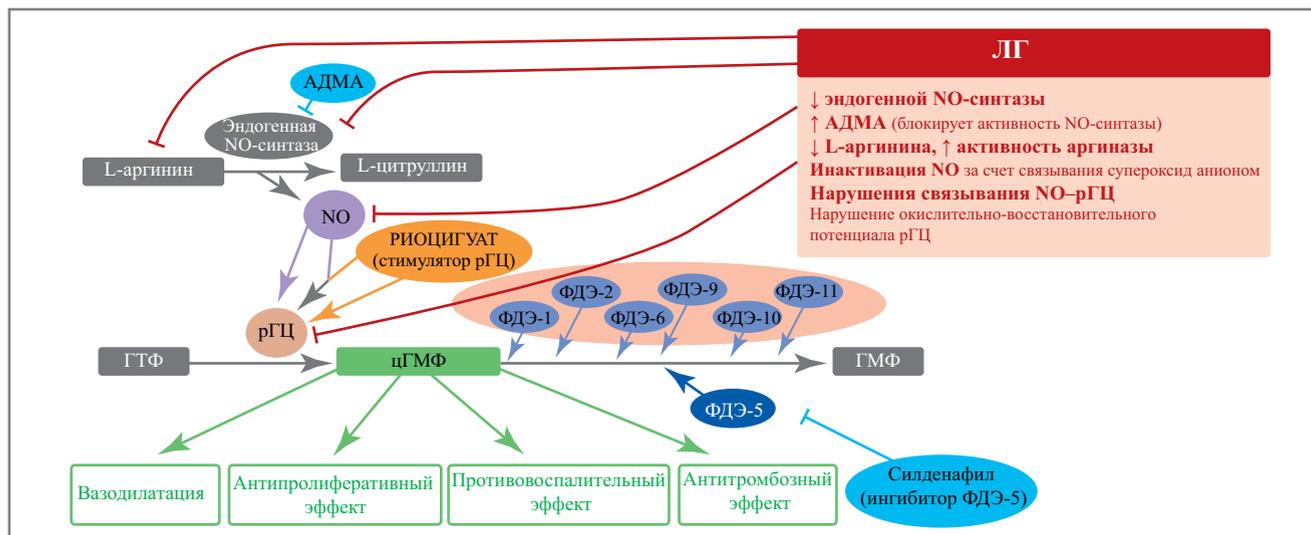


Рис. 1. Биохимический путь NO в норме и при ЛГ. Преимущества NO-независимого действия стимуляторов рГЦ пера иФДЭ-5 (модифицировано по J. Stasch и соавт. [7], J. Schlossmann, E. Schuner [8] и O. Evgenov и соавт. [9]).

Fig. 1. Biochemical pathway of nitric oxide (NO) in health and in pulmonary hypertension (PH). Advantages of NO-independent action of soluble guanylate cyclase (sGC) stimulants over phosphodiesterase type 5 inhibitors (iPDE-5) (modified according to J. Stasch et al. [7], J. Schlossmann, E. Schuner [8] and O. Evgenov et al. [9]).

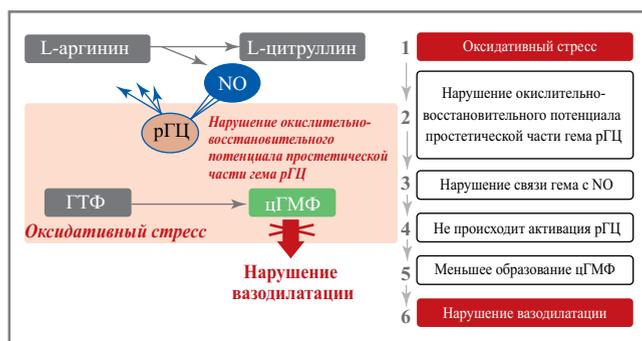


Рис. 2. Отрицательное влияние оксидативного стресса на вазодилатацию (модифицировано по J. Stasch и соавт. [7]). При ЛГ нарушение вазодилатации может наблюдаться и при достаточном количестве эндогенного NO.

Fig. 2. The negative effect of oxidative stress on vasodilation (modified according to J. Stasch et al. [7]). In PH, impaired vasodilation can also be seen even with a sufficient amount of endogenous NO.

ного NO в стенке легочных сосудов больных ЛАГ, а также в разрушении цГМФ изоферментами ФДЭ, в отношении которых активность силденафила невелика или отсутствует [7, 17, 22]. В связи с этим высказано предположение, что хорошей альтернативой для больных ЛАГ, не отвечающих на терапию иФДЭ-5, могли бы стать стимуляторы рГЦ [22].

