

Таран И.Н., Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н., Чазова И.Е.

ИННОВАЦИЯ В МЕДИКАМЕНТОЗНОМ ЛЕЧЕНИИ ЛЁГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ: СТИМУЛЯТОР РАСТВОРИМОЙ ГУАНИЛАТЦИКЛАЗЫ – РИОЦИГУАТ

ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» МЗ РФ,
НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова,
г. Москва, Россия

Taran I.N., Martynyuk T.V., Nakonechnikov S.N., Chazova I.Ye.

INNOVATION IN PHARMACEUTICAL TREATMENT OF PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION: STIMULATOR OF SOLUBLE GUANYLATE CYCLASE – RIOCIQUAT

Russian Cardiology Research and Production Complex,
Scientific research institute of clinical cardiology of A. L. Myasnikov,
Moscow, Russia

АННОТАЦИЯ

Лёгочная артериальная гипертензия (ЛАГ) является редким заболеванием, чаще всего диагностируемым на поздней стадии с низким функциональным классом лёгочной гипертензии III или IV (ВОЗ), и приводящим к тяжелой правожелудочковой недостаточности с последующим летальным исходом.

Современные исследования направлены на изучение фундаментальных терапевтических мишеней и на создание новых лекарственных препаратов, воздействующих на ранее установленные мишени. Нарушение продукции оксида азота играет важную роль в патогенезе ЛАГ, что обусловлено мощным вазодилатирующим действием, цитопротективным, антипролиферативным, противовоспалительным и антиагрегационным эффектами. Риоцигуат – первый представитель нового класса лекарственных препаратов-стимуляторов растворимой гуанилатциклазы (рГЦ). Риоцигуат доказал эффективность во II фазе клинических исследований. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании III фазы PATENT-1 (Pulmonary Arterial Hypertension soluble Guanylatecyclase-Stimulator Trial) 443 больных с симптомами ЛАГ были рандомизированы для получения плацебо, риоцигуата в разовой дозе до 2,5 мг (с титрованием дозы в зависимости от переносимости до 2,5 мг 3 раза в день) или в дозе до 1,5 мг (с титрованием дозы в зависимости от переносимости до 1,5 мг 3 раза в день). В исследование включались больные, ранее не получавшие ЛАГ-специфическую терапию или уже принимавшие антагонисты рецепторов эндотелина или простагоиды (кроме парентеральных). К 12-й неделе лечения риоцигуатом дистанция теста 6-минутной ходьбы увеличилась в среднем на 30 м в группе больных, получавших максимальную разовую дозу 2,5 мг, и уменьшилась в среднем на 6 м в группе плацебо (разница между группами – 36 м, 95% доверительный интервал – 20–52 м; $p < 0,001$). Риоцигуат улучшал Д6МХ как у пациентов, ранее не получавших ЛАГ-специфическую терапию (+38 м), так и у принимавших антагонисты рецепторов эндотелина или простагоиды (+36 м). В группах ри-

ABSTRACT

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a rare disease, diagnosed at a late stage with low functional class III or IV (WHO). PAH leads to severe right heart failure and ultimately, death.

The modern researches aim at exploring the potential therapeutic targets, as at developing new drugs that can affect the previously set target. Impaired NO production plays an important role in PAH pathogenesis; this is determined by the powerful vasodilatory action, as well as anti-inflammatory, anti-proliferative, and antiaggregatory effects.

Riociguat is the first in a new class of soluble guanylatecyclase stimulators to have proved efficacy in phase II of clinical trials. In the randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study PATENT-1 (Pulmonary Arterial Hypertension soluble Guanylatecyclase-Stimulator Trial) study, 443 patients with PAH symptoms were randomized to receive placebo or riociguat in a single dose of 2,5 mg (with a dose titration based on tolerability to 2,5 mg TID a day) or a dose of 1,5 mg (with a dose titration according to portability to 1,5 mg TID three times a day). The study included naïve patients treated with endothelin receptor antagonists or prostanoids (except for parenteral ones). To 12wk of riociguat treatment the mean distance in 6-MWT increased by an average of 30 m in the group treated with the maximum single dose of 2,5 mg TID, or decreased by an average of 6m in the placebo group (difference between groups, 36 m, 95% confidence interval 20–52 m, $p < 0,001$). Riociguat improved 6-MWT in patients not previously treated with PAH-specific therapy (38 m), and in patients, taking endothelin receptor antagonists or prostanoids (36 m). In riociguat groups compared with placebo a decrease in PVR and PAPm ($p < 0,01$) was noted, as well as an increase in cardiac index ($p < 0,0001$), a reduction in NT-proBNP ($p < 0,0001$), FC ($p = 0,003$) and in the Borg index ($p = 0,002$), the time of development of clinical deterioration ($p = 0,005$) prolonged as well. Riociguat therapy was also characterized by good tolerance. Efficacy of treatment was maintained during long-term observation of PATENT-2study. The mean value of 6-MWT changed to 51 ± 74 m

