



*Мусаайхова С.А.¹, Валиева З.С.¹, Мартынюк Т.В.^{1,2}

РЕЗУЛЬТАТЫ ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ РИОЦИГУАТОМ, ВКЛЮЧАЯ СТРАТЕГИЮ ПЕРЕКЛЮЧЕНИЯ С СИЛДЕНАФИЛА, У ПАЦИЕНТОВ С ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА

¹ Научно-исследовательский институт клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. академика Е.И. Чазова» Минздрава России, ул. Академика Чазова, д. 15 а, г. Москва 121552, Российская Федерация;
² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, ул. Островитянова, д. 1, г. Москва 117997, Российская Федерация

*Автор ответственный за связь с редакцией: Мусаайхова Сайнаб Абдулбасировна, врач-кардиолог приемного отделения, Институт клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, ул. Академика Чазова, д. 15 а, г. Москва 121552, Российская Федерация, e-mail: saina170790@icloud.com, ORCID: 0009-0009-6866-582X

Валиева Зарина Солтановна, к.м.н., старший научный сотрудник, отдел легочной гипертензии и заболеваний сердца, Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация, ORCID: 0000-0001-8937-1796

Мартынюк Тамара Витальевна, д.м.н., руководитель отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца, Институт клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России; профессор кафедры кардиологии, факультет дополнительного профессионального образования, РНИМУ имени Н.И. Пирогова, г. Москва, Российская Федерация, тел.: 8-495-414-64-50, e-mail: trukhiniv@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9022-8097

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить влияние риоцигуата на функциональный и гемодинамический статус, ремоделирование правых камер сердца, а также безопасность терапии как у ранее нелеченных пациентов с идиопатической легочной гипертензией (ИЛГ) и неоперабельной хронической тромбоэмболической ЛГ (ХТЭЛГ), так и у пациентов с переключением на риоцигуат при недостижении целей лечения при приеме силденафила.

Материал и методы. Всего в исследование включен 161 пациент с прекапиллярной ЛГ, трехлетний период наблюдения завершили 137 больных. Из 55 пациентов с ИЛГ терапия риоцигуатом начата после верификации диагноза – у 39 (подгруппа 1); 16 больным, ранее принимавшим силденафил, не достигших целей лечения, составили подгруппу 2 переключения на риоцигуат. Из 82 пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ риоцигуат назначался впервые 45 пациентам, у 37 больных реализована стратегия переключения после 24-часовой отмены силденафила. Титрация дозы риоцигуата с 1 мг 3 раза/сут. проводилась согласно стандартному алгоритму до 7,5 мг/сут. К 36-му мес. в группах ИЛГ и ХТЭЛГ 92,4% и 94,8% пациентов соответственно получали 7,5 мг/сут. Исходно, через 12, 24 и 36 мес. всем пациентам проводился тест 6-минутной ходьбы (Т6МХ) с оценкой индекса одышки по шкале Борга и SpO₂, эхокардиография (ЭхоКГ), катетеризация правых отделов сердца (КПОС), оценивался профиль безопасности терапии.

Результаты. Исходно в группе ХТЭЛГ по сравнению с ИЛГ была достоверно выше доля пациентов ФК III-IV (70,7% против 41,8%); дистанция в Т6МХ (ДТ6МХ) составила 291 [232;385] м против 379 [300;448] м (p<0,001). При КПОС в группе ХТЭЛГ отмечались более низкие значения срдЛА, ЛСС, SaO₂ и SvO₂. В подгруппах переключения у пациентов с ИЛГ и ХТЭЛГ срдЛА (p=0,01), срдПП (p=0,001) и ЛСС (p=0,01) (по данным КПОС) были достоверно ниже, чем в подгруппе 1. Значения СИ и УО были достоверно выше в подгруппах 2 (p<0,05).

