



Таран И.Н., Парамонов В.М., Валиева З.С., Саидова М.А., Наконечников С.Н.,
Мартынюк Т.В., Чазова И.Е.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ: ВОЗМОЖНОСТЬ ОПТИМИЗАЦИИ ТЕРАПИИ ЗА СЧЕТ ЗАМЕНЫ ИНГИБИТОРА ФОСФОДИЭСТЕРАЗЫ ТИПА-5 СИЛДЕНАФИЛА НА СТИМУЛЯТОР РАСТВОРИМОЙ ГУАНИЛАТЦИКЛАЗЫ – РИОЦИГУАТ ПРИ ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ЛЕГочНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

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

Taran I.N., Paramonov V.M., Valieva Z.S., Saidova M.A., Nakonechnikov S.N.,
Martynyuk T.V., Chazova I.Ye.

CLINICAL CASE: OPPORTUNITY OF THERAPY OPTIMIZATION DUE TO TRANSITIONING FROM SILDENAFIL TO RIOCIQUAT IN PATIENT WITH IDIOPATHIC PULMONARY HYPERTENSION

Russian Cardiology Research and Production Complex,
Scientific research institute of clinical cardiology of A. L. Myasnikov,
Department of chronic ischemic heart disease ,
Moscow, Russia

РЕЗЮМЕ

Пациентке с верифицированным диагнозом «идиопатическая лёгочная гипертензия», III функциональным классом (ФК) по ВОЗ, наряду с поддерживающей терапией (диуретики, антикоагулянты) была назначена патогенетическая терапия ингибитором фосфодиэстеразы типа-5 – силденафилом. На фоне лечения состояние больной оставалось стабильным, однако через полгода отмечалась отрицательная динамика в виде усиления одышки и снижения толерантности к физическим нагрузкам; по результатам комплексного инструментального обследования выявлены признаки не достижения целей лечения на фоне терапии силденафилом. Был произведен переход с терапии силденафилом на стимулятор растворимой гуанилатциклазы – риоцигуат. К 6 месяцам патогенетической терапии риоцигуатом у пациентки определялось существенное улучшение функционального статуса и положительная динамика показателей инструментальных методов исследования, достижение целей лечения по всей панели данных согласно шкале стратификации риска пациентов с ЛАГ.

Ключевые слова: идиопатическая лёгочная гипертензия, ингибитор фосфодиэстеразы типа 5, стимулятор растворимой гуанилатциклазы, силденафил, риоцигуат, стратификация риска.

SUMMARY

The patient with diagnosis of idiopathic pulmonary hypertension, functional class III (WHO) was treated by anticoagulants, diuretics. After 6 months of treatment with phosphodiesterase type 5-inhibitor sildenafil, there was observed the negative dynamic with systolic pulmonary arterial pressure, intolerance to exercises. The treatment goals were not achieved with sildenafil therapy. The transitioning from sildenafil to riociguat therapy was done. By 6 months of the riociguat therapy there was achieved the significant improvement of the functional and hemodynamic status. According to the stratification risk scale the treatment goals were reached.

Keywords: idiopathic pulmonary hypertension, phosphodiesterase type 5 inhibitor, sildenafil, soluble guanylate cyclase stimulators, riociguat, risk assessment.

Сведения об авторах:

<p>Чазова Ирина Евгеньевна</p>	<p>Академик РАН, профессор, д.м.н., и.о. генерального директора ФГБУ РКНПК Минздрава РФ, директор ИКК им. А.Л. Мясникова, руководитель отдела гипертензии ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ, тел.: 8-495-414-63-05, 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15 а; Academician of Russian Academy of Sciences, Professor, MD, Acting Director General of the Russian Cardiology Research and Production Complex of the Ministry of Health, Director of Scientific research institute of clinical cardiology of A.L. Myasnikov, Head of Department of Scientific research institute of clinical cardiology of A. L. Myasnikov, 121552, Moscow, 3rd Street Cherepkovskaya, Building 15a</p>
<p>Мартынюк Тамила Витальевна</p>	<p>Д.м.н., в.н.с., руководитель отдела легочной гипертензии и болезней сердца ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ, тел.: 8-495-414-64-50; MD, leading researcher, head of the department of pulmonary hypertension and heart disease of Scientific research institute of clinical cardiology of A.L. Myasnikov of the Russian Cardiology Research and Production Complex of the Ministry of Health, 121552, Moscow, 3rd Street Cherepkovskaya, Building 15a</p>
<p>Наконечников Сергей Николаевич</p>	<p>Д.м.н., профессор, первый заместитель генерального директора ФГБУ РКНПК Минздрава РФ, тел.: 8-495-414-61-18, 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15 а; MD, Professor, Deputy Director General of the Russian Cardiology Research and Production Complex of the Ministry of Health, 121552, Moscow, 3rd Street Cherepkovskaya, Building 15a</p>
<p>Саидова Марина Абдулатиповна</p>	<p>Д.м.н., профессор, руководитель лаборатории ультразвуковых методов исследования отдела новых методов исследования ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ, тел. 8-495-414-63-57, 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15 а; MD, Professor, Head of the Laboratory of ultrasonic methods of research department of new research methods of Scientific research institute of clinical cardiology of A.L. Myasnikov of the Russian Cardiology Research and Production Complex of the Ministry of Health, 121552, Moscow, 3rd Street Cherepkovskaya, Building 15a</p>
<p>Валиева Зарина Солтановна</p>	<p>К.м.н., научный сотрудник отдела легочной гипертензии и болезней сердца ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ, 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15 а; PhD, Researcher of the department of pulmonary hypertension and heart disease of Scientific research institute of clinical cardiology of A.L. Myasnikov of the Russian Cardiology Research and Production Complex of the Ministry of Health, 121552, Moscow, 3rd Street Cherepkovskaya, Building 15a</p>
<p>Парамонов Виталий Михайлович</p>	<p>Аспирант отдела гипертензии ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ, тел. 8-915-284-57-69, 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15 а; Graduate student of department of hypertension of Scientific research institute of clinical cardiology of A.L. Myasnikov of the Russian Cardiology Research and Production Complex of the Ministry of Health, 121552, Moscow, 3rd Street Cherepkovskaya, Building 15a</p>
<p>Автор, ответственный за связь с редакцией: Таран Ирина Николаевна</p>	<p>Аспирантка отдела легочной гипертензии и болезней сердца ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ, тел.: 8-968-654-94-06, e-mail: zaviirina@mail.ru, 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15 а; Graduate student the department of pulmonary hypertension and heart disease of Scientific research institute of clinical cardiology of A.L. Myasnikov of the Russian Cardiology Research and Production Complex of the Ministry of Health, 121552, Moscow, 3rd Street Cherepkovskaya, Building 15a</p>