оцигуата по сравнению с плацебо отмечалось уменьшение лёгочного сосудистого сопротивления и среднего давления в лёгочной артерии ($p < 0,0001$), повышение сердечного индекса ($p < 0,0001$), снижение уровня NT-proBNP ($p < 0,0001$), функционального класса ($p = 0,003$) и индекса по Боргу ($p = 0,002$), увеличивалось время до развития клинического ухудшения ($p = 0,005$). Терапия риоцигуатом характеризовалась хорошей переносимостью. Эффективность лечения сохранялась при длительном наблюдении в исследовании PATENT-2. Через год наблюдения среднее значение ДТ6МХ изменилось на 51 ± 74 м, функциональный класс по ВОЗ увеличился у 33%, наблюдалась стабилизация ФК у 61% и ухудшение у 6% пациентов по сравнению с начальной точкой исследования PATENT-1

Ключевые слова: лёгочная артериальная гипертензия, оксид азота, стимуляторы гуанилатциклазы, риоцигуат, ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа.

Сведения об авторах:

Мартынюк Тамила Витальевна	д.м.н., ведущий научный сотрудник, руководитель лаборатории лёгочной гипертензии отдела гипертензии ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ, тел.: 8-495-414-64-50
Чазова Ирина Евгеньевна	член-корр. РАН, профессор, д.м.н., директор ИКК им. А.Л. Мясникова, руководитель отдела гипертензии ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ, тел.: 8-495-414-63-05
Наконечников Сергей Николаевич	профессор, д.м.н., учёный секретарь ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» МЗ РФ, тел. 8-495-414-61-18
Автор, ответственный за связь с редакцией: Таран Ирина Николаевна	ординатор отдела гипертензии ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ, 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15 а, тел.: 8-968-654-94-06, zaviirina@mail.ru

Лёгочная артериальная гипертензия (ЛАГ) является редким заболеванием, чаще всего диагностируемым на поздней стадии с низким функциональным классом лёгочной гипертензии III или IV (ВОЗ), и приводящим к тяжелой правожелудочковой недостаточности с последующим летальным исходом. Диагноз ЛАГ устанавливается при уровне среднего давления в лёгочной артерии (ДЛАСр.) > 25 мм рт. ст. в покое по данным катетеризации правых отделов сердца, давлении заклинивания в лёгочной артерии (ДЗЛА) ≤ 15 мм рт. ст, лёгочного сосудистого сопротивления > 3 ед. по Вуду, при исключении других причин прекапиллярной лёгочной гипертензии, связанных с патологией лёгких, хронической тромбоэмболической ЛГ (ХТЭЛГ) и других редких патологий [1].

Распространенность ЛАГ в Европе варьирует от 15 до 50 больных на 1 млн. во взрослой популяции, при этом минимальный уровень распространенности идиопатической лёгочной гипертензии (ИЛГ) составляет 5,9 случая на 1 млн. населения. Редкость патологии, маловыраженная клиническая симптоматика и сложности диагностики могут затруднять оценку истинной распространенности ЛАГ [2].

Патофизиологические характеристики ЛАГ включают в себя дисфункцию эндотелия, пролиферацию эндотелиальных и гладкомышечных клеток, вазоконстрикцию мелких лёгочных артерий и артериол, тромбоз *in situ*, что в совокупности приводит к повышению лёгочного сосудистого сопротивления (ЛСС) и развитию дисфункции правого желудочка, которая является наиболее частой причиной фатальных исходов [1, 3].

Эволюция медикаментозной терапии ЛАГ связана с новыми патогенетическими представлениями. Интенсивные исследо-

one year after observation, functional class (WHO) was increased in 33% , the stabilization of functional class was observed in 61 % patients and deterioration in 6 % patients, compared with baseline of PATENT-1.

Key words: pulmonary arterial hypertension, nitric oxide, guanylatecyclase stimulators, riociguat, phosphodiesterase type 5 inhibitors.

вания в области ЛАГ, проведённые за последнюю четверть века, позволили улучшить возможности лечения и контролировать течение этого прогрессирующего необратимого заболевания с помощью простаноидов, антагонистов рецепторов эндотелина (АРЭ), ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа (ИФДЭ-5) – ЛАГ-специфической терапии.

Основными терапевтическими мишенями при ЛАГ являются дефицит оксида азота (NO) и простаглицлина, а также повышенная продукция эндотелина-1 [3]. Нарушение продукции NO играет важную роль в патогенезе ЛАГ. Известно, что эндогенный NO образуется из L-аргинина при помощи кальций-зависимой NO-синтазы.