Риоцигуат обладает двойным механизмом действия: во-первых, способствует повышению синтеза цГМФ посредством прямой стимуляции рГЦ подобно NO и независимо от него; во-вторых, сенситизирует рГЦ к эндогенному NO путем стабилизации связи NO-рГЦ*** [9, 14, 22, 23, 26, 27]. Восстановление естественного метаболического пути NO-рГЦ-цГМФ вызывает увеличение продукции цГМФ. Способность риоцигуата стимулировать синтез цГМФ в условиях дефицита оксида азота, часто наблю-

даемого при ЛАГ, – потенциальное преимущество перед иФДЭ-5 [22].

Клинический профиль эффективности риоцигуата при основных формах ЛАГ – улучшение Т6МХ, ФК, гемодинамических и биохимических показателей, качества жизни и увеличение времени до клинического ухудшения – показан в РКИ PATENT-1 и его продленной фазе PATENT-2 [27, 28]. В РКИ CHEST-1 выявлено улучшение Т6МХ, ФК, гемодинамических, биохимических показателей и качества жизни у больных с неоперабельной и персистирующей/рецидивирующей хронической тромбоэмболической легочной гипертензией (ХТЭЛГ) при терапии риоцигуатом [29]. РКИ PATENT PLUS, в котором изучалась терапия риоцигуатом на фоне силденафила, досрочно прекращено из-за высокой частоты нежелательных явлений (НЯ), главным образом системной гипотонии [30].

Стратегической целью лечения больных ЛГ согласно российским, евразийским и европейским рекомендациям является достижение и длительное сохранение статуса низкого риска [2–6, 31–35]. При этом традиционный подход к повышению эффективности специфической терапии при прогрессировании легочной сосудистой болезни – добавление новых препаратов с сохранением предыдущих (так называемая последовательная комбинированная терапия) – в наши дни пересматривается [31, 34–39].

В 2014 г. в рекомендациях по фармакотерапии ЛАГ Американского торакального общества [39] подчеркнуто, что «... в исследованиях по комбинированной терапии второй ЛАГ-специфический препарат добавлялся к фоновому с обязательным сохранением самого фонового препарата; при этом информация об эффективности фонового препарата ни в одном из исследований не содержалась, обычно указывалось лишь, что состояние пациентов было стабильным», а «отсутствие улучшения или ухудшение состояния больных на фоне терапии может крыться не только в прогрессировании заболевания, но и в отсутствии клинической

***Адемпас. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения. ЛП-002639-250914. Режим доступа: http://grls.rosminzdrav.ru/ImgInstr.aspx?folder=ScanVavilova&Filepath=Vneseno_v_Grls\441575\IP&idReg=86125&isOld=1&fileType=jpg&pfolder=2. Ссылка активна на 18.08.2021.

Таблица 1. Эффективность перевода с иФДЭ-5 на риноцигуат у пациентов с ЛГ**Table 1. Efficiency of transfer from iPDE-5 to Riociguat in patients with PH**

| Исследование, автор, год публикации, дизайн | Число пациентов | Формы ЛГ | ФК ЛГ до перевода | Продолжительность терапии | Эффективность перевода |
|---|-----------------|---------------------------|-----------------------------------|------------------------------|---|
| RESPITE, M. Hoerper и соавт., 2017 [45], проспективное | 61 | ЛАГ – 100% | III – 100% | 24 нед | Улучшились Т6МХ, ФК, NT-proBNP, ЛСС и СИ |
| СТЕРН EAS, V. McLaughlin и соавт., 2017 [47], проспективное | 58 (69%)* | ХТЭЛГ – 100% | II – 37% III – 61% IV – 2% | 47 нед | Улучшился Т6МХ |
| R. Davey и соавт., 2017 [48], ретроспективное | 12 | ЛАГ – 75%, ХТЭЛГ – 25% | 2,8±0,1 | Минимум 12 нед | Улучшились ФК, ЛСС и СИ |
| A. Andersen и соавт., 2017 [49], ретроспективное | 3 | ЛАГ – 33%, ХТЭЛГ – 67% | III – 100% | 5–9 мес | У 2 пациентов улучшился Т6МХ, у 1 – ФК, 1 вновь переведен на силденафил |
| K. Raina и соавт., 2017 [50], ретроспективное | 3 | ЛАГ–СЗСТ – 100% | III – 100% | 3–17 мес | Улучшились ФК, ЛСС и СИ |
| K. Yamamoto и соавт., 2017 [51], проспективное | 8 | ХТЭЛГ – 100% | II – 87% III – 13% | 6–12 мес | Улучшился BNP |
| S. Darocha и соавт., 2018 [52], ретроспективное | 28 | ХТЭЛГ – 100% | II – 18% III – 71% IV – 11% | 3–6 мес | Дополнительно улучшились среднее ДЛА, ЛСС, улучшились СВ и УО, снизилось число пациентов с III–IV ФК |
| I. Taran и соавт., 2018 [46], проспективное | 8 | иЛАГ – 100% | II – 35% III – 65% | 12 нед | Улучшились ФК, Т6МХ, систолическая функция ПЖ и сопряжение ПЖ и легочной артерии |
| K. Kuroda и соавт., 2020 [53], проспективное | 7 | ЛАГ – 86% ХТЭЛГ – 14% | II – 71% III – 29% | Непосредственно после замены | Улучшилось ЛСС |
| REPLACE, 2021 [57], РКИ | 226 | ЛАГ – 100% | III – 100% | 24 нед | Увеличилась пропорция пациентов с клиническим улучшением** и время до первого события клинического ухудшения, улучшились ФК и статус риска по шкалам COMPERA и FPHN |