Идиопатическая легочная гипертензия (ИЛГ) – редкое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся выраженным повышением легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) и давления в легочной артерии (ДЛА), часто прогрессирующим течением с быстрым развитием правожелудочковой недостаточности и фатальным исходом [1].

До появления новых препаратов патогенетической терапии продолжительность жизни у пациентов ИЛГ с III функциональным классом (ФК) от момента установления диагноза в среднем составляла около 2,6 года, а для пациентов с IV ФК – около 6 месяцев [2]. ИЛГ формируется в результате

прогрессирующего повышения ЛСС, которое является следствием сложных необратимых патобиологических процессов в сосудистой стенке, таких как воспаление, вазоконстрикция, пролиферация и тромбоз, приводящих в совокупности к обструктивной реконструкции мелких легочных артерий и артериол. Считается, что в патогенезе ИЛГ основную роль играет эндотелиальная дисфункция, которая приводит к хроническому нарушению выработки сосудорасширяющих и антипролиферативных веществ (оксида азота – (NO) и простациклина) наряду с гиперэкспрессией сосудосуживающих и пролиферативных веществ (тромбоксан А2 и эндотелин-1),

что и предопределяет основные подходы к лечению. Современные лекарственные препараты обладают вазодилатирующими, цитопротективными, антипролиферативными, антиагрегационными свойствами. Они способны стабилизировать и даже улучшить клиническое состояние, повысить переносимость физических нагрузок и гемодинамические показатели, улучшить качество жизни больных, замедлить темпы прогрессирования заболевания, снизить потребность в госпитализациях, что, в свою очередь, улучшает прогноз больных [3].

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 ИЛГ, что обусловлено его мощным вазодилатирующим действием, цитопротективным, антипролиферативным, противовоспалительным и антиагрегационным эффектами.

Еще до недавних пор единственной терапевтической стратегией воздействия на путь превращения NO—растворимая гуанилатциклаза (pГЦ)—циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ) и замедления деградации цГМФ являлось использование ингибиторов фосфодиэстеразы типа-5 (ИФДЭ-5), таких как силденафил. Силденафил — мощный селективный ингибитор цГМФ-зависимой ФДЭ-5, предотвращая деградацию цГМФ, вызывает снижение ЛСС и перегрузку правого желудочка (ПЖ).

Первым представителем нового класса лекарственных препаратов — стимуляторов pГЦ явился Риоцигуат. Риоцигуат доказал эффективность во II фазе клинических исследований и в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании III фазы PATENT-1 (Pulmonary Arterial Hypertension soluble Guanylatecyclase-Stimulator Trial) у пациентов с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ).

Согласно полученным результатам на фоне терапии риоцигуатом отмечалось значительное повышение толерантности к физической нагрузке, улучшение вторичных конечных точек, включающих гемодинамические показатели, ФК (ВОЗ) и время до клинического ухудшения [4].

Эффективность лечения сохранялась при длительном наблюдении в исследовании PATENT-2. Ко 2 году наблюдения в группе риоцигуата увеличилось среднее значение дистанции теста-6-минутной ходьбы (Д6МХ) на 47 метров (n=296) по сравнению с исходными данными. Уровень выживаемости ко 2 году наблюдения составил 93%, уровень пациентов без клинического ухудшения ко 2 году наблюдения составил 79% [5,6].

Известно, что современные цели терапии пациентов с ЛАГ включают: достижение ФК I или II по классификации ВОЗ, нормализацию размеров правых отделов сердца и функции ПЖ согласно данным транссторакального эхокардиографического исследования (ЭхоКГ)/магнитно-резонансной томографии (МРТ) (площадь правого предсердия (СПП) <18см², отсутствие жидкости в перикарде), снижение среднего давления в правом предсердии (ср. ДПП) менее 8 мм рт. ст. и повышение сердечного индекса (СИ) более 2,5 л/мин/м², ДТ6МХ более 440 метров, значение пикового потребления кислорода (VO₂peak) >15 мл/мин/кг и вентиляционного эквивалента по углекислому газу (VE/VCO₂ slope) <36 л/мин, нормальные значения N-терминального мозгового натрийуретического пептида Nt-pro-BNP [1,3].