Таким образом, для лечения ЛАГ возможно использование субстрата для синтеза NO – L-аргинина, применение ингаляционного NO, ИФДЭ-5, генотерапии и др. [3]. NO регулирует вазодилатацию лёгочных сосудов, активируя гуанилатциклазу в гладкомышечных клетках резистивных сосудов (артерии, артериолы), повышая уровень цГМФ, который запускает каскад реакций, в конечном счёте приводящих к снижению тонуса гладкой мускулатуры сосудов. Не менее важным свойством NO является его антиагрегационное и цитопротективное действие. При ЛАГ обнаруживается сниженный уровень цГМФ в лёгочных сосудах за счёт снижения активации растворимой гуанилатциклазы – димерного, гем-содержащего, чувствительного к окислительно-восстановительным реакциям фермента, которой катализирует синтез вторичного мессенджера NO – циклического гуаноиномонофосфата (цГМФ). цГМФ обладает рядом биологических эффектов, а именно вазорелаксацией и ингибированием фиброза, проли-

феративных процессов гладко-мышечной стенки, апоптоза, процесса воспаления и агрегации тромбоцитов [3].

До недавних пор единственной терапевтической стратегией воздействия на цепочку NO–pГЦ–цГМФ и замедления деградации цГМФ являлось использование ингибиторов фосфодиэстеразы типа 5 (ИФДЭ-5), таких как силденафил. Клинические успехи, ассоциированные с применением ИФДЭ-5, привели к возникновению интереса тестирования новых агентов, модулирующих связь NO, которые могут также успешно использоваться в клинической практике. В связи с явным ухудшением продукции цГМФ в лёгочных сосудах у пациентов с ЛГ в 60% случаях наблюдается недостижение желаемого ответа на терапию силденафилом [4,5].

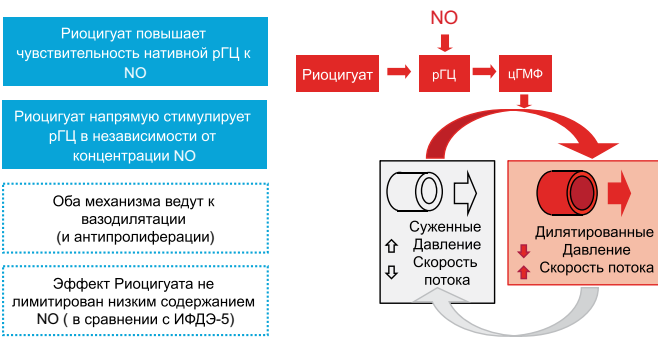
Таким образом, возможность воздействия на растворимую гуанилатциклазу путём её стимуляции с последующим усилением эффекта вазодилатации, а также антипролиферативного и антифиброзирующего эффекта, является весьма привлекательным. Данный факт является предпосылкой для тщательного исследования её механизма действия.

Регуляция экспрессии и активации растворимой гуанилатциклазы направлена на компенсацию сниженной биодоступности NO [6]. Было создано два разных класса агонистов/стимуляторов гуанилатциклазы. Первый из них представлен стимуляторами гуанилатциклазы или гем-зависимыми активаторами (BAY 41-2272, BAY 41-8543, BAY 63-2521, риоцигуат), которые стимулируют нативный комплекс Fe2+-гуанилатциклазы в синергизме с NO [7]. Второй класс – это активаторы гуанилатциклазы или гем-независимые активаторы (BAY 58-2667, цинацигуат; HMR-1766, атацигуат). Они активируют Fe3+ или гем-свободную форму фермента, что обеспечивает дополнительный по отношению к NO эффект [6, 7, 8]. Каждый из указанных классов лекарственных препаратов продемонстрировал позитивные эффекты на экспериментальных моделях ЛАГ. Первые стимуляторы pГЦ, такие как пиразолопиридин BAY 41-2272 и BAY 41-8543, продемонстрировали положительные эффекты на экспериментальных моделях ЛГ у крыс, но были ассоциированы с неблагоприятным свойствами фармакокинетики и метаболизма экспериментальных препаратов [8].

Риоцигуат – первый представитель нового класса лекарственных препаратов-стимуляторов pГЦ. Эффект препарата заключается в повышении биосинтеза цГМФ посредством прямой стимуляции pГЦ подобно NO и путём повышения чувствительности фермента в условиях низких концентраций эндогенного NO [6, 9]. Наличие двойного действия за счёт синергизма с эндогенным NO и NO-независимой стимуляции гуанилатциклазы является залогом более выраженного эффекта риоцигуата по сравнению с ИФДЭ-5. Известно, что эффекты ИФДЭ-5 зависят от исходной экспрессии NO, которая при ЛАГ значительно угнетена. [10]. На рисунке 1 представлен механизм действия данного препарата.