На фоне лечения риоцигуатом в обеих подгруппах ИЛГ достоверный прирост ДТ6МХ достигался к 6 мес. с достижением ФК I-II (ВОЗ) у 75% и 70%

больных. В подгруппе 1 к 36 мес. лечения наблюдался наибольший прирост 97м; в подгруппе переключения достигнутый к 6 мес. прирост ДТ6МХ сохранялся к 36 мес. У пациентов ХТЭЛГ отмечалось значимое улучшение ФК (p=0,001) при ДТ6МХ 48м (p=0,001). В подгруппе 1 ХТЭЛГ прирост ДТ6МХ составил 68,2 м (p=0,001) с достижением 82,6 м к 36 мес. лечения. В подгруппе 2 достоверная динамика ДТ6МХ отмечена к 1-му году наблюдения с достижением прироста на 136,6 м к 36 мес. У пациентов с ИЛГ и ХТЭЛГ к 36 мес. лечения риоцигуатом по данным ЭхоКГ было выявлено снижение СДЛА (p=0,02 и p=0,03, соответственно); срдЛА (p=0,03 и p=0,01, соответственно), что подтверждалось данными КПОС; отмечалось уменьшение базального размера правого желудочка (p=0,04) и увеличение ФАС ПЖ (p=0,04 и p=0,03, соответственно). В подгруппах 1 ΔSvO₂ у больных с ИЛГ и ХТЭЛГ были достоверно больше в сравнении с подгруппами 2. Доля пациентов низкого риска увеличивалась за период наблюдения, достигнув 26,7% в группе ИЛГ и 44,8% в группе ХТЭЛГ к 36 мес. терапии риоцигуатом. В подгруппах переключения терапия риоцигуатом приводила к сохранению режимов терапии на протяжении года. Только 6,2% больных к 24-му и 36-му мес. лечения потребовалось назначение 3-го препарата. За время лечения не наблюдалось серьезных нежелательных явлений (НЯ). Наиболее частыми НЯ явились назофарингит, заложенность носа, одышка.

Выводы. Терапия риоцигуатом в течение 36 мес. продемонстрировала стойкий положительный эффект на функциональный и гемодинамический статус, ремоделирование правых отделов сердца как у ранее нелеченных пациентов с ИЛГ и неоперабельной ХТЭЛГ, так и у пациентов из группы переключения, не достигших целей лечения на фоне терапии силденафилом.

Ключевые слова: идиопатическая легочная гипертензия, хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, силденафил, риоцигуат, стратегия переключения.

Вклад авторов: все авторы соответствуют критериям авторства ICMJE, принимают участие в подготовке статьи, наборе материала и его обработке.

Конфликт интересов: Автор статьи Мартынюк Т.В. является членом редакционного совета журнала «Евразийский Кардиологический Журнал», но не имеет никакого отношения к решению опубликовать эту статью. Статья

прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов или личных отношений, связанных с публикацией настоящей статьи.

Финансирование статьи. Не осуществлялось.

✉ SAINA170790@ICLOUD.COM

Для цитирования: Мусаайхова С.А., Валиева З.С., Мартынюк Т.В. Результаты длительной терапии риоцигуатом, включая стратегию переключения с силденафила, у пациентов с легочной гипертензией различного генеза. Евразийский кардиологический журнал. 2023;(4):42-55. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-4-42-55>

Рукопись получена: 23.10.2023 | **Рецензия получена:** 03.11.2023 | **Принята к публикации:** 03.11.2023

© Мусаайхова С.А., Валиева З.С., Мартынюк Т.В., 2023

Данная статья распространяется на условиях «открытого доступа», в соответствии с лицензией CC BY-NC-SA 4.0 («Attribution-NonCommercial-ShareAlike») / «Атрибуция-Некоммерчески-Сохранение Условий» 4.0), которая разрешает неограниченное некоммерческое использование, распространение и воспроизведение на любом носителе при условии указания автора и источника. Чтобы ознакомиться с полными условиями данной лицензии на русском языке, посетите сайт: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.ru>

*Saina A. Musashaykhova¹, Zarina S. Valieva¹, Martynyuk Tamila V.^{1,2}

RESULTS OF LONG-TERM RIOCIQUAT THERAPY, INCLUDING A SWITCHING STRATEGY FROM SILDENAFIL, IN PATIENTS WITH PULMONARY HYPERTENSION OF VARIOUS GENESIS

¹ A.L. MYASNIKOV SCIENTIFIC RESEARCH INSTITUTE OF CLINICAL CARDIOLOGY, E.I. CHAZOV NATIONAL MEDICAL RESEARCH CENTRE OF CARDIOLOGY, 15A ACADEMICIAN CHAZOVA ST., MOSCOW 121552, RUSSIAN FEDERATION² PIROGOV RUSSIAN NATIONAL RESEARCH MEDICAL UNIVERSITY, OSTROVITIANOV STR. 1, MOSCOW 117997, RUSSIAN FEDERATION.

