

# АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

## Стимуляторы растворимой гуанилатциклазы в терапии пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией: новые данные

Мария Александровна Симакова\*, Ольга Михайловна Моисеева

Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова  
Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, 2

В настоящем обзоре представлен анализ последних публикаций, посвященных применению стимулятора растворимой гуанилатциклазы, препарата риоцигуата в лечении больных легочной артериальной гипертензией (ЛАГ) и хронической тромбоэмболической легочной гипертензией (ХТЭЛГ). С момента публикации регистрационного исследования CHEST-1 в 2013 г. прошло много времени, и новые работы по изучению риоцигуата при ХТЭЛГ дополняют текущие знания, уточняют частные вопросы и открывают новые горизонты изучения ХТЭЛГ в будущем. В обзоре представлены данные *post hoc* анализа исследования CHEST-1 и данные реальной клинической практики применения риоцигуата, подтверждающие положительное влияние препарата на показатели гемодинамики малого круга кровообращения и функциональный статус пациентов. Ранее это влияние было показано в крупных рандомизированных исследованиях. Крайне важен продемонстрированный положительный эффект риоцигуата в группе неоперабельных больных с ХТЭЛГ и у пациентов с резидуальной легочной гипертензией после выполнения тромбэндартерэктомии из легочной артерии. Большой интерес вызывают представленные результаты работ ряда авторов по изучению обратного ремоделирования правых камер сердца на фоне терапии риоцигуатом у пациентов с ХТЭЛГ, в том числе, с применением уникальных визуализирующих методов (магнитно-резонансная томография, позитронная эмиссионная томография) для оценки обратимости структурно-функциональных изменений правых отделов сердца. Проанализирован профиль безопасности препарата по данным длительного пострегистрционного международного многоцентрового проспективного наблюдательного исследования EXPERT (NCT02092818), подтвердившего хорошую переносимость и безопасность терапии риоцигуатом у пациентов с ЛАГ и ХТЭЛГ.

**Ключевые слова:** легочная гипертензия, хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, риоцигуат, лекарственная терапия.

**Для цитирования:** Симакова М.А., Моисеева О.М. Стимуляторы растворимой гуанилатциклазы в терапии пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией: новые данные. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(2):317-323. DOI:10.20996/1819-6446-2020-04-13

### Soluble Guanylate Cyclase Stimulators for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Patients Treatment: New Data

Maria A. Simakova\*, Olga M. Moiseeva  
Almazov National Medical Research Center.  
Akkuratova ul. 2, St. Petersburg, 197341 Russia

This narrative review describes and appraises some relatively new studies investigating the efficacy and safety profile of soluble guanylate cyclase stimulator riociguat in patients suffering from pulmonary arterial hypertension (PAH) and chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). It has been a while since the publication date of pivotal CHEST-1 trial in 2013. New studies available complement existing evidence, expound on specific questions and open new frontiers for CTEPH investigations going forward. In this paper authors attempted to present data from *post-hoc* analysis of the CHEST-1 study and real-world data on riociguat treatment, confirming the positive effect of the drug on hemodynamic parameters of the pulmonary circulation and the functional status of patients. This effect was shown previously in large randomized trials. The extremely important positive effect of riociguat demonstrated both in the group of inoperable patients with CTEPH and in patients with residual pulmonary hypertension after pulmonary thrombendarterectomy. Of great interest are the presented some authors results of reverse remodelling of the right heart chambers during riociguat therapy in CTEPH patients, including using unique imaging methods (magnetic resonance imaging and positron emission tomography) to evaluate targeted medicinal therapy in terms of right heart remodelling. The safety profile of the drug was analyzed in the long-term post-registration international, multicenter, prospective, observational study EXPERT (NCT02092818), which confirmed the good tolerability and safety of riociguat therapy in PAH and CTEPH patients.

**Keywords:** pulmonary hypertension, chronic thromboembolic pulmonary hypertension, riociguat, medical therapy.

**For citation:** Simakova M.A., Moiseeva O.M. Soluble Guanylate Cyclase Stimulators for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Patients Treatment: New Data. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(2):317-323. DOI:10.20996/1819-6446-2020-04-13

\*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): maria.simakova@gmail.com

Received/Поступила: 10.04.2020  
Accepted/Принята в печать: 14.04.2020

## Введение

Легочная гипертензия – многочисленная группа заболеваний, различающихся по этиопатогенезу, но имеющих общие признаки повышения давления в легочной артерии, ассоциированные с развитием правожелудочкой сердечной недостаточности и преждевременной гибелью пациента [1]. Согласно современной классификации, предложенной на VI Всемирном симпозиуме по легочной гипертензии, выделяют пять основных групп легочной гипертензии [2]. Особый интерес представляют I группа – легочной артериальной гипертензии (ЛАГ), и IV группа, к которой принадлежит хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ). Согласно гемодинамической классификации оба этих варианта относятся к прекапиллярной легочной гипертензии, для которой характерно повышение среднего давления в легочной артерии (ДЛА)  $\geq 25$  мм рт.ст., давление заклинивания легочной артерии (ДЗЛА)  $\leq 15$  мм рт.ст. и легочное сосудистое сопротивление  $> 3$  ЕД Вуда. Интерес к этим вариантам легочной гипертензии связан с появлением новых подходов к их медикаментозному лечению [1-5].