*Процент переведенных на риноцигуат с иФДЭ-5 (если в исследование включались пациенты, переведенные с других препаратов); **первичные конечные точки исследований (при наличии); ЛСС – легочное сосудистое сопротивление, СИ – сердечный индекс, BNP – мозговой натрийуретический пептид, ДЛА – давление в легочной артерии, СВ – сердечный выброс, УО – ударный объем.

эффективности препарата или даже в его отрицательном воздействии, а также в комбинации этих факторов. Для обоснованного утверждения, что терапию действительно следует продолжить с сохранением фонового препарата, данных в настоящее время недостаточно». И далее: «возможно, целесообразно заменить фоновый препарат на новый, как в недавно опубликованном открытом исследовании RESPITE; ...поскольку все ЛАГ-специфические препараты имеют потенциальные побочные эффекты и дорогостоящи, вопрос комбинированной терапии до сих пор остается пробелом научных знаний и клинической практики» [39].

По данным нескольких метаанализов регистрационных РКИ ЛАГ-специфических препаратов комбинированная терапия в сравнении с монотерапией улучшала толерантность к физической нагрузке, ФК, гемодинамические показатели и снижала риск прогрессирования ЛАГ при отсутствии влияния на смертность, а также сопровождалась большей частотой прекращения из-за НЯ [40–42].

В 2017 г. A. Sofe и соавт. [43] в систематическом обзоре 41 клинического исследования пришли к выводу, что замена различных ЛАГ-специфических препаратов может быть успешна, а C. Dos Santos Fernandes и соавт. [44] предложили схему лечения ЛАГ, основанную на замене препаратов еще до эскалации терапии. Завершенные исследования по переключению с иФДЭ-5 на риноцигуат, за исключением описаний отдельных случаев, приведены в табл. 1.

В 2017 г. в проспективном исследовании RESPITE [45] показано, что замена иФДЭ-5 на риноцигуат у больных ЛАГ III ФК с или без сопутствующей терапии APЭ сопровождалась улучшением показателей Т6МХ, ФК, N-терминального фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), легочного сосудистого сопротивления и сердечного индекса; также имелась тенденция к улучшению комбинированной конечной точки и снижению риска ЛАГ. Сильные стороны исследования RESPITE – проспективный и многоцентровый дизайн, однородная популяция

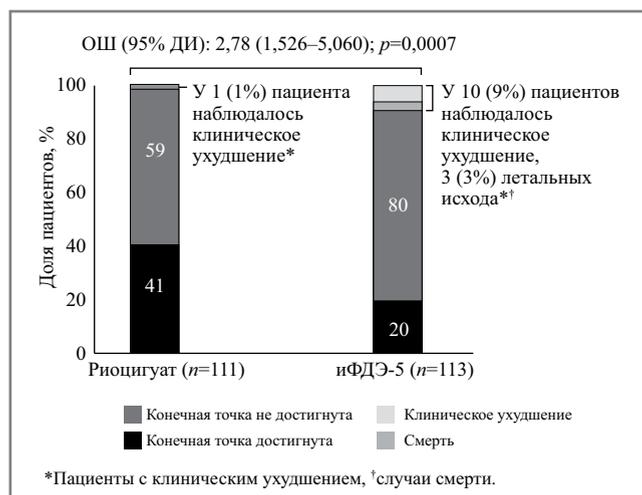


Рис. 3. Пропорция пациентов, достигших комбинированной первичной конечной точки в РКИ REPLACE [57].

Fig. 3. Proportion of patients who achieved the combined primary endpoint in the REPLACE RCT [57].

пациентов, использование катетеризации правых отделов сердца и независимая оценка случаев клинического ухудшения. К недостаткам следует отнести отсутствие контрольной группы, небольшое число пациентов, открытый дизайн, относительно высокий (16%) показатель незавершивших исследование и отсутствие продленной фазы.

При замене силденафила на риоцигуат у пациентов с идиопатической ЛАГ в проспективном исследовании I. Tapan и соавт., 2018 г. [46], выявлено улучшение ФК, Т6МХ, систолической функции правого желудочка (ПЖ) и сопряжения ПЖ и легочной артерии за счет уменьшения жесткости последней.