В клинической практике часто встречаются пациенты с ЛАГ, не достигающие цели лечения на фоне терапии ИФДЭ-5. Также существует ряд пациентов, имеющих неадекватный ответ на терапию ИФДЭ-5. Вопрос о возможности замены патогенетической терапии ИФДЭ-5 на препарат из группы стимуляторов pГЦ является актуальным в настоящее время.

В качестве примера, иллюстрирующего возможность и эффективность перехода с терапии силденафилом на риоцигуат при не достижении целей лечения, предоставляем клинический случай пациентки с ИЛГ, не достигшей цели лечения на фоне длительного приема терапии силденафилом, с последующим переходом на терапию риоцигуатом и достижением низкого риска согласно шкале стратификации риска пациентов с ЛАГ.

Больная Щ., 1963 года рождения, наблюдается в ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова с сентября 2014 г., когда впервые поступила для уточнения причины высокой легочной гипертензии (ЛГ).

Из анамнеза жизни и заболевания известно, что пациентка в детстве и подростковом возрасте в развитии от сверстников не отставала, вела активный образ жизни. Единственная беременность в 1987 г. протекала без осложнений.

В мае 2010 году в связи с развитием тромбоза венозной системы правой и левой подвздошной вены правой нижней конечности была проведена комбинированная флебэктомия. С августа 2010 года дебют одышки при подъеме на 4 этаж, быстрой ходьбе по ровной местности. С 2012 года постепенное прогрессирование одышки, возникновение отеков нижних конечностей до средней трети голени, при многократном обращении в городскую больницу по месту жительства по данным проведенного неинвазивного обследования не было выявлено причины данной симптоматики. С 2013 года синкопальные состояния, возникновение жалоб на учащенное сердцебиение. При обследовании по месту жительства впервые был выявлен диффузный токсический зоб, тиреотоксикоз средней степени тяжести, стадия субкомпенсации; выявлен полисерозит (правосторонний плеврит, асцит). Была начата терапия Тирозолом 20 мг 1 раз в сутки, Ивабрадином 10 мг в сутки. С июля 2014 года ухудшение состояния в виде возникновения одышки при ходьбе по ровной местности до 200 метров, возникновение сухого непродуктивного кашля, отеков нижних конечностей до колен. Впервые по данным ЭХО-КГ обнаружены признаки ЛГ, дилатации правых камер сердца. По данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) грудной клетки: узелковые образования в легких с перилимфатическим перераспределением, плевральный выпот, асцит, небольшое количество жидкости в полости перикарда, остеолитический мтс в теле Th12. При проведении ультразвукового исследования органов малого таза было выявлено очаговое изменение правого яичника, жидкость в малом тазу. В августе 2014 года пациентка была госпитализирована в РАМН им. Блохина для исключения онкологического процесса. По данным МСКТ грудной клетки: гемангиома тела Th9 позвонка размером до 1,2 см, эностоз тела Th11 размерами до 1,2*1,6 см. Объемной, инфильтративной патологии легких и средостения не выявлено. По данным МРТ органов малого таза: эндометриоидные кисты правого яичника до 8 мм, аденомиоз, небольшое количество жидкости в полости малого таза. Пациентка была проконсультирована гинекологом, было рекомендовано воздержаться от хирургического и медикамен-

тозного гормонального лечения. По данным анализов крови на уровень маркеров опухолевого роста и онкомаркеры РЭА, СА 125, СА 19-9, СА 15-3 – показатели в пределах нормальных значений. Онкологический процесс был исключен. По данным сцинтиграфии легких – диффузное снижение кровоснабжения в правом легком с наличием аваскулярных зон в верхних и нижних отделах. Подозревался диагноз хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ). Были даны рекомендации по приему Ивабрадина 10 мг в сутки, Фраксипарина 120 мг в сутки, Тирозола 20 мг в сутки. Пациентка была направлена с целью дообследования и решения вопроса о дальнейшей тактике ведения в РКНПК.

В сентябре 2014 г. пациентка впервые поступила в 5 кардиологическое отделение НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова с целью уточнения диагноза и коррекции терапии.

При поступлении предъявляла жалобы на одышку при незначительных физических нагрузках, слабость, синкопальные состояния, отеки стоп и голеней до средней трети. При объективном осмотре больной состояние средней тяжести, индекс массы тела=26 кг/м². В лёгких дыхание проводилось во все отделы, с жестким оттенком, ЧДД – 16 в минуту. При аускультации тоны сердца ясные, ритм правильный; акцент II тона над легочной артерией. Выслушивался систолический шум над проекцией трикуспидального клапана. АД 130/80 мм рт. ст., ЧСС 71 в минуту. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень не увеличена. Симптом поколачивания по поясничной области отрицательный. Отеки ног до средней трети голеней.

По данным электрокардиографии (ЭКГ) ритм синусовый, ЧСС 72 уд/мин., отклонение электрической оси сердца вправо, ротационные сдвиги. Изменение предсердного компонента по типу r-imponale, признаки гипертрофии правого желудочка (рис. 1). По результатам рентгенографии органов грудной клетки: лёгкие без инфильтративных изменений. Легочный рисунок обеднен на периферии за счет сосудистого компонента. Выявлены признаки ЛГ: повышение коэффициента Мура до 38%, коэффициента Люпи – до 40%. Корни лёгких расширены, ширина правого корня 16 мм. Кардиоторакальный индекс (КТИ) – 57%. Заключение: лёгочная артериальная гипертензия, увеличение правых отделов сердца (рис. 2). По данным ЭхоКГ было выявлено расширение правых отделов сердца (увеличение переднезаднего размера ПЖ (ПЗР ПЖ) до 3,3 см, СПП до 20 см²), гипертрофия миокарда ПЖ (толщина передней стенки правого желудочка (ТПСПЖ) – 0,75 см), дилатация лёгочной артерии (ЛА) до 3,1 см, относительная недостаточность трикуспидального клапана (ТК) II степени, расчетное систолическое давление легочной артерии (СДЛА) составило 75 мм рт. ст. (табл. 1). При оценке функции внешнего дыхания патологии не выявлено, жизненная емкость легких и показатели вентиляции были в пределах возрастной нормы. По данным вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии легких –дефекты перфузии левого легкого. По данным МСКТ с ангиопульмонографией – признаков тромбоэмболического поражения легочных артерий выявлено не было. Катетеризацию правых отделов сердца с ангиопульмонографией на тот момент провести не удалось по техническим причинам.