*Saina A. Musashaykhova, Cardiologist, Department of the organization of quality control of medical care and examination of temporary disability, A.L. Myasnikov Scientific Research Institute of Clinical Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of cardiology, 15a Academician Chazova St., Moscow 121552, Russian Federation, e-mail: saina170790@icloud.com, ORCID: 0009-0009-6866-582X

Zarina S. Valieva, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Pulmonary Hypertension and Heart Diseases, A.L. Myasnikov Scientific Research Institute of Clinical Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of cardiology, Moscow, Russian Federation, ORCID: 0000-0001-8937-1796

Tamila V. Martynyuk, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of pulmonary hypertension and heart diseases, A.L. Myasnikov Scientific Research Institute of Clinical Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of cardiology; professor, Department of Cardiology, Faculty of Continuing Professional Education, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation, tel.: 8-495-414-64-50, e-mail: trukhiniv@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9022-8097

SUMMARY

Aim: to study the influence of riociguat on the functional and hemodynamic status, remodeling of the right heart, as well as the safety of therapy in both previously untreated patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension (IPAH) and inoperable chronic thromboembolic PH (CTEPH), and those not achieved treatment goals with sildenafil therapy and switching to riociguat.

Materials and methods. A total of 161 pts with precapillary PH were included in the study; 137 pts completed the three-year observation period. Of 55 IPAH pts riociguat was started after diagnosis verification in 39 pts (subgroup 1); 16 pts previously taking sildenafil who did not achieve treatment goals comprised subgroup 2 of switching to riociguat. Of 82 inoperable CTEPH pts riociguat was started in 45 naïve pts; a switching strategy riociguat was implemented in 37 pts after 24-hour withdrawal of sildenafil. The dose titration of riociguat was started from 1 mg TID according to the standard algorithm up to 7.5 mg/day. By month 36 92.4% and 94.8% of pts with IPAH and CTEPH, respectively, received 7.5 mg/day. At baseline, at month 12, 24 and 36 all pts underwent a 6-minute walking test (6MWT) with the assessment of the dyspnea index according to the Borg scale and SpO₂, echocardiography (Echo), right heart catheterization (RHC), and the safety profile was assessed.

Results. At baseline, the proportion of pts with FC III-IV in CTEPH group compared to IPAH group, was significantly higher (70.7% vs 41.8%); the distance in T6MX (d6MWT) was 291 [232;385] m vs 379 [300;448] m ($p<0.001$). CTEPH pts had lower values of sPAP, PVR, SaO₂ and SvO₂ assessed by RHC. In the switching subgroups 2 of pts with IPAH and CTEPH, achieved levels of sPAP ($p=0.01$), sRAP ($p=0.001$) and PVR ($p=0.01$) (RHC) were significantly lower than in subgroups 1. The baseline levels of CI and SV were significantly higher in subgroups 2 ($p<0.05$). During riociguat treatment in both subgroups of IPAH,