Было продемонстрировано, что прямая фармакокалогическая стимуляция pГЦ с помощью BAY 41–2272 приводит к вазодилатации лёгочных сосудов в экспериментальной модели у

Рисунок 1. Механизм действия риоцигуата



ягнят, и гемодинамические ухудшения и структурные изменения были связаны с индукцией ЛГ монооксидом азота и гипоксией у крыс и мышей [11,12].

В экспериментальном исследовании сопоставляли эффекты риоцигуата в дозе 10 мг/кг/день и силденафила 50 мг/кг/день. ЛАГ с ангиопротрофическими изменениями была спровоцирована у крыс с помощью использования комбинации антагонистов рецепторов сосудистого эндотелиального фактора роста SU5416 и гипоксии. Лечение ЛАГ начинали через 21 день в течение последующих 14 дней. Доказано, что эффекты риоцигуата и силденафила были одинаковы в отношении снижения систолического давления в правом желудочке. Однако риоцигуат был эффективнее силденафила по степени уменьшения гипертрофии правого желудочка, снижения сердечного выброса и ЛСС [12].

В многоцентровом открытом неконтролируемом исследовании II фазы риоцигуат назначался больным ЛАГ [13]. Динамика результатов теста 6-минутной ходьбы (Д6МХ) показана в таблице 1.

При назначении в течение 12 недель риоцигуат улучшал переносимость физических нагрузок, Д6МХ и гемодинамические параметры [13]. Лечение характеризовалось хорошей переносимостью при назначении препарата в дозах максимально до 2,5 мг 3 раза в сутки.

Позитивные результаты II фазы клинических исследований с риоцигуатом явились предпосылкой для изучения препарата в III фазе исследований с целью оценки клинической эффективности данного препарата при ЛАГ.

В многоцентровом двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании PATENT-1 (Pulmonary Arterial Hypertension sGC-Stimulator Trial) принимали участие 124 центра в 30 странах Европы, Южной и Северной Америки, Азии и Австралии [14]. Критериями включения в исследование PATENT были возраст больных от 18 до 80 лет, наличие ЛАГ (1-я группа по классификации ВОЗ):

- идиопатической;
- семейной;
- ассоциированной:
 - а) с врожденными пороками сердца (при условии хирургической коррекции);
 - б) с системными заболеваниями соединительной ткани;
 - в) с портальной гипертензией при циррозе печени;

Таблица 1. Риоцигуат улучшает дистанцию в тесте 6МХ у больных ЛАГ

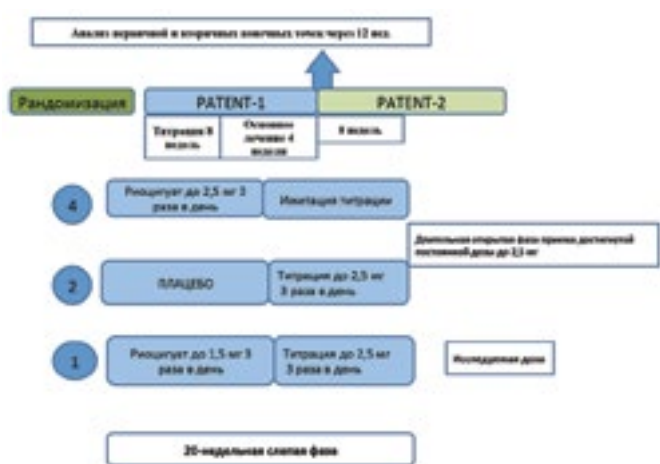
Группа больных	Исходная Д6МХ (95% ДИ), м	Прирост Д6МХ к 12-й неделе (95% ДИ), м
Больные с ЛАГ (n=31)	390,0 (330,0–441,0)	Медиана +57,0 (-25,0–117,0)***
***p<0,0001		

г) с приёмом лекарственных препаратов и токсинов.

Исходный уровень Д6МХ должен был составлять 150–450 м, ЛСС > 300 дин·с·см⁻⁵, ДЛАСр > 25 мм рт. ст. При этом одним из критериев включения в данное исследование явился факт отсутствия приёма ЛАГ-специфической терапии или её приёма на протяжении не более 3 месяцев до начала исследования (допускался приём АРЭ или простаноидов перорально, ингаляционно или подкожно). Больные, включенные в исследование, могли продолжать приём предшествующей терапии оральными антикоагулянтами, диуретиками в стабильных дозах, а также оксигенотерапию.

В исследование было включено 462 пациента с ЛАГ. Рандомизация больных осуществлялась в соответствии с дизайном, представленным на рисунке 2.