## Таргетная терапия ЛАГ и ХТЭЛГ

Активные научные исследования последних трех десятилетий ознаменовались появлением современной таргетной ЛАГ-специфической терапии. На сегодняшний день завершено 41 рандомизированное контролируемое исследование (РКИ), что позволило составить представление о профиле безопасности и эффективности различных классов ЛАГ-специфических препаратов. В соответствии с дизайном исследования в 21 РКИ эффективность и безопасность монотерапии ЛАГ-специфическими препаратами сравнивалась с плацебо, в 18 РКИ проводилось сравнение монотерапии и/или последовательной комбинированной терапии с плацебо, и в 2 РКИ оценивались преимущества стартовой комбинированной терапии против монотерапии [6]. По состоянию на 2020 г. мировому медицинскому сообществу доступно минимум 12 специфических препаратов (16 лекарственных форм), доказавших благоприятные профили эффективности и безопасности в лечении, главным образом, больных с ЛАГ [7,8].

Возможность применения ЛАГ-специфических препаратов в терапии больных ХТЭЛГ начали активно изучать только последние 10-15 лет. Одним из первых препаратов, который тестировался у больных ХТЭЛГ в формате РКИ стал ингаляционный аналог простациклина, препарат илопрост. В исследовании III фазы (AIR-1; n=203) эффективность этого препарата оценивалась у больных со среднетяжелой и тяжелой формой легочной гипертензии (III-IV функциональные классы [ФК] по NYHA), среди которых 41% имел IV ФК NYHA. Показано, что ингаляционный илопрост

позитивно влиял на комбинированную конечную точку, в качестве которой выбрано увеличение дистанции в тесте с шестиминутной ходьбой (ТШХ) на 10% и улучшение ФК легочной гипертензии при отсутствии событий клинического ухудшения или смерти в сравнении с плацебо (p=0,007). Важно отметить, что помимо больных с ЛАГ 57 (из 203 общей популяции) пациентов в этом исследовании имели неоперабельную форму ХТЭЛГ [9]. Знаковым событием для специалистов, занимающихся лечением пациентов с ХТЭЛГ, стала публикация результатов РКИ CHEST-1, в котором оценивались профили эффективности и безопасности нового лекарственного препарата риоцигуата – стимулятора растворимой гуанилатциклазы – в терапии тех категорий больных с ХТЭЛГ (n=261), кому показано медикаментозное лечение, т.е. пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ, а также пациентов с рецидивирующей или персистирующей ХТЭЛГ после тромбэндартерэктомии из легочной артерии. Через 16 нед терапии продемонстрировано увеличение дистанции в ТШХ на 46 м (95% доверительный интервал [ДИ] 25-67, p<0,001) как первичной конечной точки исследования, а также снижение легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) (p=0,001), уровня N-терминального фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP, p<0,0001) и ФК по ВОЗ (p=0,0026) [10]. Ранее уже делались попытки использовать ЛАГ-специфические препараты в лечении пациентов с ХТЭЛГ. Речь идет об исследованиях эффективности бозентана (BENEFIT trial NCT00313222) [11] и силденафила [12] у больных с неоперабельной ХТЭЛГ, в которых было показано, что физическая работоспособность пациентов по данным ТШХ, выбранного в качестве первичной конечной точки, не улучшалась. Исследование амбризентана (AMBER 1, NCT01884675) [13] у неоперабельных больных с ХТЭЛГ было закрыто по причине недостаточного набора пациентов. Спорными остаются и результаты РКИ 2 фазы MERIT-1 у больных с неоперабельной формой ХТЭЛГ, в котором около 61% пациентов, наряду с терапией мацитентаном, получали ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5 и/или простагоиды (NCT02021292) [14]. В настоящее время продолжается весьма хорошо спланированное РКИ 3 фазы, SELECT (NCT03689244), в котором оценивается эффективность селективного перорального агониста простаглицлиновых рецепторов препарата селексапа у неоперабельных больных с ХТЭЛГ и у пациентов с персистирующей/рецидивирующей ХТЭЛГ в послеоперационном периоде. Результаты этого исследования, в которое планируется включить 236 пациентов, ожидаются в 2021-2024 гг. [15,16]. Несмотря на многочисленные исследования, на сегодняшний день в мировой практике существует только один таблетированный препарат, который под-

твердил благоприятные профили эффективности и безопасности в формате РКИ у пациентов с неоперабельной или персистирующей/рецидивирующей ХТЭЛГ после тромбэндартерэктомии из легочной артерии и который рекомендован в настоящее время для терапии таких пациентов согласно европейским рекомендациям 2015 г. (ESC/ERS 2015), и этот препарат – риоцигуат [7,17].