a significant increase in d6MWT was achieved by 6 months with FC I-II (WHO) in 75% and 70% of patients. In the subgroup 1 to 36 months the greatest increase by 97m was achieved; in the switching subgroup the increase in d6MWT was noticed by month 6, which was maintained by month 36. In CTEPH patients, there was a significant improvement in FC ($p=0.001$) with Δ T6MX 48m ($p=0.001$). In subgroup 1 with CTEPH, the d6MWT increase was 68.2m ($p=0.001$), reaching 82.6m by month 36. In subgroup 2 the significant change of d6MWT were noted by the 1st year of FU, reaching 136.6m by month 36. In IPAH and CTEPH pts by month 36 of riociguat therapy, a significant decrease of mPAP, SPAP were found by echo, which was confirmed by RHC; there was a decrease in the basal size of the right ventricle (RV) ($p=0.04$) and an increase in RV FAC ($p=0.04$ and $p=0.03$, respectively). In subgroups 1, Δ SvO₂ in ts with IPAH and CTEPH were significantly higher compared to subgroups 2. During FU period the proportion of low-risk pts increased to 26.7% in IPAH group and 44.8% in CTEPH group at month 36. In subgroups 2 riociguat therapy resulted in maintenance of treatment regimens throughout the year. Only 6.2% of pts by month 24 and 36 required the prescription of a 3d specific drug. No serious adverse events (AEs) were observed during treatment. The most common AEs were nasopharyngitis, nasal congestion, and dyspnea.

Conclusions: Riociguat therapy for 36 months demonstrated a persistent positive effect on the functional and hemodynamic status, remodeling of the right heart both in previously untreated patients with IPH and inoperable CTEPH, and in patients from the switching groups who did not achieve treatment goals with sildenafil therapy.

Key words: idiopathic pulmonary arterial hypertension, chronic thromboembolic pulmonary hypertension, sildenafil, riociguat, switching strategy.

Authors contributions. All authors meet the ICMJE criteria for authorship, participated in the preparation of the article, the collection of material and its processing.

Conflict of interest: The author of the article Martynyuk Tamila V. is member of the editorial board of Eurasian heart journal, but she has nothing to do with the

decision to publish this article. The article passed the peer review procedure adopted in the journal. The authors declare no apparent and potential conflicts of interest or personal relationships related to the publication of this article.

Funding for the article: none.

✉ SAINA170790@ICLOUD.COM

For citation: Saina A. Musashaykhova, Zarina S. Valieva, Martynyuk Tamila V. Results of long-term riociguat therapy, including a switching strategy from sildenafil, in patients with pulmonary hypertension of various genesis. Eurasian heart journal. 2023;(4):42-55 (In Russ.). <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-4-42-55>

Received: 23.10.2023 | **Revision Received:** 03.11.2023 | **Accepted:** 03.11.2023

© Saina A. Musashaykhova, Zarina S. Valieva, Martynyuk Tamila V., 2023

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International (CC BY-NC-SA 4.0) License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

ВВЕДЕНИЕ

Ключевым морфологическим субстратом прекапиллярной легочной гипертензии (ЛГ) является ремоделирование мелких артерий и артериол малого круга кровообращения, что приводит к повышению легочного сосудистого сопротивления и давления в легочной артерии с развитием правожелудочковой сердечной недостаточности [1,2]. Классическими вариантами прекапиллярной ЛГ являются легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) с эталонной идиопатической формой патологии (ИЛГ) и хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ). До 60% больных ХТЭЛГ являются операбельными: в результате проведения легочной тромбэндартерэктомии можно достичь регресса ЛГ вплоть до нормализации гемодинамики [2,3]. При неоперабельной форме ХТЭЛГ в дистальном сосудистом русле легких, как и при ЛАГ, возникают сходные изменения – гипертрофия и фиброз интимы, гипертрофия меди, плексиформные повреждения [4]. Основой морфологических изменений является повреждение эндотелия, дисбаланс между вазоконстрикторными и вазодилатирующими факторами, с преобладанием тромбоцитарных, провоспалительных и митогенных эффектов, что способствует вазоконстрикции и тромбозам, пролиферативным и воспалительным изменениям в микроциркуляторном русле легких [1,2].

В патогенезе ЛАГ и неоперабельной ХТЭЛГ доказано снижение биодоступности оксида азота (NO) и уровня циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), как его вторичного мессенджера, в качестве важнейшей мишени современной лекарственной терапии, воздействующей на вазоконстрикцию и ремоделирование мелких легочных артерий и артериол, перегрузку правого желудочка [4-7].

Ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5 (ИФДЭ-5) – силденафил и тадалафил – являются наиболее часто назначаемыми препаратами для лечения ЛАГ [7,8]. Однако значительная часть пациентов не достигала удовлетворительного результата на фоне терапии ИФДЭ-5, что послужило основой для изучения стратегии переключения на риоцигуат, как первый представитель класса стимуляторов рГЦ с двойным механизмом действия [9,10]. Препарат сенситизирует растворимую гуанилатциклазу (рГЦ) к эндогенному NO путем стабилизации связи NO-рГЦ, а также напрямую стимулирует фермент через другой участок связи, независимо от NO [11,12].

В отличие от других препаратов специфической терапии стимулятор растворимой гуанилатциклазы риоцигуат рекомендован для лечения пациентов ЛАГ, так и с ХТЭЛГ при неоперабельных или резидуальных формах [1,2]. Высокая эффективность замены ИФДЭ-5 на риоцигуат показана в ряде исследований, в частности 24-недельном многоцентровом открытом рандомизированном контролируемом исследовании

REPLACE [13]. Однако имеется очевидный дефицит данных в пользу долгосрочности результатов терапии.

Целью исследования явилось изучить влияние риоцигуата на функциональный и гемодинамический статус, ремоделирование правых камер сердца, а также оценить безопасность терапии как у ранее нелеченных пациентов с ИЛГ и неоперабельной ХТЭЛГ, так и у пациентов с переключением на риоцигуат при недостижении целей лечения при приеме силденафила.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В проспективное открытое одноцентровое исследование в НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. академика Е.И. Чазова» Минздрава России в соответствии с рекомендациями надлежущей клинической практики и Хельсинкской декларацией за период 2016-2019 гг. включен 161 пациент с подтвержденной прекапиллярной ЛГ.

Критериями включения были возраст >18 лет; верифицированный диагноз ИЛГ или неоперабельной ХТЭЛГ (дистальный тип тромбоцитарного поражения легочных артерий, не подлежащий хирургическому и интервенционному лечению); функциональный класс (ФК) II-III (ВОЗ); дистанция в тесте 6-минутной ходьбы (ДТ6МХ) 165–440 м; сердечный индекс (СИ) <3,0 л/мин/м²; среднее давление в легочной артерии (срДЛА) >25 мм рт. ст.; давление заклинивания в легочной артерии (ДЗЛА) ≤15 мм рт. ст. и легочное сосудистое сопротивление (ЛСС) >400 дин × сек × см⁻⁵; отрицательный тест на вазореактивность при КПОС у пациентов с впервые выявленной ИЛГ; отсутствие ЛАГ-специфической терапии (подгруппа 1) или прием стабильной терапии силденафилом и антагонистами рецепторов эндотелина (АРЭ) или ингаляционным илопростом в течение не менее 3 мес.

Критериями исключения явились возраст <18 лет; ЛГ, обусловленная заболеваниями легких и/или гипоксией (группа 3), патологией левых отделов сердца (группа 2), другой патологией (группа 5); ХТЭЛГ с возможностью проведения хирургического и/или интервенционного вмешательства, беременность, лактация; гипотония (систолическое артериальное давление <95 мм рт. ст.); индивидуальная непереносимость риоцигуата.

Критериями недостаточного клинического ответа на терапию силденафилом для групп переключения было наличие как минимум одного из перечисленных факторов: сохранение ФК III (ВОЗ), несмотря на прием терапии силденафилом (монотерапия или сочетание с АРЭ или ингаляционным илопростом) в стабильных дозах на протяжении не менее трех месяцев; ДТ6МХ 165-440 м; среднее давление в правом предсердии (срДПП) 8-14 мм рт. ст. и СИ 2,0-2,5 л/мин/м² согласно данным катетеризации правых отделов сердца (КПОС).

Клинико-демографические показатели в группах ЛГ представлены в таблице 1.