Эффективность замены иФДЭ-5 на риоцигуат подтверждена также в неконтролируемых исследованиях СТЕРН EAS [47], R. Davey и соавт. [48], A. Andersen и соавт. [49], A. Raina и соавт. [50], K. Yamamoto и соавт. [51], S. Darocha и соавт. [52] и K. Kuroda и соавт. [53], 2017–2020 гг. (см. табл. 1). По данным этих работ [45–53], а также ретроспективного исследования CAPTURE, 2018 г. [54], и регистра EXPERT, 2018 г. [55], основными причинами переключения на риоцигуат служили недостаточная эффективность иФДЭ-5 и вызванные ими НЯ. Профиль безопасности риоцигуата в целом схож с регистрационными исследованиями PATENT и CHEST [27, 28, 29, 45–55].

В обзоре по переключению на риоцигуат R. Benza и соавт., 2019 г. [56], сделали вывод, что «...переключение может быть переносимым, безопасным и полезным у пациентов с ЛАГ и недостаточным ответом на иФДЭ-5, а также у пациентов с ХТЭЛГ, получающих off-label терапию».

В июне 2021 г. опубликованы результаты первого открытого РКИ REPLACE (Riociguat replacing PDE5i therapy evaluated Against Continued PDE5i therapy, NCT02891850, 81 центр из 22 стран), изучавшего замену иФДЭ-5 на риоцигуат в сравнении с продолжением иФДЭ-5 у больных ЛАГ промежуточного риска [57]. При отсутствии классического двойного слепого формата дизайн PROBE (Prospective Randomized Open, Blinded End-point) [58] открытого РКИ REPLACE имел и некоторые преимущества – оценку конечных точек независимым комитетом и большее соответствие стандартам клинической практики.

Дизайн РКИ REPLACE блестяще реализовал положение 6-го Всемирного симпозиума по ЛГ [59] о преимуще-

стве времени до клинического улучшения перед временем до клинического ухудшения в качестве первичной конечной точки исследований ЛАГ-специфических препаратов. Любопытно, что концепция клинического улучшения (снижение ФК, прирост Т6МХ \geq 10% при отсутствии клинического ухудшения/смерти) в качестве первичной конечной точки впервые применена в РКИ ингаляционного илопроста AIR-1, 2002 г. [60].

В РКИ REPLACE клиническое улучшение (первичная конечная точка) включала достижение как минимум 2 из 3 параметров: прирост дистанции Т6МХ \geq 10%/ \geq 30 м, достижение I/II ФК и снижение NT-proBNP \geq 30% по сравнению с исходным при отсутствии клинического ухудшения. К клиническому ухудшению относили смерть по любой причине, госпитализацию по поводу ЛАГ и прогрессирование заболевания – снижение дистанции Т6МХ \geq 15% при двукратном измерении в разные дни в сочетании с ухудшением ФК, эскалацией ЛАГ-специфической терапии или декомпенсацией правожелудочковой недостаточности. Вторичные конечные точки – дистанция Т6МХ, NT-proBNP, ФК и время до первого события клинического ухудшения исследовались иерархически [57].

Критериями включения в РКИ REPLACE были возраст 18–75 лет и ЛАГ промежуточного риска (III ФК и дистанция Т6МХ 165–440 м) несмотря на прием иФДЭ-5 в стабильных дозах в виде монотерапии или в комбинации с АРЭ как минимум в течение 6 нед. Критериями исключения были предшествующая терапия риоцигуатом, аналогами простаглицина или агонистами его рецепторов, а также клинически значимые заболевания легких и левых отделов сердца. Исследование состояло из 14-дневного периода скрининга, 24 нед терапии и последующего 30-дневного наблюдения за безопасностью. Пациенты рандомизировались в соотношении 1:1 в группу иФДЭ-5 (продолжался прием силденафила \geq 60 мг или тадалафила 20–40 мг/сут) или в группу риоцигуата (иФДЭ-5 отменялись, и титровался риоцигуат). «Отмывочный» период для силденафила равнялся 24 ч, для тадалафила – 48 ч. Начальная доза риоцигуата составляла 1 мг 3 раза в сутки и увеличивалась согласно схеме титрования в течение 8 нед до максимальной дозы 2,5 мг 3 раза в сутки; следующие 16 нед принималась индивидуально подобранная доза. Независимо от рандомизации продолжался прием АРЭ, и была возможна эскалация терапии. Эффективность лечения оценивалась на 8, 16 и 24-й неделях, НЯ – в те же сроки и при 30-дневном наблюдении за безопасностью [57].

Всего рандомизированы 226 пациентов: 111 – в группу риоцигуата и 115 – в группу иФДЭ-5. Полный анализ выполнен для 224 больных, 67% из которых имели идиопатическую или наследуемую ЛАГ, 2% – ассоциированную с приемом лекарств и токсинов, 19% – ассоциированную с заболеваниями соединительной ткани (ЗСТ) и по 6% – ассоциированную с врожденными пороками сердца (ВПС) и портальной гипертензией ЛАГ [57]. Максимальной дозы риоцигуата 2,5 мг 3 раза в сутки достигли 78% больных, дозы 2,0 мг 3 раза в сутки – 8% и меньших (0,5–1,5 мг 3 раза в сутки) поддерживающих доз – 14%.