### Стимуляторы растворимой гуанилатциклазы

Риоцигуат является стимулятором растворимой гуанилатциклазы (рГЦ), участвующей в процессах вазодилатации опосредованно через увеличение синтеза циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ). Внутриклеточный цГМФ играет важную роль в регуляции тонуса сосудов, пролиферации гладкомышечных клеток сосудистой стенки, развитии фиброза и воспаления. Дисфункция эндотелия с нарушением синтеза оксида азота (NO) и недостаточной стимуляцией метаболического пути NO-рГЦ-цГМФ рассматривается в качестве ключевого звена формирования легочной гипертензии. Лекарственный препарат риоцигуат имеет двойной механизм действия. Он сенсibiliзирует рГЦ к эндогенному оксиду азота путем стабилизации связи NO-рГЦ. Кроме того, молекула риоцигуата напрямую стимулирует рГЦ через другой участок связи, независимо от оксида азота. Риоцигуат восстанавливает метаболический путь NO-рГЦ-цГМФ и вызывает увеличение продукции цГМФ, который и является мишенью патогенетической терапии у пациентов с ЛАГ и ХТЭЛГ [18,19].

Особенности молекулярного механизма действия риоцигуата можно считать уникальными, поскольку он изящно «обходит» препятствия, связанные с формированием васкулопатии, столь характерной как для ЛАГ, так и для ХТЭЛГ, за счет возможности прямой и NO-независимой стимуляции рГЦ. Это становится очевидным, если обратить внимание на то, что ЛГ характеризуется целым комплексом метаболических нарушений, приводящим к инактивации пути NO-рГЦ-цГМФ: снижение экспрессии эндотелиальной NO-синтазы в сосудах легких, уменьшение количества субстрата для синтеза оксида азота – L-аргинина, наряду с увеличением ассиметричного диметиларгинина (АДМА), блокирующего ферментативную активность NO-синтазы. Кроме того, под влиянием активных форм кислорода, продукция которых увеличивается при формировании легочной гипертензии, происходит не только повреждение эндотелиальных клеток, но и дополнительно инактивируется супероксид анионом и так небольшое количество оксида азота. Нарушается процесс связывания оксида азота с рГЦ за счет нарушения окислительно-восстановительного потенциала протетической части гема растворимой гуанилатциклазы. Прямая

стимуляция рГЦ, приводящая к синтезу цГМФ, в таких условиях оказывается чрезвычайно выгодным свойством препарата [18-22].

После публикации данных РКИ риоцигуата CHEST-1 вышло множество работ, где данный препарат изучался в лечении больных с ХТЭЛГ на примере небольших проспективных исследований, а также ретроспективных и *post hoc* анализов. За последние несколько лет появился ряд статей, которые, по мнению авторов настоящего обзора, вызывают особый интерес [10,23-28].

### Post-hoc анализ гемодинамики в CHEST-1

Несмотря на то, что в исследовании CHEST-1 изучалось большое число гемодинамических параметров, ряд из которых стали даже частью иерархического метода тестирования, примененного в данном исследовании, полученные результаты, строго говоря, справедливы для общей исследуемой популяции, которая включала больных с различными формами ХТЭЛГ. В 2017 г. проведен и опубликован *post hoc* анализ исследования CHEST-1, в котором представлена детальная информация относительно изменений параметров гемодинамики у пациентов с ХТЭЛГ двух подгрупп: подгруппы «неоперабельная ХТЭЛГ» и подгруппы «персистирующая/рецидивирующая легочная гипертензия после тромбэндартерэктомии из легочной артерии». В исходной публикации результатов CHEST-1 вниманию читателей предлагалось меньше гемодинамических характеристик, чем в *post hoc* анализе. Также проведена детальная оценка вышеупомянутых подгрупп относительно спектра гемодинамических величин, чего не было сделано в исходной работе. Сразу необходимо отметить, что у пациентов подгруппы «неоперабельной ХТЭЛГ» начальные гемодинамические данные свидетельствовали о несколько более «тяжелом» состоянии этих пациентов в сравнении с больными подгруппы «персистирующая/рецидивирующая легочная гипертензия». В общей популяции пациентов CHEST-1 применение риоцигуата привело к статистически значимому изменению целого ряда гемодинамических показателей: среднего ДЛА, диастолического градиента давления в легочной артерии, ЛСС, сердечного индекса, системного сосудистого сопротивления, среднего артериального давления; значения *p*-value для перечисленных параметров через 16 нед лечения оказались  $<0,0001$ . Также в общей популяции отмечалось значимое снижение сатурации смешанной венозной крови  $SvO_2$  ( $p=0,001$ ) и диастолического ДЛА ( $p=0,0002$ ), через 16 нед лечения не изменились давление в правом предсердии и давление заклинивания легочной артерии. Улучшение гемодинамических показателей в отдельных подгруппах во многом соответствовали изменениям, наблюдаемым в общей популяции. Наи-