Рисунок 2. Дизайн исследования PATENT



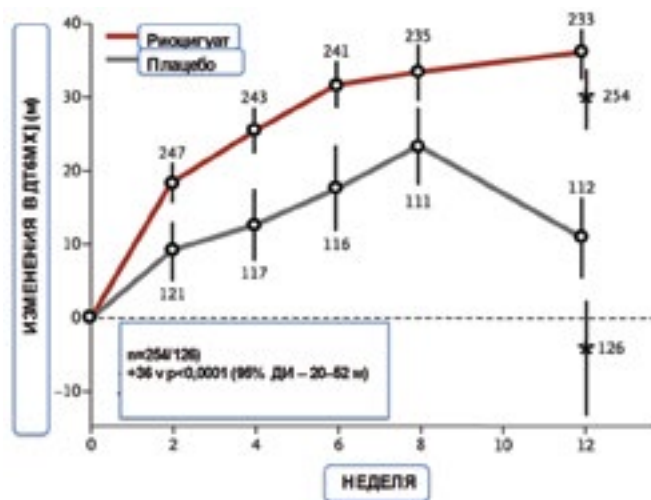
В III фазе рандомизированного плацебо-контролируемого клинического исследования PATENT-1 приняли участие 443 больных с симптомами ЛАГ. Пациенты были распределены в соотношении 2:4:1 в группу, принимающих плацебо, риоцигуат в индивидуально назначаемой дозе до 2,5 мг 3 раза в сутки, или в группу, где индивидуально назначалась доза риоцигуата 1,5 мг 3 раза в сутки, соответственно. Группа пациентов, принимавших препарат в дозе 1,5 мг, была создана в экспериментальных целях для получения информации об эффективности более низких доз риоцигуата, и данные, полученные в этой группе, не были включены в последующие анализы эффективности. Средний возраст пациентов составлял 51 год, большинство пациентов имели диагноз идиопатической лёгочной гипертензии с функциональным классом (ФК) по Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) II (42%) или III (53%). Из них 44% пациентов находились на терапии антагонистами эндотелииновых рецепторов, 6% находились на терапии простаноидами и 50% не принимали ЛАГ-специфической терапии. 38 пациентов выбыли из исследования до 12 недели ввиду различных причин. Характеристика пациентов в исследовании PATENT-1 представлена в таблице 2.

Первичной конечной точкой в исследовании PATENT-1 являлась ДТ6МХ, достигнутая к 12-й неделе лечения. Вторичными конечными точками были динамика к 12-й неделе ЛСС, ФК (ВОЗ), уровень N-терминального прогормона мозгового натриуретического пептида (NT-proBNP), индекс одышки по Боргу, изменение качества жизни (Европейский опросник

EuroQol и опросник the Living with Pulmonary Hypertension, адаптированный вариант Миннесотского опросника при сердечной недостаточности), время до развития клинического ухудшения и безопасность терапии. К 12 неделе с момента начальной точки наблюдалось увеличение ДТ6МХ в среднем на 30 м в группе пациентов, принимающих риоцигуат в дозе 2,5 мг 3 раза в сутки, при этом в группе плацебо наблюдалось снижение ДТ6МХ в среднем на 6 метров (предел среднего 36 м; 95% интервал достоверности: от 20 до 52; $p < 0,001$).

Значительные преимущества наблюдались в группе пациентов, принимающих 2,5 мг риоцигуата по сравнению с группой плацебо в отношении вторичных конечных точек, включающих динамику показателей лёгочного сосудистого сопротивления ($p < 0,001$), NT-proBNP ($p < 0,001$), функциональный класс по ВОЗ ($p = 0,003$), время до клинического ухудшения ($p = 0,005$) и балл по шкале одышки Борга ($p = 0,002$). Риоцигуат улучшал Д6МХ как у пациентов, ранее не получавших ЛАГ-специфическую терапию (+38 м), так и у принимавших АРЭ или простаноиды (+34 м). Причём у пациентов, принимавших АРЭ ($n = 113/54$), разница между группами риоцигуата и плацебо составила 24 м. Присоединение риоцигуата к простаноидам ($n = 20/7$) обеспечило прирост Д6МХ по сравнению с плацебо на 106 м (рис. 3).