Рисунок 1. Данные электрокардиографического исследования от сентября 2014 г.

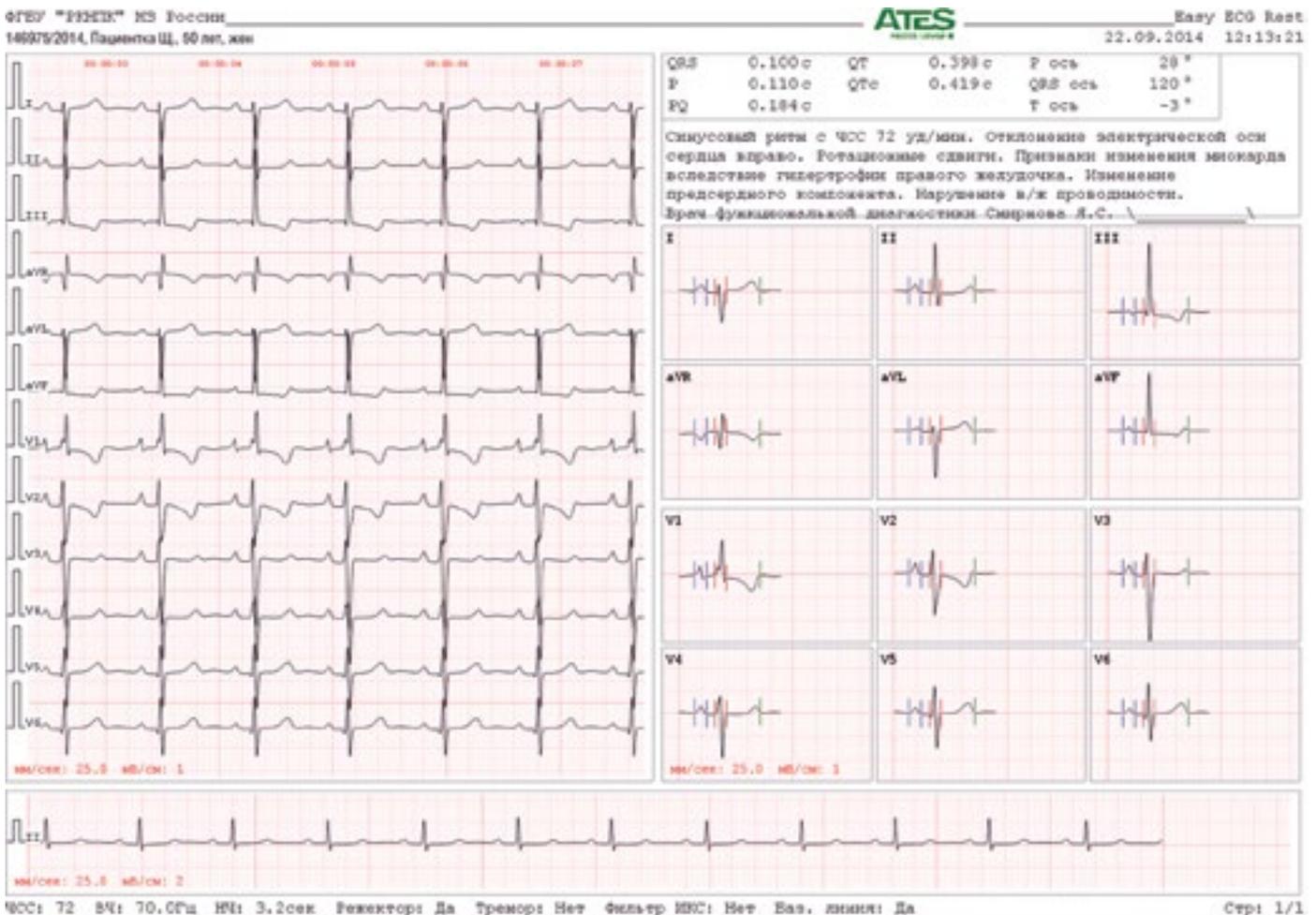


Рисунок 2. Рентгенография органов грудной клетки от сентября 2014 года

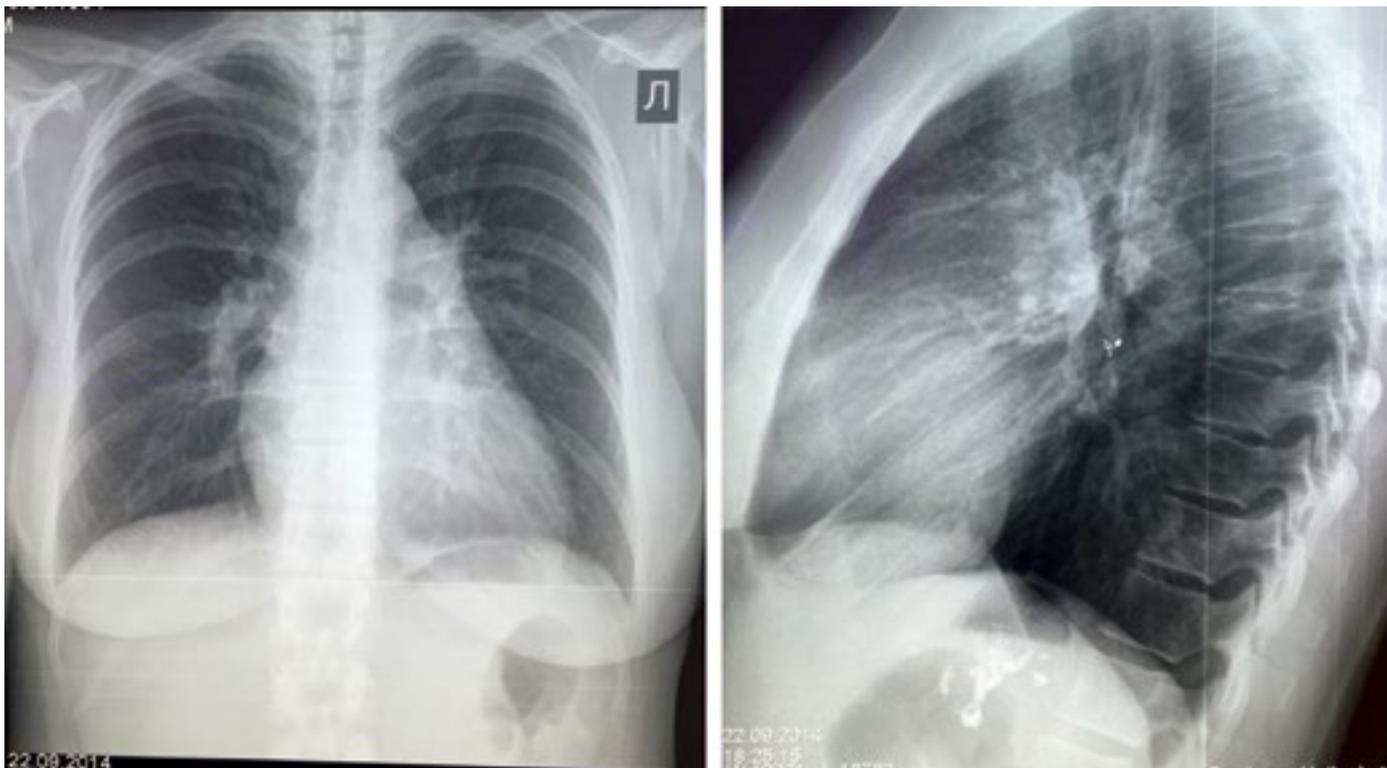


Таблица 1. Данные трансторакальной эхокардиографии сентября 2014 г.

Сентябрь 2014 г.	Эхокардиография	N
Ао, см	3,1	2,0 – 3,7
ЛП, см	3,0	2,0 – 4,0
КДР ЛЖ, см	3,5	4,0 – 5,5
ФВ, %	60	>60
ТМЖП, см	1,0	0,7 – 1,1
ТЗСЛЖ, см	1,0	0,7 – 1,1
S ПП, см	20	≤18
ПЗР ПЖ, см	3,3	< 3,0
ТПСПЖ, см	0,7	≤ 0,5
СДЛА, мм.рт.ст	75	< 25
Ствол ЛА, см	3,1	<2,5
НПВ, см	2,2/1,5 коллабирование >50%	
Степень ТР	2	1

В ходе дискуссии и оценки представленных изображений сцинтиграфии легких и МСКТ с ангиопульмонографией мультидисциплинарным консилиумом экспертов были высказаны сомнения в возможности формирования высокой ЛГ на фоне перенесенной тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), диагноз ХТЭЛГ был исключен.

Были выполнены УЗИ печени и желчного пузыря, почек: патологических изменений не выявлено. В клиническом анализе крови и биохимическом анализе крови без особенностей; тест на ВИЧ-инфекцию отрицательный. D-димер крови в пределах нормальных значений. Проанализированы тесты на антифосфолипидный синдром, скрининг на системные

заболевания, тромбофилии, генетические мутации, которые оказались отрицательными.

Для оценки функциональной способности проводился тест 6 минутной ходьбы (Т6МХ) с оценкой степени одышки по шкале Борга. Пройденная дистанция в тесте составила 379 метров, одышка 3 балла (умеренная).

Таким образом, по результатам тщательного диагностического поиска данных, указывающих на вторичный генез ЛГ, выявлено не было.

Пациентке был выставлен клинический диагноз: идиопатическая легочная гипертензия, функциональный класс III (ВОЗ). Легочное сердце: относительная недостаточность трикуспидального клапана II степени. Хроническая сердечная недостаточность II A стадии.

Учитывая выраженное снижение толерантности к физическим нагрузкам, высокую ЛГ, III ФК (ВОЗ), нахождение пациентки в зоне высокого риска (табл. 2), в качестве патогенетической терапии был добавлен препарат из группы ИФДЭ-типа 5 – силденафил в дозе 60 мг в сутки.

Больной было рекомендовано продолжить прием ивабрадина 10 мг в сутки для контроля ЧСС, была начата терапия варфарином 2,5 мг под контролем МНО (целевые значения 1,5-2,5), торасемидом 7,5 мг, спиронолактоном 50 мг/сутки.