Таблица 1. Исходные клинико-демографические показатели пациентов

Table 1. Baseline clinical and demographic parameters of patients

Показатели	Группа ИЛГ n=55	Группа ХТЭЛГ n=82	P-value
Возраст на момент постановки диагноза, годы	37,0 [29,0; 50,0]	55,0 [45,0; 63,0]	0,000002
Мужчины, n (%)	5 (9,1%)	34 (41,5%)	0,000001
Длительность периода до установления диагноза, мес.	15,0 [7,0; 31,0]	10,5 [45,0; 29,0]	0,030
Длительность терапии силденафилом, мес.	5,0 [0; 25,0]	14,0 [3,0; 36,0]	0,021
Длительность заболевания до начала терапии риоцигуатом, мес.	37,0 [14,0; 77,0]	42,0 [23,0; 91,0]	0,008
ИМТ, кг/м ²	26,0 [22,0; 30,0]	27,5 [24,0; 32,0]	0,120

Примечание/Note: ИМТ – индекс массы тела (BMI – body mass index)

Трехлетний период наблюдения завершили 137 больных. Из 55 пациентов с ИЛГ 39 пациентам риоцигуат назначался после верификации диагноза; 16 больных, ранее принимавших силденафил и не достигших целей лечения, составили группу переключения. Из 82 пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ риоцигуат назначался впервые 45 пациентам, а у 37 больных реализована стратегия переключения. Титрация дозы риоцигуата, начиная с 1 мг 3 раза в день, проводилась согласно стандартному алгоритму до максимальной 7,5 мг/сутки при отсутствии гипотонии и НЯ.

Пациентам из подгруппы переключения (подгруппа 2), которые не достигли целей лечения на фоне терапии силденафилом, через 24 часа после последнего приема силденафила была инициирована терапия риоцигуатом в начальной дозе 1 мг 3 раза в сутки.

В подгруппе переключения с ИЛГ (n=16) замена на риоцигуат проводилась с силденафила (n=13), ИФДЭ-5 + бозентан (n=2), ИФДЭ-5 + илопрост (n=1). В подгруппе переключения с ХТЭЛГ (n=37) предшествующая терапия включала силденафил (n=31) или ИФДЭ-5 + илопрост (n=6).

Оценка риска проводилась по шкале стратификации, предложенной в Европейских рекомендациях 2015 г. и Евразийских рекомендациях по ЛГ 2019 г. В этой модели учитывается панель параметров клинического, функционального, гемодинамического статуса, ЭхоКГ, уровня биомаркеров для установления риска летальности у пациентов с ЛАГ в течение одного года. Критерии низкого риска летальности (<5% в течение года) включают ФК I или II (ВОЗ) и ДТ6МХ 380-440 м; пиковое потребление кислорода >15 мл/мин/кг и вентиляционный эквивалент CO_2 <45 по данным кардиореспираторного нагрузочного теста; нормальные значения натрийуретического пептида; нормализация размеров и функции правого желудочка (ПЖ) по данным

ЭхоКГ или магнитно-резонансной томографии сердца; срДПП <8 мм рт. ст. и повышение СИ более 2,5 л/мин/м² по данным КПОС. Промежуточный или высокий риск устанавливается при наличии, по меньшей мере, единственного критерия соответствующего профиля.

Исходно и далее ежегодно в ходе динамического наблюдения на фоне приема терапии риоцигуатом всем пациентам проводились: Т6МХ по стандартной методике с оценкой выраженности одышки по шкале Борга, включающей 10 баллов от отсутствия до максимальной выраженности, у всех пациентов определялись SpO_2 , частота сердечных сокращений (ЧСС), АД до и после Т6МХ, проводились ЭхоКГ и КПОС, фиксировались события клинического ухудшения и профиль безопасности с учетом НЯ.

Трансторакальная ЭхоКГ проводилась на ультразвуковом приборе экспертного класса Vivid E9 (GE Healthcare, США) с использованием датчика M5S-D для регистрации изображений в 2D режиме. Для определения фаз сердечного цикла во время исследования выполнялась синхронная запись ЭКГ. Исследование проводилось с использованием стандартных эхокардиографических доступов и режимов. Расчет систолического давления в легочной артерии (сДЛА) проводился по формуле: $\text{сДЛА} = \text{мГДсТК} + \text{РПП}$, где мГДсТК – максимальный систолический градиент на трикуспидальном клапане, РПП – давление в правом предсердии [14]. Расчет срДЛА проводился по формуле: $\text{срДЛА} = \text{срГДсТК} + \text{РПП}$, где срГДсТК – средний систолический градиент на ТК. Для определения ДПП оценивался диаметр нижней полой вены и ее коллапсирование на вдохе. Для проведения КПОС использовался аппарат Allura Xper FD10 (Philips, Нидерланды). Во время процедуры проводилась прямая манометрия с определением давления в легочной артерии, правых камерах сердца и ДЗЛА с применением катетера Сван-Ганца.