более значимые различия в подгруппах были выявлены по таким гемодинамическим критериям, как ЛСС, системное сосудистое сопротивление и сердечный индекс, со значениями  $p$  для взаимодействия 0,0089; 0,0080 и 0,0408, соответственно. Группа «неоперабельной ХТЭЛГ» в плане положительной динамики по целому ряду гемодинамических показателей (ЛСС, сердечный выброс) превосходила группу «персистирующей/рецидивирующей легочной гипертензии». Однако, если в подгруппах проанализировать изменение гемодинамики только тех пациентов, которые получали риоцигуат, то выявленные различия исчезали. Например, сердечный выброс в подгруппе с неоперабельной ХТЭЛГ увеличился на 21% против 18% в группе прооперированных больных, среднее ДЛА снизилось на 9% против 12% в указанных подгруппах, соответственно. Отмечено снижение диастолического градиента давления в легочной артерии: -19% против -21% для сравнимых групп, соответственно. В общей популяции пациентов установлена корреляция между дистанцией в ТШХ и ЛСС ( $r=-0,29$ ; 95%ДИ -0,41--0,17;  $p<0,0001$ ), а также между дистанцией в ТШХ и величиной сердечного индекса ( $r=0,23$ ; 95%ДИ 0,1-0,35;  $p=0,0004$ ). Таким образом, *post hoc* анализ продемонстрировал влияние риоцигуата на широкий спектр гемодинамических параметров, гораздо больший, чем в публикации исследования CHEST-1, а также позволил сравнить гемодинамические эффекты препарата между различными группами ХТЭЛГ [10,23].

В настоящее время риоцигуат является единственным официально зарегистрированным в Российской Федерации пероральным препаратом, в показаниях которого указана возможность лекарственной терапии пациентов с неоперабельной формой ХТЭЛГ, а также пациентов с персистирующей или рецидивирующей ХТЭЛГ после оперативного лечения [10,17,18].

### **Применение риоцигуата в реальной клинической практике у пациентов с ХТЭЛГ**

Известно, что эффекты, которые демонстрирует препарат в РКИ, не всегда согласуются с данными реальной клинической практики, поскольку условия РКИ близки к идеальным с точки зрения оказания медицинской помощи пациентам, приверженности к терапии и ряда других показателей. Несмотря на то, что данные наблюдательных исследований не могут опровергнуть результаты, полученные в РКИ, они могут предоставить новые знания, которые дополняют существующую «копилку» доказательств и полезны клиницистам в ежедневной работе. Недавно опубликовано ретроспективное исследование, в котором описаны результаты долгосрочной терапии риоцигуатом больных с неоперабельной ХТЭЛГ и резидуальной ХТЭЛГ в реальной клинической практике. Ретроспективный анализ охва-

тывал период с января 2014 г. по январь 2019 г. с включением соответствующих пациентов. Диагностика и оценка операбельности проводилась мультидисциплинарной командой экспертов с использованием эхокардиографических данных, результатов вентилляционно-перфузионной сцинтиграфии, КТ-ангиопульмонографии, катетеризации правых отделов сердца и кардиопульмонального нагрузочного тестирования. Верификация диагноза ХТЭЛГ проводилась после не менее 3 мес оптимальной антикоагулянтной терапии с применением как минимум 2 методов визуализации. Все пациенты начинали терапию риоцигуатом, в ряде случаев допускалась эскалация терапии и транслюминальная баллонная ангиопластика легочной артерии (БАП ЛА). В анализ включены 36 пациентов, 92% которых признаны неоперабельными, 89% имели в анамнезе перенесенный эпизод острой тромбоэмболии легочной артерии, 54% на момент постановки диагноза находились в III-IV ФК по ВОЗ. В конце наблюдения 27 пациентов (75%) получали комбинированную ЛАГ-специфическую терапию, и 12 пациентам проведена БАП ЛА. Средняя продолжительность лечения риоцигуатом (в любой дозировке) составила  $2,3\pm 1,2$  года, при этом 83% пациентов получали риоцигуат в максимально разрешенной дозе – 2,5 мг 3 р/сут. Клинические ухудшения во время наблюдения отмечались у 7 (19%) пациентов. Через 4 года исследования общая выживаемость составила 80%. При этом выживаемость без клинического ухудшения через 4 года исследования достигала 63%. У пациентов отмечалось значимое и стойкое улучшение переносимости физических нагрузок: прирост дистанции в ТШХ через год терапии составил в среднем  $+55\pm 72$  м,  $p=0,0003$ ; через два года  $+60\pm 65$  м,  $p=0,0002$ ; через три года  $+89\pm 61$  м,  $p=0,001$ . Уже через 1 год медиана концентрации NT-proBNP снизилась в исследуемой выборке на 67 пг/мл ( $p=0,04$ ), что может свидетельствовать об уменьшении нагрузки на правые отделы сердца. Во время наблюдения за пациентами большинство больных находились в I-II ФК (ВОЗ). Зафиксированные нежелательные явления (НЯ), в том числе, и серьезные, соответствовали известному профилю безопасности. Более того, в когорте пациентов данного исследования отсутствовали такие серьезные НЯ, как кровохарканье или легочные кровотечения. Резюмируя результаты данной работы, следует отметить, что в реальных клинических условиях подтверждены благоприятные эффекты длительного лечения риоцигуатом пациентов с ХТЭЛГ [24].