После выписки состояния пациентки оставалось стабильным, однако сохранялись жалобы на одышку при незначительных нагрузках, низкую толерантность к нагрузкам.

С ухудшением состояния в январе 2015 года повторно поступила в РКНПК. По данным комплексного обследования была выявлена отрицательная динамика по сравнению с сентябрем 2014 г. в виде увеличения СДЛА с 75 до 89 мм рт. ст., увеличения ствола ЛА с 3,0 см до 3,2 см (по данным ЭХО-КГ) (табл. 2), снижения пройденной дистанции в Т6МХ с 379 м до 342 м. По данным анализа крови отмечалось увеличение уровня NT-proBNP до 1552 пг/л.

Таблица 2. Стратификация риска в сентябре 2014 года.

Стратификация риска в сентябре 2014 года			
Определяющие прогноза	Низкий риск <5%	Промежуточный риск 5-10%	Высокий риск >10%
Клинические признаки сердечной недостаточности	Отсутствуют	Отсутствуют	Присутствуют
Прогрессирование симптомов	Нет	Медленное	Быстрое
Обмороки	Нет	Эпизодические обмороки ^а	Повторяющиеся обмороки ^а
Функциональный класс (ВОЗ)	I, II	III	IV
ТДМХ	>440 м	165-440 м 379	<165 м
Спирометрия	Peak V ₀₂ >15 мл/мин/кг (>65% долж.) VE/V _{co} , slope <36	Peak V ₀₂ >11-15 мл/мин/кг (35-65% долж.) VE/V _{co} , slope <36-44,9	Peak V ₀₂ <11 мл/мин/кг (<35% долж.) VE/V _{co} , slope ≥45
Уровень NT-proBNP	BNP <50 нг/л NT-proBNP <300 нг/л	BNP 50-300 нг/л NT-proBNP 300-1400 нг/л	BNP >300 нг/л NT-proBNP >1400 нг/л 1850
Данные ЭХО-КГ / МРТ	S _{пп} <18 см ² Нет жидкости в перикарде	S _{пп} 18-26 см ² 20 Нет или минимальное количество жидкости в перикарде	S _{пп} >26 см ² Жидкость в перикарде
Гемодинамические показатели	ДПП <8 мм рт. ст. СИ ≥2,5 л/мин/м ² S _{vo} >65%	ДПП 8-14 мм рт. ст. СИ 2,0-2,4 л/мин/м ² S _{vo} 60-65%	ДПП >14 мм рт. ст. СИ <2,0 л/мин/м ² S _{vo} <60%
^а Оценка летальности в течение 1 года. ^б Эпизодические обмороки в течение выполнения физических нагрузок или при др. условиях. ^с Эпизоды обмороков даже при минимальных или регулярных нагрузках.			
Galliè N. et Eur Respir J 2015; 46:903-75. Galliè N. et Eur Heart J 2016; 37:67-119.			

С целью оценки показателей центральной гемодинамики и определения вазореактивности, исключения тромботического поражения легочных артерий больной проводилась катетеризация правых отделов сердца (КПОС) и селективная ангиопульмонография для оценки эффективности терапии силденафилом 60 мг. По ее результатам были выявлены признаки высокой ЛГ: СДЛА составило 85 мм рт. ст., среднее давление легочной артерии (ср.ДЛА) 47 мм рт. ст., ДПП=9 мм рт. ст, давление заклинивания легочной артерии (ДЗЛА)

=1 мм рт. ст., сердечный выброс (СВ) = 4,6 л/мин, СИ= 2,6 л/мин*м*2, сатурация смешанной венозной крови кислородом (SVO2) = 60%, ЛСС = 782 дин * сек/см⁵ (табл. 3). При проведении ангиопульмонографии данных за перенесенную тромбоземболию в системе легочной артерии получено не было.

Было рекомендовано увеличение дозы Силденафила до 120 мг в сутки.

Состояние пациентки после выписки оставалось стабильным, отмечалось незначительное субъективное улучшение.

Таблица 3. Динамика показателей ЭХО-КГ

ЭХО-КГ	Сентябрь 2014 год (силденафил 60 мг/сутки)	Январь 2015 год (силденафил 120 мг/сут)	Январь 2016 год (переход с силденафила на риоцигуат)	Май 2016 год (через 4 месяца терапии риоцигуатом)	
Ао, см	3.1	3.3	3,2	3,2	2.0–3.7
ЛП, см	3.0	3.3	3,3	3.1	2.0–4.0
КДР ЛЖ, см	3.5	4.1	4,2	4.2	4.0–5.5
ФВ,%	60	60	60	60	>60
ТМЖП, см	1.0	1.0	1,0	1.0	0.7–1.1
ТЗСЛЖ, см	1.0	1.0	1,0	1.0	0.7–1.1
С ПП, см	20	20	20	17.5	≤18
ПЗР ПЖ, см	3.3	3.4	3,2	2.7	<3.0
ТПСПЖ, см	0.7	0.6	0,6	0.55	≤0.5
СДЛА, мм рт. ст.	75	75→89	105	105→73	<25
Ствол ЛА, см	3.1	3.2	3,2	3.0	<2.5
НПВ, см	2.2/1.5 коллабирование >50%	2.1/1.5 коллабирование >50%	2.0/0.7 коллабирование >50%	2.1/1.5 коллабирование >50%	2.2/1.5 коллабирование >50%
Степень ТР	2	1–2	1-2	1–2	1
Жидкость в перикарде	-	-	100ml	-	-

кг/мин, снижение VE/CO₂ с 35 до 31.