Рисунок 3. Изменение ДТ6МХ к 12 неделе исследования PATENT-1



В исследовании PATENT-1 риоцигуат значительно снижал уровень NT-proBNP по сравнению с исходными данными (средняя динамика значений –432 нг/л, 95% ДИ –782 до –8). Сохранная функция правого желудочка является одной из текущих целей терапии ЛАГ. Значительное снижение NT-proBNP у пациентов с ЛАГ, получающих риоцигуат, может давать благоприятный эффект касательно состояния правого желудочка. Однако точный механизм, лежащий в положительном эффекте риоцигуата, остаётся неизвестным. Возможные механизмы могут включать в себя: снижение постнагрузки правого желудочка ввиду вазодилатации лёгочных артерий; обратное ремоделирование лёгочной сосудистой сети, опосредованное антипролиферативным и антифибротическим эффектом; или прямой эффект на правый желудочек. Эти возможности могут быть поддержаны результатами экспериментов на модели хронической перегрузки ПЖ, созданной на мышах, где лечение риоцигуатом снижало содержание колла-

Таблица 2. Характеристика пациентов в исследовании PATENT-1

Характеристики	Риоцигуат	Плацебо
Возраст, лет	51	51
Пол: женщины, %	80	78
ЛСС, дин×с×см ⁻⁵	791	834
ДЛАСр, мм рт. ст.	46,9	48,9
Д6МХ, м	361	368
I, II, III, IV ФК, %	2/43/55/<1	3/48/46/2*

Примечание: * – данные ФК у 1 пациента отсутствовали.

Таблица 3. PATENT-1: изменения гемодинамических параметров от исходных значений до последнего визита (индивидуально титрованная доза Риоцигуата 2,5 мг 3 раза в сутки в сравнении с плацебо)

Параметры, ЕД	Средняя динамика значений		95% ДИ
	Риоцигуат	Плацебо	
Давление заклинивания лёгочной артерии, мм рт. ст.	1.08	0.46	[-0.36; 1.18]
Давление в правом предсердии, мм рт. ст.	-0.20	0.97	[-2.15 ; 0.13]
Систолическое давление в лёгочной артерии, мм рт. ст.	-5.39	0.78	[-9.43; -4.04]
Диастолическое давление в лёгочной артерии, мм рт. ст.	-3.19	-1.12	[-4.15; -0.68]
Среднее давление в лёгочной артерии, мм рт. ст.	-3.93	-0.5	[-5.61; -2.06]
Среднее артериальное давление, мм рт. ст.	-8.54	-1.4	[-9.6; -4.90]
Сатурация смешанной венозной крови, %	3.15	-2.33	[3.2; 6.84]
Сердечный выброс, л/мин	0.93	-0.01	[0.7; 1.15]
Сердечный индекс, л/мин/м ²	0.54	-0.02	[0.44; 0.69]
Лёгочное сосудистое сопротивление, дин×с×см ⁻⁵	-223	-8.9	[-281; -170]
Индекс лёгочного сосудистого сопротивления, дин×с×см ⁻⁵	-374	-22.4	[-469; -285]
Системное сосудистое сопротивление, дин×с×см ⁻⁵	-448	-67.5	[-473; -316]
Индекс периферического сосудистого сопротивления, дин×с×см ⁻⁵	-753	-130	[-801; -550]

гена ПЖ и улучшало фракцию выброса ПЖ.

В исследовании PATENT-1 катетеризация правых отделов сердца была выполнена 339 пациентам в начале и в конце исследования. Статистически значимое снижение ЛСС ($-226 \text{ дин} \times \text{с} \times \text{см}^{-5}$) было выявлено в группе приёма максимальной дозы Риоцигуата 2,5 мг 3 раза в сутки по сравнению с группой плацебо [14]. Улучшение других гемодинамических параметров, не являющихся конечной точкой, представлены в таблице 3.

При оценке переносимости терапии наблюдался высокий уровень безопасности риоцигуата. Прекращение терапии наблюдалось в 3% случаях в группе пациентов, принимающих 2,5 мг риоцигуата по сравнению с 7% в группе плацебо. Синкопальные состояния возникали более редко в группе пациентов, находящихся на 2,5 мг риоцигуата (1%) по сравнению с группой плацебо (4%). Риск возникновения гипотензии (10%) и анемии (8%) был выше в группе 2,5 мг риоцигуата по сравнению с группой плацебо (2% каждой), но без статистической значимости различий.

После оценки начальной переносимости и эффективности риоцигуата в дозе 2,5 мг 3 раза в день в течение 20 недель в исследовании PATENT-1 III фазы пациенты были рандомизированы в длительное открытое клиническое исследование PATENT-2, оценивающее продолжительную эффективность и переносимость риоцигуата.

В исследование PATENT-2 было включено 396 пациентов. Профиль безопасности риоцигуата в исследовании PATENT-2 был идентичен с PATENT-1, случаи гипопластической анемии и лёгочного кровотечения так же наблюдались в PATENT-2. Длительный приём риоцигуата хорошо переносился у пациентов с ЛАГ и приводил к устойчивому улучшению функциональной способности к 1 году наблюдения. Через год наблюдения среднее значение ДТ6МХ изменилось на $51 \pm 74 \text{ м}$, функциональный класс по ВОЗ увеличился у 33%, наблюдалась стабилизация ФК у 61% и ухудшение у 6% пациентов по сравнению с начальной точкой исследования PATENT-1 [15].