В другом исследовании, также анализирующем данные реальной клинической практики, изучалось влияние риоцигуата на легочную гемодинамику у азиатской когорты пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ. С января 2010 г. по ноябрь 2018 г. проанализированы

результаты катетеризации правых камер сердца пациентов с ХТЭЛГ, получавших риоцигуат. В ретроспективном анализе использовались данные лаборатории по катетеризации сердца и данные пациентов Национальной университетской клинической больницы Тайваня. Включались те больные, у которых собраны данные катетеризации до и после терапии риоцигуатом, и которые принимали препарат не менее 16 нед (включая не менее 8 нед терапии максимальной дозировкой 2,5 мг 3 р/сут до последующей катетеризации правых отделов сердца). Из исследования исключались пациенты, которым проводилась БАП ЛА до измерения параметров гемодинамики после лечения риоцигуатом. Всего набрано 11 больных. Медиана времени от назначения риоцигуата до финальной катетеризации правых камер сердца составила 12 мес (размах 4-17). Около 55% больных имели в анамнезе эпизод венозной тромбоэмболии, у большинства обследованных выявлены обструкции на уровне сегментарных артерий, что соответствует III-IV уровню по классификации UCSD. На фоне приема риоцигуата отмечено значительное улучшение основных гемодинамических показателей, таких как среднее ДЛА ( $-4 \pm 5$  мм рт.ст.,  $p=0,045$ ) и ЛСС (среднее изменение  $268 \pm 222$  мм рт.ст.,  $p=0,007$ ). Наблюдалась тенденция к увеличению сердечного выброса ( $0,6 \pm 0,9$  л/мин,  $p=0,052$ ). Существенно улучшились показатели функционального состояния пациентов (ФК по ВОЗ,  $p=0,004$ ), а также произошло снижение уровня NT-proBNP на 177 пг/мл ( $-6,1-3450$ ;  $p=0,021$ ). У азиатской популяции пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ также отмечена хорошая переносимость риоцигуата. За период наблюдения не зарегистрировано незапланированных госпитализаций и летальных исходов. Несмотря на различные сроки наблюдения, снижение среднего ДЛА и ЛСС, а также увеличение сердечного выброса в данном исследовании его результаты были сопоставимы с результатами исследования CHEST-1 [10,25]. На сегодняшний день опубликовано небольшое количество исследований, где сообщается об изменении гемодинамических показателей на фоне длительной терапии риоцигуатом. Таким образом, представленная работа дополняет наши знания о гемодинамических изменениях при приеме риоцигуата, а также дает представление о влиянии расовых особенностей на эффективность терапии неоперабельной ХТЭЛГ [25].

### **Влияние риоцигуата на обратное ремоделирование правых камер сердца**

На сегодняшний день удастся найти крайне мало информации, позволяющей судить о влиянии применения риоцигуата на структурно-функциональные показатели правых камер сердца. В регистрационных исследованиях риоцигуата данные показатели не оце-

нивались в качестве конечных точек. Протоколы испытаний III фаз не предусматривали использование эхокардиографии с целью оценки размеров правых отделов сердца, причем, это справедливо как для программы CHEST, так и для PATENT. В 2018 г. был опубликован ретроспективный анализ RIVER, целью которого было провести эхокардиографическую оценку размеров и функции правых камер сердца во время длительного применения риоцигуата у пациентов с ЛАГ и ХТЭЛГ, принимавших участие в проспективных рандомизированных двойных-слепых многоцентровых плацебоконтролируемых исследованиях риоцигуата в параллельных группах PATENT-1, PATENT plus, CHEST-1, исследовании II фазы, EAS и соответствующих пролонгированных наблюдениях. Эхокардиографическую оценку основных параметров выполняли исходно и через 3, 6, и 12 мес (Дрезден, Ганновер, Гейдельберг, Гиссен, Регенсбург). Все пациенты с ЛАГ и ХТЭЛГ, рандомизированные в одном из исследований и принявшие хотя бы одну дозу риоцигуата, включались в исследование RIVER при наличии исходных эхокардиографических данных и хотя бы одного обследования в течение курса лечения. Изучалось множество эхокардиографических параметров, но в качестве первичной конечной точки выбрано изменение площади правого предсердия через 12 мес лечения по сравнению с исходным значением. Клинически значимое улучшение размеров правых отделов сердца определяли как уменьшение площади правого предсердия или правого желудочка на 15% и более. Результаты вышеупомянутых исследований риоцигуата объединяли с полученными эхокардиографическими данными с целью получения комплексной клинической характеристики изучаемой когорты. Всего в исследовании RIVER ретроспективно проанализированы данные ультразвуковой диагностики 71 пациента. Около 55% ( $n=39$ ) больных имели ХТЭЛГ, остальные – ЛАГ. Большинство пациентов (73%) не получали ранее ЛАГ-специфических препаратов. Во всех временных точках через 3, 6 и 12 мес исследования для смешанной когорты пациентов ЛАГ и ХТЭЛГ продемонстрировано статистически значимое изменение размеров правых камер сердца (площади правого желудочка и правого предсердия). Через 12 нед почти у половины больных (46,9%, 23 из 49) с доступными эхокардиографическими данными выявлено уменьшение площади правого предсердия  $\geq 15\%$ . У половины пациентов площадь правого предсердия была меньше 18 см<sup>2</sup> уже через 3 мес наблюдения, что, как известно, ассоциировано с благоприятным прогнозом. Для функциональных показателей также отмечено улучшение через год терапии: систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана TAPSE ( $2,95 \pm 4,78$  мм, 95%ДИ 1,52-4,39;  $p < 0,001$ ;  $n=45$ ), фракционное изменение