К 24-й неделе терапии первичная конечная точка достигнута у 45 (41%) пациентов в группе риоцигуата и у 23 (20%) – в группе иФДЭ-5 [отношение шансов (ОШ) 2,78, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,53–5,06, $p=0,0007$]; рис. 3 [57]. Благоприятный профиль эффективности риоцигуата наблюдался в подгруппах идиопатической, наследуемой и ассоциированной с приемом лекарств и токсинов ЛАГ (ОШ 2,63, 95% ДИ 1,32–5,23), ассоциированной с ЗСТ ЛАГ (ОШ

1,78, 95% ДИ 0,38–8,30) и ассоциированной с ВПС или портальной гипертензией ЛАГ (ОШ 10,29, 95% ДИ 1,02–103,95). Следует отметить, что в РФ для ассоциированной с приемом лекарств и токсинов, с ВПС и портальной гипертензией ЛАГ риоцигуат не зарегистрирован***. Клиническое ухудшение наблюдалось у 1 (1%) пациента в группе риоцигуата и у 10 (9%) – в группе иФДЭ-5 (см. рис. 3). Время до первого события клинического ухудшения в группе риоцигуата было больше (отношение рисков 0,10, 95% ДИ 0,01–0,79, $p=0,007$). Эскалация терапии потребовалась 2 (2%) пациентам в группе риоцигуата и 9 (8%) больным в группе иФДЭ-5. В группе иФДЭ-5 умерли 3 больных, еще 1 пациент в группе иФДЭ-5 умер в период наблюдения за безопасностью.

Иерархический анализ вторичных конечных точек при терапии риоцигуатом по сравнению с иФДЭ-5 выявил тенденцию к увеличению дистанции Т6МХ (+23 м, $p=0,054$), снижению NT-proBNP (-170 пг/мл, $p=0,11$) и достоверное улучшение ФК (-0,26, $p=0,0007$). При терапии риоцигуатом большее число больных, чем при терапии иФДЭ-5, достигли статуса низкого риска по шкалам COMPERA и FRHN: $p=0,05$ и $0,017$ соответственно [57].

Общее число пациентов с теми или иными НЯ в группах риоцигуата и иФДЭ-5 было идентичным – 71 и 66% соответственно. В группе риоцигуата наиболее часто отмечались гипотония (14%), головная боль (13%) и диспепсия (9%), в группе иФДЭ-5 – головная боль (7%), кашель (6%) и инфекция верхних дыхательных путей (6%). Серьезные НЯ зарегистрированы у 7% пациентов в группе риоцигуата и у 17% больных в группе иФДЭ-5. НЯ, потребовавшие прекращения терапии, имели место у 5% пациентов в группе риоцигуата и у 1% больных в группе иФДЭ-5 [57].

Таким образом, РКИ REPLACE убедительно продемонстрировало, что переключение с иФДЭ-5 на риоцигуат у пациентов с ЛАГ промежуточного риска сопровождалось

клиническим улучшением при снижении риска клинического ухудшения, а профиль безопасности риоцигуата при переключении соответствовал его регистрационным исследованиям [57].

По данным post-hoc-анализа G. Simonneau и соавт., 2020 [61], комбинированная первичная конечная точка РКИ REPLACE (достижение клинического улучшения) также достигнута и в регистрационных РКИ риоцигуата PATENT-1 и PATENT-2.

Скованные одной биохимической цепью и связанные одной клинической целью риоцигуат и силденафил действуют на разные участки пути NO. Потенциальным преимуществом риоцигуата является независимость от эндогенного NO и от других (помимо ФДЭ-5) изоферментов ФДЭ. Благоприятный профиль эффективности силденафила доказан для основных форм ЛАГ, риоцигуата – для основных форм ЛАГ и ХТЭЛГ. Клиническая эффективность замены иФДЭ-5 на риоцигуат показана в неконтролируемых исследованиях и РКИ REPLACE. Возможность оптимизации закреплена в российских (класс и уровень доказательности В-3) и евразийских (класс и уровень доказательности Пв-В) клинических рекомендациях, а также в материалах Кельнского консенсуса экспертов [3–5, 62]. Дополнительным аргументом за переключение в условиях РФ служит меньшая стоимость по сравнению с комбинированной терапией. Согласно российским и евразийским рекомендациям по ЛГ и российской инструкции по применению риоцигуата его прием следует начинать не ранее чем через 24 ч после отмены силденафила*** [3–5].

Конфликт интересов. Статья подготовлена при поддержке АО «Байер», PP-ADE-RU-0148-1.

Conflict of interests. The article was prepared with the support of Bayer AG, PP-ADE-RU-0148-1.