Дизайн исследования

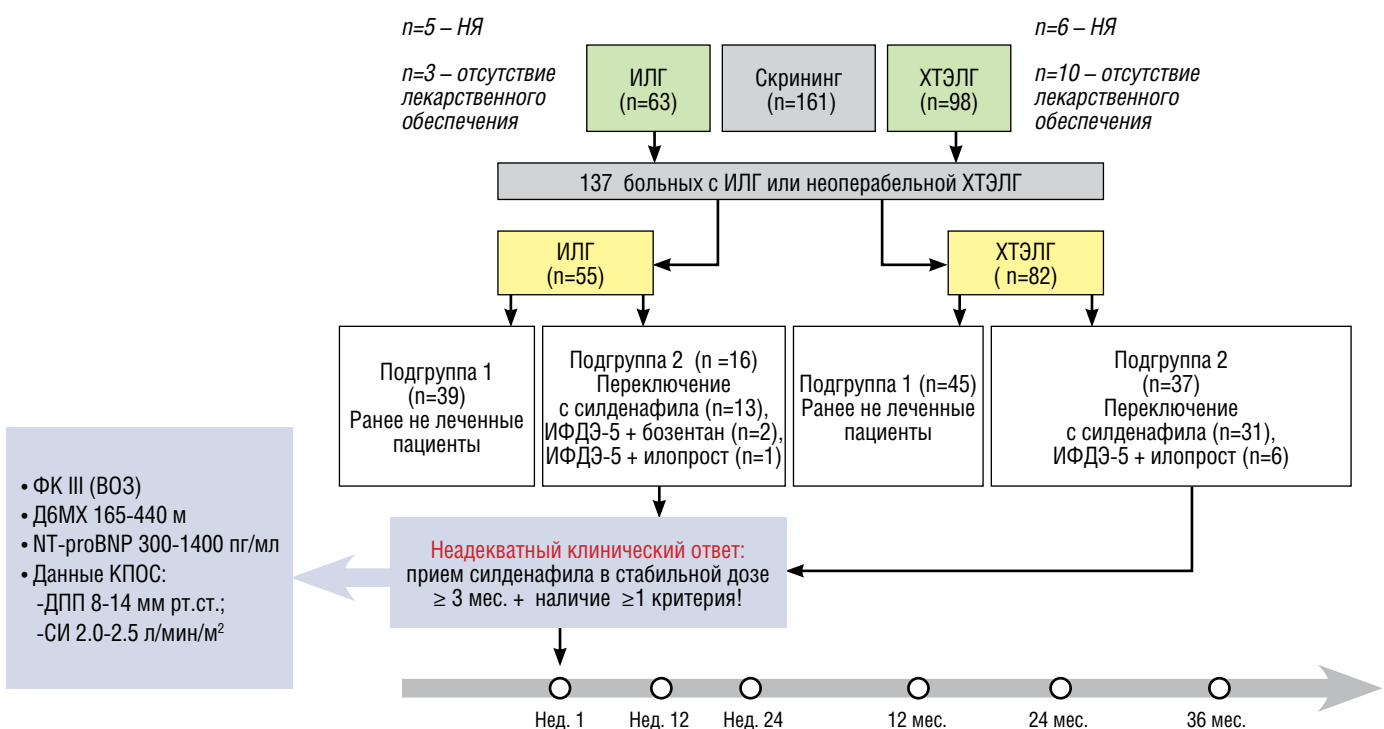


Рисунок 1. Дизайн исследования

Figure 1. Study design

Статистическая обработка данных проводилась с использованием компьютерной программы Statistica v. 10.0 for Windows (StatSoftInc, USA), предусматривающей возможность параметрического и непараметрического анализа. Оценка различий между группами и подгруппами проводилась с использованием критерия Манна-Уитни (U-критерий). Статистически значимые различия считались при достигнутом уровне $p < 0,005$. Оценка динамики показателей на фоне терапии проводилась с применением непараметрического анализа по Вилкоксоу. Результаты исследований представлены в виде медианы и межквартильного размаха (25-й и 75-й процентиль). Использовали парный и непарный критерии Стьюдента. Проверляли соответствие количественных показателей нормальному закону распределения. Сравнение качественных показателей проводили с помощью критерия Пирсона хи-квадрат.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При оценке исходного функционального статуса в группе ХТЭЛГ доля наиболее тяжелых пациентов с ФК III-IV (ВОЗ) была достоверно выше (70,7% против 41,8%) при средней ДТ6МХ 291 [232;385] м по сравнению с 379 [300;448] м в группе ИЛГ ($p < 0,001$) (табл. 2, рис. 2). У больных с ХТЭЛГ при выполнении Т6МХ отмечалась большая выраженность одышки при более низком значении SpO_2 после Т6МХ; при этом SpO_2 до Т6МХ в среднем в группах ИЛГ и ХТЭЛГ не различались. В подгруппах лечения исходно различий по среднему ФК, ДТ6МХ, индексу одышки по Боргу, SpO_2 не отмечалось (табл. 2).

По данным трансторакальной ЭхоКГ у пациентов с ИЛГ и ХТЭЛГ на момент включения выявлялись типичные признаки