площади правого желудочка ( $8,12 \pm 8,87$  мм, 95%ДИ 4,61-11,62;  $p < 0,001$ ;  $n=27$ ). Кроме того, выявлено снижение скорости трикуспидальной регургитации ( $p=0,005$ ), индекса эксцентричности левого желудочка ( $p < 0,001$ ) и диаметра легочной артерии ( $p=0,014$ ). Прирост дистанции в ТШХ через год лечения составил 59,6 м ( $p < 0,001$ ). Независимо от того, что в исследование RIVER включались не только пациенты с ХТЭЛГ, но и с ЛАГ общая тенденция, которая наблюдается в отношении изменения структуры и функции правых отделов сердца, была идентична [26].

По изменению структуры и функции сердца проведено пусть и менее масштабное по сравнению с RIVER, но не менее интересное проспективное клиническое исследование А. Ahmadi с соавт. [27], в котором изучалось влияние терапии риоцигуатом на ремоделирование правого желудочка у пациентов с ХТЭЛГ. Эффекты терапии риоцигуатом пациентов с ХТЭЛГ с точки зрения изменений метаболизма миокарда, перфузии и некоторых других параметров остаются малоизученными. Для выявления ассоциации терапии риоцигуатом с улучшениями состояния правого желудочка (обратное ремоделирование) с точки зрения функции, фиброзных изменений, метаболизма и перфузии миокарда использовали инструментальные методы диагностики (магнитно-резонансной томографии [МРТ] сердца с контрастным усилением и позитронно-эмиссионной томографии [ПЭТ] с  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкозой и  $^{13}\text{N}$ -аммонием) до инициации лечения риоцигуатом и через 6 мес после. Проспективно изучены всего 6 пациентов с неоперабельной формой ХТЭЛГ или персистирующей/рецидивирующей ХТЭЛГ после тромбэндартерэктомии из легочной артерии, которые находились в Клинике легочной гипертензии УОНИ (Университет института сердца Оттавы, Канада) с июня 2014 г. по июль 2015 г. Согласно базовым демографическим характеристикам 67% больных имели III ФК NYHA, 83% – неоперабельную ХТЭЛГ. Все (кроме одного) пациенты ранее не получали риоцигуат. В данном исследовании терапия риоцигуатом сопровождалась увеличением индекса ударного объема правого желудочка, а также наблюдалась тенденция к улучшению сократительной способности правого желудочка (фракция выброса). По данным ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкозой и  $^{13}\text{N}$ -аммония не выявлено статистически значимых изменений метаболизма миокарда или перфузии миокарда при исследовании пациентов исходно и через 6 мес приема препарата. Однако следует отметить, что соотношение метаболизма глюкозы в миокарде к перфузии пусть незначительно, но снизилось. По данным МРТ через 6 мес лечения улучшилось функциональное состояние правого желудочка, а именно, увеличился индексированный к площади поверхности тела ударный объем правого

желудочка. Кроме того, выявлена тенденция к снижению площади отсроченного контрастирования миокарда на фоне терапии риоцигуатом. Ранее показано, что величина площади отсроченного контрастирования коррелирует с тяжестью легочной гипертензии и степенью дисфункции правого желудочка, а также с риском развития неблагоприятного исхода. Применение сложного комбинированного метода визуализации МРТ+ПЭТ распространено в диагностике пациентов с онкологическими заболеваниями. Канадские исследователи впервые попытались применить столь сложные визуализирующие методы для оценки эффективности риоцигуата у пациентов с ХТЭЛГ, чтобы доказать возможность обратного ремоделирования правого желудочка на фоне проводимой терапии. Авторы предположили, что соотношение показателей метаболизма и перфузии миокарда по данным ПЭТ, вероятно, может служить маркером адаптации к ухудшающейся по мере прогрессирования заболевания функции правого желудочка [27].