Список сокращений

АДМА – асимметричный диметиларгинин
АРЭ – антагонисты рецепторов эндотелина
ВПС – врожденный порок сердца
ГМФ – гуанозинмонофосфат
ГТФ – гуанозинтрифосфат
ДИ – доверительный интервал
ЗСТ – заболевания соединительной ткани
иЛАГ – идиопатическая легочная артериальная гипертензия
иФДЭ-5 – ингибитор фосфодиэстеразы 5
ЛАГ – легочная артериальная гипертензия
ЛГ – легочная гипертензия
НЯ – нежелательные явления

ОШ – отношение шансов
ПЖ – правый желудочек
рГЦ – растворимая гуанилатциклаза
РКИ – рандомизированное контролируемое исследование
Т6МХ – тест 6-минутной ходьбы
ФДЭ – фосфодиэстераза
ФДЭ-5 – фосфодиэстераза 5
ФК – функциональный класс
ХТЭЛГ – хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия
цГМФ – циклический гуанозинмонофосфат
NT-proBNP – мозговой натрийуретический пептид
NO – оксид азота

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Koshland DE. The Molecule of the Year. *Science*. 1992;258:1861.
- Легочная гипертензия. Под ред. И.Е. Чазовой, Т.В. Мартынюк. М.: Практика, 2015; с. 55-103 [Pulmonary hypertension. Ed. IE Chazova, TV Martyniuk. Moscow: Practice, 2015; p. 55-103 (in Russian)].
- Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. Российские клинические рекомендации. 2020. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/159_1. Ссылка активна на 18.08.2021 [Pulmonary hypertension, including chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Russian clinical guidelines. 2020. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/159_1. Accessed: 18.08.2021 (in Russian)].
- Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Валиева З.С., и др. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии (2019). *Евразийский кардиологический журнал*. 2020;1:78-124 [Chazova IE, Martyniuk TV, Valieva ZS, et al. Eurasian
- clinical guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension (2019). *Eurasian Journal of Cardiology*. 2020;1:78-124 (in Russian)]. DOI:10.24411/2076-4766-2020-10002
- Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Валиева З.С., и др. Евразийские рекомендации по диагностике и лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (2020). *Евразийский кардиологический журнал*. 2021;1:6-43 [Chazova IE, Martyniuk TV, Valieva ZS, et al. Eurasian guidelines for the diagnosis and treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (2020). *Eurasian Journal of Cardiology*. 2021;1:6-43 (in Russian)]. DOI:10.38109/2225-1685-2021-1-6-43
- Galié 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 Respira-