При расчёте годовой динамики показателей риска летального исхода по шкале REVEAL у пациентов с ЛАГ выяснилось, что исходные средние значения показателей риска в исследовании PATENT-1 у пациентов, принимающих риоцигуат, и группы плацебо достоверно не различались и были низкими – 6,9 и 6,8, соответственно. К 12 неделе исследования PATENT-1 наблюдалось значительное снижение уровня риска по шкале REVEAL у группы пациентов, принимающих риоцигуат в среднем на $-0,44$ (95 % ДИ $-0,76$ до $-0,11$; ковариационный анализ $p=0,0086$) в сравнении с группой плацебо. В исследовании PATENT-1 к 12 неделе наблюдалось улучшение показателей риска по шкале REVEAL у 51% пациентов, получающих риоцигуат, по сравнению с 39% пациентов, получающих плацебо.

В общей популяции пациентов, включённых в длитель-

ное исследование PATENT-2, наблюдалось снижение риска по шкале REVEAL с 6,9 (исходные значения исследования PATENT-1) до 5,9. К 12 недели исследования PATENT-2 у пациентов I-II функционального класса и III-IV функционального класса (ВОЗ), принимающих риоцигуат, наблюдалось улучшение показателей риска по шкале REVEAL (с 5,8 до 4,7, и с 7,7 до 6,7, соответственно) [15,16].

В октябре 2013 года риоцигуат был одобрен Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств (США) как первый прямой стимулятор рГЦ для использования у пациентов с ЛАГ. Вскоре препарат был одобрен для лечения ЛАГ и ХТЭЛГ в Европе, Великобритании, Японии. Рекомендована титрация риоцигуата с начальной дозы 1 мг 3 раза в сутки, с последующей эскалацией дозы на 0,5 мг каждые 2 недели до максимальной дозы 2,5 мг 3 раза в сутки к 6 неделе лечения.

Тем не менее, существует ряд ограничений применения данного препарата в виду недостаточного уровня доказательной базы или возможных побочных реакций при той или иной патологии. Риоцигуат не может быть использован у беременных женщин, в связи с чем требуется проведение ежемесячного теста на беременность и использование адекватных методов контрацепции у потенциально деторождающих женщин. Эффективность и безопасность препарата не изучалась у пациентов моложе 18 лет.

Следует отметить, что риоцигуат не может применяться совместно с донаторами NO в связи с повышенным риском возникновения гипотонии, сопровождающейся синкопальными состояниями [17]. Препарат противопоказан пациентам с ЛАГ, имеющих сопутствующую патологию коронарных артерий и требующих назначения нитратов.

Известно, что риоцигуат не может применяться совместно с ИФДЭ-5. Учитывая особенности механизма действия, имеют некоторые преимущества стимуляторов рГЦ над ИФДЭ-5:

- терапевтическое действие ИФДЭ-5 зависит от исходной концентрации NO, которая снижена у пациентов с ЛАГ. В противоположность ИФДЭ-5, рГЦ за счёт NO-независимого механизма действия остаются эффективными даже при заметно сниженной продукции NO;

- ИФДЭ-5 влияют на предотвращение деградации цГМФ, но при наличии заболеваний, когда уровень цГМФ низкий, как при ЛАГ, эффективность ИФДЭ-5 заметно ограничена. Более того, в условиях блокады фосфодиэстеразы 5 типа с помощью ИФДЭ-5 сохраняется активность фосфодиэстераз других типов, способствующих деградации цГМФ;

- в экспериментальных работах ЛАГ было выявлено, что рГЦ активируется в артериях малого калибра как компенсаторный механизм, повышая возможность усиления терапевтических действий стимуляторов рГЦ.

Концепция преимуществ стимуляторов рГЦ над ИФДЭ-5 тестировалась в открытом, неконтролируемом, несравнимом пилотном исследовании RESPITE, данные которого были представлены на последнем Европейском Респираторном конгрессе в сентябре 2015 года. В исследовании приняли участие 70 пациентов из 9 стран Европы и Северной Америки. Дизайн исследования состоял из 8-недельной фазы титрации дозы риоцигуата и дальнейшей 16-недельной фазой с поддерживающей дозой риоцигуата 2,5 мг 3 раза в сутки.