### **Профиль безопасности риоцигуата при длительном приеме**

В пострегистрационном международном многоцентровом проспективном наблюдательном исследовании EXPERT (NCT02092818) оценивалась безопасность длительной терапии риоцигуатом в реальных клинических условиях. В регистр EXPERT включали пациентов, которые начали лечение риоцигуатом или которые уже получают лечение данным препаратом. В настоящее время доступны финальные данные этого исследования для ХТЭЛГ. В данный анализ вошло всего 956 больных, 56% которых получали риоцигуат  $\geq 3$  мес до начала исследования. 45% ( $n=433$ ) пациентов имели неоперабельную форму ХТЭЛГ, 22% ( $n=207$ ) – персистирующую/рецидивирующую легочную гипертензию после тромбэндартерэктомии. Монотерапию риоцигуатом получали 76% пациентов, 24% – комбинированную терапию (в основном риоцигуат+антагонист эндотелиновых рецепторов – 20%). НЯ отмечены у 619 испытуемых с ХТЭЛГ (65%), серьезные НЯ – у 369 (39%) больных. Симптомная системная гипотензия наблюдалась у 4% ( $n=37$ ) пациентов, в то время как кровохаркание – у 3% ( $n=26$ ). Пациенты когорт «вновь назначенная терапия» и «предварительное лечение риоцигуатом» характеризовались схожей частотой возникновения НЯ, в т.ч. и серьезных. В финальном анализе данных новых НЯ не выявлено, а НЯ, представляющие особый интерес (гипотензия, кровохарканье), по-прежнему отмечались нечасто. У больных, которые начали терапию риоцигуатом в течение менее 3 мес до включения в регистр, НЯ, связанные с приемом исследуемого препарата, регистрировались чаще, чем у пациентов, которые получали лечение

риоцигуатом  $\geq 3$  мес до включения в регистр. В целом зафиксированные НЯ, в том числе и серьезные, соответствовали известному профилю безопасности риоцигуата [28].

## Закключение

С момента публикации CHEST-1 в 2013 г. вышло большое число исследований, в которых эффективность терапии риоцигуатом оценивается у больных, страдающих разными формами ХТЭЛГ. В данном обзоре авторы остановились лишь на отдельных исследованиях по состоянию на апрель 2020 г., описание результатов

которых нечасто встречаются в русскоязычной специальной литературе. Медикаментозная терапия ХТЭЛГ является весьма интересным и перспективным направлением научных изысканий, а возможность ее комбинирования с баллонной ангиопластикой легочной артерии у ряда пациентов, надеемся, откроет новые горизонты в будущем.