- tory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2016;37(1):67-119. DOI:10.1093/eurheartj/ehv317
7. Stasch JP, Pacher P, Evgenov OV. Soluble guanylate cyclase as an emerging therapeutic target in cardiopulmonary disease. *Circulation*. 2011;123:2263-73.
 8. Schlossmann J, Schinner E. cGMP becomes a drug target. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. 2012;385(3):243-52. DOI:10.1007/s00210-012-0730-6
 9. Evgenov OV, Pacher P, Schmidt PM, et al. NO-independent stimulators and activators of soluble guanylate cyclase: discovery and therapeutic potential. *Nat Rev Drug Discov*. 2006;5(9):755-68. DOI:10.1038/nrd2038
 10. Giaid A, Saleh D. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 1995;333(4):214-21. DOI:10.1056/NEJM199507273330403
 11. Ignarro LJ. NO More Heart Disease: How Nitric Oxide Can Prevent – Even Reverse – Heart Disease and Strokes. New York: St. Martin's Press, 2005.
 12. Lundberg JO, Gladwin MT, Weitzberg E. Strategies to increase nitric oxide signalling in cardiovascular disease. *Nat Rev Drug Discov*. 2015;14(9):623-41.
 13. cGMP: Generators, Effectors and Therapeutic Implications. Handbook of Experimental Pharmacology 191. Ed. HH Schmidt, F Hofmann, JP Stasch. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2009.
 14. Stasch JP, Evgenov OV. Soluble Guanylate Cyclase Stimulators in Pulmonary Hypertension. *Handb Exp Pharmacol*. 2013;218:279-313. DOI:10.1007/978-3-642-38664-0_12
 15. Cooper CJ, Landzberg MJ, Anderson TJ, et al. Role of nitric oxide in the local regulation of pulmonary vascular resistance in humans. *Circulation*. 1996;93:266-71.
 16. Kielstein JT, Bode-Böger SM, Hesse G, et al. Asymmetrical dimethylarginine in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25(7):1414-8.
 17. Hemnes AR, Champion HC. Sildenafil, a PDE5 inhibitor, in the treatment of pulmonary hypertension. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2006;4(3):293-300. DOI:10.1586/14779072.4.3.293
 18. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *New Engl J Med*. 2005;353(20):2148-57. DOI:10.1056/NEJMoa050010
 19. Simonneau G, Rubin LJ, Galie N, et al. Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2008;149(8):521-30. DOI:10.7326/0003-4819-149-8-200810210-00004
 20. Sastry BK, Narasimhan C, Reddy NK, Raju BS. Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(7):1149-53. DOI:10.1016/j.jacc.2003.10.056
 21. Singh TP, Rohit M, Grover A, et al. A randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study to evaluate the efficacy of oral sildenafil therapy in severe pulmonary artery hypertension. *Am Heart J*. 2006;151(4):851.e1-5. DOI:10.1016/j.ahj.2005.09.006
 22. Guha M. First-in-class guanylate cyclase stimulator approved for PAH. *Nat Biotechnol*. 2013;31(12):1064. DOI:10.1038/nbt1213-1064b
 23. Ghofrani HA, Voswinckel R, Gall H, et al. Riociguat for pulmonary hypertension. *Future Cardiol*. 2010;6(2):155-66. DOI:10.2217/fca.10.5
 24. Schermuly RT, Janssen W, Weissmann N, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary hypertension. *Expert Opin Investig Drugs*. 2011;20(4):567-76. DOI:10.1517/13543784.2011.565048
 25. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369(9):809-18. DOI:10.1056/NEJMoa1213917
 26. Mittendorf J, Weigand S, Alonso-Alija C, et al. Discovery of riociguat (BAY 63-2521): a potent, oral stimulator of soluble guanylate cyclase for the treatment of pulmonary hypertension. *Chem Med Chem*. 2009;4(5):853-65. DOI:10.1002/emdc.200900014
 27. 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
 28. Rubin LJ, Galie N, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a long-term extension study (PATENT-2). *Eur Respir J*. 2015;45(5):1303-13. DOI:10.1183/09031936.00090614
 29. 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.
 30. Galie N, Muller K, Scalise AV, Grunig E. PATENT PLUS: a blinded, randomised and extension study of riociguat plus sildenafil in PAH. *Eur Respir J*. 2015;45(5):1314-22. DOI:10.1183/09031936.00105914
 31. Чазова И.Е., Яровой С.Ю., Данилов Н.М. Эволюция патогенетической терапии легочной артериальной гипертензии. *Терапевтический архив*. 2019;91(12):4-9 [Chazova IE, Yarovoys SYu, Danilov NM. Evolution of pathogenetic therapy of pulmonary arterial hypertension. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2019;91(12):4-9 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2019.12.000475
 32. Шмальц А.А., Горбачевский С.В. Возможности и ограничения для начальной комбинированной специфической терапии легочной артериальной гипертензии в Российской Федерации. *Терапевтический архив*. 2020;92(12):80-5 [Shmalts AA, Gorbachevsky SV. Advantages and limitations of initial combination therapy in pulmonary arterial hypertension patients in Russia. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2020;92(12):80-5 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.12.000840
 33. Шмальц А.А., Горбачевский С.В. Систематический обзор как основа клинических рекомендаций: рекомендации CHEST-2019 по терапии легочной артериальной гипертензии у взрослых. *Терапевтический архив*. 2019;91(12):105-14 [Shmalts AA, Gorbachevsky SV. A systematic review as a method of gathering scientific evidence into clinical guidelines: CHEST-2019 guideline for the therapy pulmonary arterial hypertension in adults. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2019;91(12):105-14 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2019.12.000468
 34. Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н., Чазова И.Е. Актуальные вопросы современной комбинированной специфической терапии легочной артериальной гипертензии: за и против. *Медицинский совет*. 2017;5:10-8 [Martyniuk TV, Nakonechnikov SN, Chazova IE. Aktual'nye voprosy sovremennoi kombinirovannoi spetsificheskoi terapii legochnoi arterial'noi gipertenzii: za i protiv. *Meditsinskii sovet*. 2017;5:10-8 (in Russian)].
 35. 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 [Gratsianskaya SE, Valieva ZS, Martyniuk TV. 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. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2020;92(9):77-84 (in Russian)]. DOI: 10.26442/00403660.2020.09.000717
 36. 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, Martyniuk TV, Chazova IE. Modern view on the place of riociguat in the treatment of pulmonary hypertension. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2018;90(4):55-9 (in Russian)]. DOI:10.26442/terarkh201890455-9
 37. Шмальц А.А., Горбачевский С.В. Риоцигуат и sildenafil в лечении легочной гипертензии: сходства и различия. *Пульмонология*. 2016;26(1):85-91 [Shmalts AA, Gorbachevskii SV. Riotsiguat i sildenafil v lechenii legochnoi gipertenzii: skhodstva i razlichia. *Pul'monologiya*. 2016;26(1):85-91 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2016-26-1-85-91
 38. Шмальц А.А., Горбачевский С.В. Биохимический путь оксида азота в терапии легочной артериальной гипертензии и результаты исследования RESPITE. *Системные гипертензии*. 2018;15(2):72-6 [Shmalts AA, Gorbachevsky SV. Nitrogen oxide biochemical pathway in pulmonary arterial hypertension therapy and REPLACE trial results. *Systemic Hypertension*. 2018;15(2):72-6 (in Russian)]. DOI:10.26442/2075-082X_2018.2.72-76
 39. Taichman DB, Ornelas J, Chung L, et al. Pharmacologic therapy for pulmonary arterial hypertension in adults: CHEST guideline and expert panel report. *Chest*. 2014;146(2):449-75.
 40. Liu HL, Chen XY, Li JR, et al. Efficacy and Safety of Pulmonary Arterial Hypertension-specific Therapy in Pulmonary Arterial Hypertension: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Chest*. 2016;150(2):353-66. DOI:10.1016/j.chest.2016.03.031