Первичной конечной точкой эффективности к 12 неделе явились изменения ДТ6МХ и функционального класса

(по ВОЗ), изменения уровня NT-proBNP, качества жизни (Европейский опросник EuroQol и опросник the Living with Pulmonary Hypertension, адаптированный вариант Миннесотского опросника при сердечной недостаточности), время до развития клинического ухудшения и безопасность терапии. К 24 недели оценивались значения сердечного индекса. Дополнительно также оценивались изменения сатурации смешанной венозной крови кислородом (SvO₂), изменения по шкале REVEAL, количество пациентов, требующих усиления ЛАГ-специфической терапии, изменения уровня биомаркеров: цГМФ, супрессия онкогенного потенциала 2 (ST2), асимметрический диметиларгинин (ADMA), фактор дифференциации роста-15 (GDF-15) [18].

Таким образом, к настоящему времени появились убедительные данные о высокой эффективности и хорошей переносимости риоцигуата, представленные в серии качественно спланированных рандомизированных клинических исследований. Появление этого инновационного препарата для лечения ЛАГ, обладающего уникальным механизмом действия, открывает новые перспективы патогенетической терапии пациентов, страдающих этой тяжелой и прогностически неблагоприятной патологией. Совсем недавно риоцигуат появился в клинической практике в России, а значит его активное применение в российских ведущих кардиологических и пульмонологических центрах для лечения, как пациентов с ЛАГ, так и ХТЭЛГ в случае неоперабельных или резидуальных форм, обеспечит новые возможности в комплексном решении задач лечения этого тяжелого контингента пациентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Galie N, Hoeper MM, Humbert M et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology and the European Respiratory Society, endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation. *Eur Heart J* 2009; 30 (20): 2493–537.
2. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A et al. Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Circulation* 2010; 122: 156–63.
3. Чазова И.Е., Авдеев С.Н., Царева Н.А., Мартынюк Т.В., Волков А.В., Наконечников С.Н. Клинические рекомендации по диагностике и лечению лёгочной гипертензии. *Терапевтический архив*. 2014;9: 4-23
4. Chockalingam A, Gnanavelu G, Venkatesan S, Elangovan S, Jagannathan V, Subramaniam T, Alagesan R, Dorairajan S. Efficacy and optimal dose of sildenafil in primary pulmonary hypertension. *Int J Cardiol*. 2005;99:91–95.
5. Leuchte HH, Schwaiblmair M, Baumgartner RA, Neurohr CF, Kolbe T, Behr J. Hemodynamic response to sildenafil, nitric oxide, and iloprost in primary pulmonary hypertension. *Chest*. 2004;125:580–586.
6. 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.
7. Grimminger F, Weimann G, Frey R et al. First acute haemodynamic study of soluble guanylate cyclase stimulator riociguat in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009; 33: 785–92.

8. 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: 853–65.
9. 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: 214–21.
10. Joachim Mittendorf Prof. Dr.1, Stefan Weigand Dr.1,4, Cristina Alonso-Alija Dr.1 Discovery of Riociguat (BAY 63-2521): A Potent, Oral Stimulator of Soluble Guanylate Cyclase for the Treatment of Pulmonary Hypertension *ChemMedChem* Volume 4, Issue 5, pages 853–865, May 11, 2009
11. Evgenov OV, Ichinose F, Evgenov NV, Gnoth MJ, Falkowski GE, et al. (2004) Soluble guanylate cyclase activator reverses acute pulmonary hypertension and augments the pulmonary vasodilator response to inhaled nitric oxide in awake lambs. *Circulation* 110: 2253–2259
12. Dumitrascu R, Weissmann N, Ghofrani HA, Dony E, Beuerlein K, et al. (2006) Activation of soluble guanylate cyclase reverses experimental pulmonary hypertension and vascular remodeling. *Circulation* 113: 286–290
13. Ghofrani HA, Voswinckel R, Gall H et al. Riociguat for pulmonary hypertension. *Future Cardiol* 2010; 6: 155–66.
14. Ghofrani HA, Galie N, Grimminger F et al. Riociguat for the Treatment of pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369: 330–40.
15. Lewis J. Rubin, Nazzareno Galie, Friedrich Grimminger, Ekkehard Grünig, Marc Humbert, Zhi-Cheng Jing, Anne Keogh, David Langleben, Arno Fritsch, Flavia Menezes, Neil Davie, Hossein-Ardeschir Ghofrani. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a long-term extension study (PATENT-2). *Eur Respir J*. 2015 May;45(5):1303-13.
16. Calculation of REVEAL risk scores for patients with PAH receiving riociguat in the PATENT -2 study. Raymond L Benza, Adaani Frost, Harrison Farber, Hossein
17. Adempas (riociguat) package insert. Whippany, NJ: Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc.; 2013 Oct
18. Marius M Hoeper, Raymond L Benza, Gerald Simonneau et al. Design and rationale of the RESPITE study: riociguat in patients with pulmonary arterial hypertension and an inadequate response to phosphodiesterase type 5 inhibitors.