**Конфликт интересов.** Публикация статьи поддержана компанией АО «БАЙЕР».

**Disclosures.** The publication of the article is supported by Bayer, JSC.

## References / Литература

1. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension The Eurasian Association of Cardiology [cited by April 10, 2020]. Available from: [http://cardio-eur.asia/media/files/clinical\\_recommendations/Klinicheskiye\\_rekomendatsii\\_Yevraziyskoy\\_assotsiatsii\\_kardiologov\\_po\\_diagnostike\\_i\\_lecheniyu\\_legochnoy\\_gipertenzii\\_2019.pdf](http://cardio-eur.asia/media/files/clinical_recommendations/Klinicheskiye_rekomendatsii_Yevraziyskoy_assotsiatsii_kardiologov_po_diagnostike_i_lecheniyu_legochnoy_gipertenzii_2019.pdf) (In Russ.) [Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии Евразийская ассоциация кардиологов [цитировано 10.04.2020]. Доступно на: [http://cardio-eur.asia/media/files/clinical\\_recommendations/Klinicheskiye\\_rekomendatsii\\_Yevraziyskoy\\_assotsiatsii\\_kardiologov\\_po\\_diagnostike\\_i\\_lecheniyu\\_legochnoy\\_gipertenzii\\_2019.pdf](http://cardio-eur.asia/media/files/clinical_recommendations/Klinicheskiye_rekomendatsii_Yevraziyskoy_assotsiatsii_kardiologov_po_diagnostike_i_lecheniyu_legochnoy_gipertenzii_2019.pdf)].
2. Simonneau G., Montani D., Celermajer D.S., et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2019;53:pil1801913 DOI:10.1183/13993003.01913-2018.
3. Hoepfer M.M., Humbert M. The new haemodynamic definition of pulmonary hypertension: evidence prevails, finally! *Eur Respir J.* 2019;53:1900038. DOI:10.1183/13993003.00038-2019.
4. Gibbs J.S.R., Torbicki A. Proposed new pulmonary hypertension definition: is 4 mm(Hg) worth re-writing medical textbooks? *Eur Respir J.* 2019;53:1900197. DOI:10.1183/13993003.00197-2019.
5. Hatano S., Strasser T., eds. Primary Pulmonary Hypertension. Report on a WHO meeting Geneva, 15-17 October 1973 [cited by April 10, 2020]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/39094>.
6. Galiè N., Channick R.N., Frantz R.P., et al. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2019;53:1801889. DOI:10.1183/13993003.01889-2018.
7. Galiè N., Humbert M., Vachiery J.L., et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J.* 2016;37:67-11. DOI:10.1183/13993003.01032-2015.
8. Klinger J.R., Elliott C.G., Levine D.J., et al. Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension in Adults: Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2019;155(3):565-86. DOI:10.1016/j.chest.2018.11.030.
9. Olschewski H., Simonneau G., Galiè N., et al. Inhaled Iloprost for Severe Pulmonary Hypertension. *N Engl J Med.* 2002;347:322-9. DOI:10.1056/NEJMoa020204.
10. Ghofrani H.A., D'Armini A.M., Grimminger F., et al. Riociguat for the Treatment of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *N Engl J Med.* 2013;369:319-29. DOI:10.1056/NEJMoa1209657.
11. Jais X., D'Armini A.M., Jansa P., et al. Bosentan for Treatment of Inoperable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:2127-34. DOI:10.1016/j.jacc.2008.08.059.
12. Suntharalingam J., Treacy C.M., Doughty N.J., et al. Long-term Use of Sildenafil in Inoperable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Chest.* 2008;134:229-36. DOI:10.1378/chest.07-2681.
13. Escribano-Subias P., Bendjenana H., Curtis P.S., et al. Ambrisentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). *Pulm Circ.* 2019;9(2):2045894019846433. DOI:10.1177/2045894019846433.
14. Ghofrani H.A., Simonneau G., D'Armini A.M., et al. Macitentan for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (MERIT-1): results from the multicentre, phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Respir Med.* 2017;5:785-94. DOI:10.1016/S2213-2600(17)30305-3.
15. Delcroix M., Ghofrani H.A., Kim N.H., et al. Rationale and Design of the Selexipag in Inoperable or Persistent/Recurrent Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (SELECT) Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;199:A2001. DOI:10.1164/ajrccm-conference.2019.199.1\_MeetingAbstracts.A2001.
16. A Study to Find Out if Selexipag is Effective and Safe in Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension When the Disease is Inoperable or Persistent/Recurrent After Surgery (SELECT). *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03689244* [cited by April 10, 2020]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03689244>.
17. State register of medicines. Available from: <https://grls.rosminzdrav.ru/> (In Russ.) [Государственный реестр лекарственных средств. Доступно по ссылке: <https://grls.rosminzdrav.ru/>].
18. Instructions for medical use of the drug Alempas. Registration number: LP-002639 dated 10/10/2019 (In Russ.) [Инструкция по медицинскому применению препарата Алемпас. Регистрационный номер: ЛП-002639 от 10.10.2019].
19. Stasch J.P., Pacher P., Evgenov O.V. Soluble Guanylate Cyclase as an Emerging Therapeutic Target in Cardiopulmonary Disease. *Circulation.* 2011;123:2263-73. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.981738.
20. Schlossmann J., Schinner E. cGMP becomes a drug target. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2012;385:243-52. DOI:10.1007/s00210-012-0730-6.
21. Evgenov O.V., Pacher P., Schmidt P.M., et al. NO-independent stimulators and activators of soluble guanylate cyclase: discovery and therapeutic potential. *Nature Rev Drug Disc.* 2006;5:755-68. DOI:10.1038/nrd2038.
22. Shmalts A.A., Gorbachevsky S.V. Biochemical pathway of nitric oxide in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension and RESPITE study results. *Systemic Hypertension.* 2018;15(2):72-6 (In Russ.) [Шмальц А.А., Горбачевский С.В. Биохимический путь оксида азота в патологии легочной артериальной гипертензии и результаты исследования RESPITE. Системные Гипертензии. 2018;15(2):72-6]. DOI:10.26442/2075-082X\_2018.2.72-76
23. Kim N.H., D'Armini A.M., Grimminger F., et al. Haemodynamic effects of riociguat in inoperable/recurrent chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Heart.* 2017;103:599-606. DOI:10.1136/heartjnl-2016-309621.
24. van Thor M.C.J., Ten Klooster L., Snijder R.J., 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.
25. Tsai C.H., Wu C.K., Kuo P.H., et al. Riociguat Improves Pulmonary Hemodynamics in Patients with Inoperable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Acta Cardiol Sin.* 2020;36:64-71. DOI:10.6515/ACS.202001\_36(1).20190612A.
26. Marra A., 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.
27. Ahmadi A., Thornhill R.E., Pena E., et al. Effects of Riociguat on Right Ventricular Remodelling in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Patients: A Prospective Study. *Can J Cardiol.* 2018;34(9):1137-44. DOI:10.1016/j.cjca.2018.06.007.
28. Ghofrani H.A., Gall H., Grünig E., et al. Safety of Riociguat for the Treatment of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Final Data Cut from the EXPERT Registry. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;199:A6067. DOI:10.1164/ajrccm-conference.2019.199.1\_MeetingAbstracts.A6067

### About the Authors:

**Maria A. Simakova** – MD, PhD, Senior Researcher, Research Department of Noncoronary Heart Disease, Almazov National Medical Research Centre

**Olga M. Moiseeva** – MD, PhD, Professor, Head of Research Department of Noncoronary Heart Disease, Almazov National Medical Research Centre

### Сведения об авторах:

**Симакова Мария Александровна** – к.м.н., с.н.с., научно-исследовательский отдел некоронарогенных заболеваний сердца, НМИЦ им. В.А. Алмазова

**Моисеева Ольга Михайловна** – д.м.н., зав. научно-исследовательский отдел некоронарогенных заболеваний сердца, НМИЦ имени В.А. Алмазова