41. Fox BD, Shtraichman O, Langleben D, et al. Combination Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension: A Systematic Review and Meta-analysis. *Can J Cardiol.* 2016;32(12):1520-30. DOI:10.1016/j.cjca.2016.03.004
42. Lajoie AC, Lauzière G, Lega J-C, et al. Combination therapy versus monotherapy for pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis. *Lancet Respir Med.* 2016;4(4):291-305. DOI:10.1016/S2213-2600(16)00027-8
43. Sofer A, Ryan MJ, Tedford RJ, et al. A systematic review of transition studies of pulmonary arterial hypertension specific medications. *Pulm Circ.* 2017;7(2):326-38. DOI:10.1177/2045893217706357
44. Dos Santos Fernandes CJC, Humbert M, Souza R. Challenging the concept of adding more drugs in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2017;50:1701527. DOI:10.1183/13993003.01527-2017
45. Hoepfer 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(3):1602425. DOI:10.1183/13993003.02425-2016
46. 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
47. 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
48. Davey R, Benza RL, Murali S, Raina A. Phosphodiesterase type 5 inhibitor to riociguat transition is associated with hemodynamic and symptomatic improvement in pulmonary hypertension. *Pulm Circ.* 2017;7(2):539-42. DOI:10.1177/2045893217708566
49. Andersen A, Korsholm K, Mellemkjær S, Nielsen-Kudsk JE. Switching from sildenafil to riociguat for the treatment of PAH and inoperable CTEPH: Real-life experiences. *Respir Med Case Rep.* 2017;22:39-43. DOI:10.1016/j.rmcr.2017.06.005
50. Raina A, Benza RL, Farber HW. Replacing a phosphodiesterase-5 inhibitor with riociguat in patients with connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension: a case series. *Pulm Circ.* 2017;7(3):741-6. DOI:10.1177/2045893217721694
51. Yamamoto K, Tanabe N, Suda R, et al. Riociguat for patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Usefulness of transitioning from phosphodiesterase type 5 inhibitor. *Respiratory Investigation.* 2017;55(4):270-5. DOI:10.1016/j.resinv.2017.04.004
52. Darocha S, Banaszkiwicz 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
53. 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
54. 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(3):305-12. DOI:10.1007/s00408-018-0100-3
55. Grunig E, Gall H, Ghofrani HA, et al. Safety of switching to riociguat for the treatment of pulmonary hypertension: data from the EXPERT registry. World Symposium on Pulmonary Hypertension. Nice. 2018.
56. Benza R, Corris P, Ghofrani A, et al. EXPRESS: Switching to riociguat: A potential treatment strategy for the management of CTEPH and PAH. *Pulm Circ.* 2019;10(1):2045894019837849. DOI:10.1177/2045894019837849
57. Hoepfer MM, Al-Hiti H, Benza RL, et al. Switching to riociguat versus maintenance therapy with phosphodiesterase-5 inhibitors in patients with pulmonary arterial hypertension (REPLACE): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2021;9(6):573-84. DOI:10.1016/S2213-2600(20)30532-4
58. Hansson L, Hedner T, Dahlöf B. Prospective randomized open blinded end-point (PROBE) study. A novel design for intervention trials. *Prospective Randomized Open Blinded End-Point.* *Blood Press.* 1992;1(2):113-9. DOI:10.3109/08037059209077502
59. Sitbon O, Gomberg-Maitland M, Granton J, et al. Clinical trial design and new therapies for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2019;53(1):1801908. DOI:10.1183/13993003.01908-2018
60. Olschewski H, Simonneau G, Galie N, et al. Aerosolized Iloprost Randomized Study Group. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 2002;347(5):322-9. DOI:10.1056/NEJMoa020204
61. Simonneau G, Ghofrani HA, Corris PA, et al. Assessment of the REPLACE study composite endpoint in riociguat-treated patients in the PATENT study. *Pulm Circ.* 2020;10(4):2045894020973124. DOI:10.1177/2045894020973124
62. Hoepfer MM, Apitz C, Grünig E, et al. Targeted therapy of pulmonary arterial hypertension: Updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol.* 2018;272S:37-45. DOI:10.1016/j.ijcard.2018.08.082

Статья поступила в редакцию / The article received: 08.07.2021



OMNIDOCTOR.RU