При выполнении Т6МХ наблюдается прирост дистанции с 424 до 479 метров, одышка по Боргу 3. Таким образом, пациентка достигает целей лечения на фоне патогенетической терапии риоцигуатом.

Учитывая особенности механизма действия, имеются 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 счет 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.

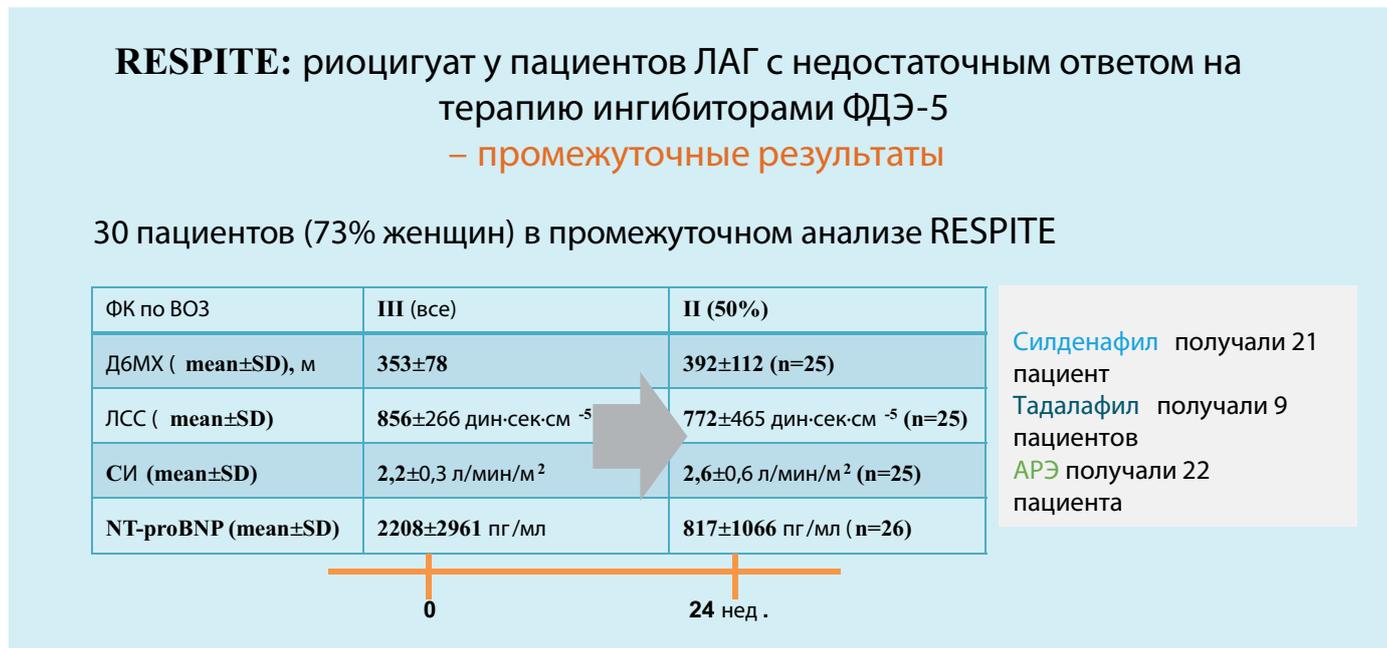
Концепция преимуществ стимуляторов рГЦ над ИФДЭ-5 тестировалась в проспективном, международном, многоцентровом открытом не сравнительном исследовании RESPITE (Riociguat clinical effects Studied in Patients with insufficient

treatment response to PDE5). Оценивалась безопасность и эффективность перехода с терапии ИФДЭ-5 на терапию риоцигуатом у пациентов ЛАГ, не достигших целей лечения (имеющих неадекватный ответ) на терапию ИФДЭ-5. 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.

Исследуемыми конечными точками к 12 неделе являлись изменения ДТ6МХ и ФК (ВОЗ), значения NT-proBNP, уровня качества жизни (Европейский опросник EuroQoL и опросник the Living with Pulmonary Hypertension, адаптированный вариант Миннесотского опросника при сердечной недостаточности), время до развития клинического ухудшения к 24 неделе наблюдения. К 24 неделе у 50% пациентов отмечалось улучшение ФК с III (ВОЗ) до II ФК (ВОЗ). По сравнению с исходными данными к 24 неделе отмечалось увеличение ДТ6МХ с 353±78 м до 392±112 м (среднее значение ± СО) (n=20); снижение ЛСС с 856±266 дин*сек*см⁻⁵ до 772±465 дин*сек*см⁻⁵ (среднее значение ± СО) (n=25); увеличение СИ с 2,2±0,3 л/мин/м² до 2,6±0,6 л/мин/м² (среднее значение ± СО) (n=25); и снижение уровня NT-proBNP с 2208±2961 пг/мл до 817±1066 пг/мл (среднее значение ± СО) (n=26) [22] (рис. 3).

Переход с терапии ИФДЭ-5 на риоцигуат оказался безопасным. Результаты данного исследования поддерживают гипотезу успешного перехода с терапии ИФДЭ-5 на терапию риоцигуатом у пациентов с ЛАГ, имеющих неадекватный от-

Рисунок 3. Исследование RESPITE



В промежуточном анализе исследования RESPITE риоцигуат улучшал ряд показателей (Д6МХ, гемодинамика, ФК, NT -proBNP) у пациентов с ЛАГ, которые ранее получали терапию ИФДЭ-5и/или APЭ. Новых нежелательных явлений не наблюдалось. Эти результаты свидетельствуют (в пользу гипотезы) о том, что пациенты с ЛАГ с недостаточным ответом на терапию ИФДЭ-5 **могут успешно лечиться при смене терапии на риоцигуат**. В дальнейшем необходимы РКИ для того, чтобы детально изучить данный подход к терапии.

MM. Hoe et al. The RESPITE Study: Riociguat In Patients With PAH And An Inadequate Response To Phosphodiesterase 5 Inhibitors. Am J Crit Care Med 193; 2016:

Таблица 5. Стратификация риска в мае 2016 года на фоне терапии риоцигуатом

Стратификация риска в мае 2016 года			
Определение прогноза	Низкий риск <5%	Промежуточный риск 5-10%	Высокий риск >10%
Клинические признаки сердечной недостаточности	Отсутствуют	Отсутствуют	Присутствуют
Прогрессирование симптомов	Нет	Медленное	Быстрое
Обмороки	Нет	Эпизодические обмороки ^а	Повторяющиеся обмороки ^а
Функциональный класс (ВОЗ)	I, II	III	IV
ТДбМХ	>440 м	165-440 м 423	<165 м
Спироваэлоэргометрия	Peak Vo ₂ >15 мл/мин/кг (>65% долж.) VE/Vco ₂ slope <36	Peak Vo ₂ >11-15 мл/мин/кг 11,2 (35-65% долж.) VE/Vco ₂ slope <36-44,9 35	Peak Vo ₂ <11 мл/мин/кг (<35% долж.) VE/Vco ₂ slope >45
Уровень NT-proBNP	BNP <50 нг/л NT-proBNP <300 нг/л 296	BNP 50-300 нг/л NT-proBNP 300-1400 нг/л	BNP >300 нг/л NT-proBNP >1400 нг/л
Данные ЭХО-КГ / МРТ	Snп <18 см ² 17,5 Нет жидкости в перикарде	Snп 18-26 см ² Нет или минимальное количество жидкости в перикарде	Snп >26 см ² Жидкость в перикарде
Гемодинамические показатели	ДПП <8 мм рт. ст. 6 СИ ≥2,5 л/мин/м ² 2,7 Svo ₂ >65% 67	ДПП 8-14 мм рт. ст. СИ 2,0-2,4 л/мин/м ² Svo ₂ 60-65%	ДПП >14 мм рт. ст. СИ <2,01 л/мин/м ² Svo ₂ <60%

^а Оценка летальности в течение 1 года. ^б Эпизодические обмороки в течение выполнения физических нагрузок или при др. условиях. ^в Эпизоды обмороков даже при минимальных или регулярных нагрузках.

Galiè N. et Eur Respir J 2015; 46:903-75.
Galiè N. et Eur Heart J 2016; 37:67-119.

вет на терапию ИФДЭ-5. Данная терапевтическая стратегия является перспективной в лечении пациентов с ЛАГ. Необходимо проведение рандомизированных исследований с целью дальнейшего изучения этого вопроса.

Таким образом, данный клинический случай демонстрирует возможности перехода с терапии силденафилом на риоцигуат в случае неэффективности и не достижения целей на фоне терапии силденафилом. Замена терапии силденафилом на риоцигуат у данной пациентки способствовало улучшению клинко-гемодинамического и функционального статуса, качества жизни пациентки. Применение патогенетической монотерапии риоцигуатом позволяет контролировать течение заболевания и замедлять его прогрессирование, улучшать прогноз и снижать потребность в госпитализациях у больных ИЛГ с ФК II-III (ВОЗ).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н. Итоги Европейского конгресса кардиологов 2015 года: новая версия рекомендаций по диагностике и лечению легочной гипертензии. Евразийский кардиологический журнал 2015; 4: 3-10 / Чазова И.Е., Martynjuk T.V., Nakonechnikov S.N. Itogi Evropejskogo kongressa kardiologov 2015 goda: novaja versija rekomendacij po diagnostike i lecheniju legochnoj gipertenzii. Evrazijskij kardiologičeskij zhurnal 2015; 4: 3-10
2. D'Alonzo G.E., Barst R.J., Ayres S.M., et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann. Intern. Med.* 1991; 115:343-349.
3. Galie` N, Humbert M, Vachiery J-L, Gibbs JS, Lang I, Torbicki A, Simonneau G, Peacock A, Vonk Noordegraaf A, Beghetti M, Ghofrani A, Gomez-Sanchez MA, Hansmann G, Klepetko W, Lancellotti P, Matucci-Cerinic M, McDonagh T, Pierard L, Trindade PT, Zompatori M, Hoeper M. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2016; 37: 67 – 124.
4. Adempas® [full prescribing information]. Whippany: Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc September; 2014.
5. Rubin LJ, Galie` N, Grimminger F, Grünig E, Humbert M, Jing ZC, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a long-term extension study (PATENT-2). *Eur Respir J.* 2015 May;45(5):1303-13.
6. Ghofrani HA, Grimminger F, Grünig E, Huang Y, Jansa P, Jing ZC, et al. Predictors of long-term outcomes in patients treated with riociguat for pulmonary arterial hypertension: data from the PATENT-2 open-label, randomised, long-term extension trial. *The Lancet Respiratory Medicine* 2016 Apr; S2213-2600(16)30019-4
7. Hoeper MM, Corris PA, Kinger JR, Langleben D, Naeije R, Simonneau G, et al. The RESPITE Study: Riociguat In Patients With PAH And An Inadequate Response To Phosphodiesterase 5 Inhibitors. *Am J Crit Care Med* 193; 2016: A6315.