ремоделирования правых отделов сердца и снижение систолической функции ПЖ (табл. 3). При сравнительном анализе срДЛА в группе ИЛГ было достоверно выше по сравнению с группой ХТЭЛГ, при этом параметры оценки правых отделов сердца и ствола ЛА не различались. У пациентов ХТЭЛГ выявлены достоверно большие значения ЛП, КДР ЛЖ, ММЛЖ, корня аорты, которые находились в пределах нормальных значений.

При сопоставлении показателей в подгруппах лечения по всему спектру параметров достоверных различий выявлено не было. У пациентов с ХТЭЛГ в подгруппе переключения исходно была меньше СПП ($p < 0,05$) по сравнению с группой стартовой терапии риоцигуатом.

При КПОС у пациентов ИЛГ и ХТЭЛГ выявлена типичная картина прекапиллярной ЛГ. При сопоставлении исходных параметров в группе ХТЭЛГ отмечались более низкие значения срДЛА, ЛСС, SaO_2 и SvO_2 , другие показатели достоверно не различались. В подгруппах переключения у пациентов с ИЛГ и ХТЭЛГ исходные значения срДЛА ($p = 0,01$), срДПП ($p = 0,001$) и ЛСС ($p = 0,01$) (по данным КПОС) были достоверно ниже, чем в подгруппе 1. Значения СИ и УО были достоверно выше в подгруппах 2 ($p < 0,05$).

В обеих подгруппах ИЛГ достоверный прирост ДТ6МХ достигался уже к 6 мес. лечения риоцигуатом при достижении ФК I-II (ВОЗ) у 75% и 70% больных соответственно (рис. 3 и 4). В подгруппе 1 к 36 мес. лечения наблюдался наибольший прирост +97 м; в подгруппе переключения достигнутый к 6 мес. прирост ДТ6МХ сохранялся к 36 мес.

У пациентов из общей группы ХТЭЛГ с исходно более низкой ДТ6МХ к 6 мес. лечения также отмечалось значимое улуч-

Таблица 2. Исходная функциональная характеристика пациентов
Table 2. Baseline functional characteristics of patients

Исходные параметры	Группа ИЛГ (n=55)	Пациенты с ИЛГ		Группа ХТЭЛГ (n=82)	Пациенты с ХТЭЛГ	
		Подгруппа 1 (n=39)	Подгруппа 2 (n=16)		Подгруппа 1 (n=45)	Подгруппа 2 (n=37)
ФК I/II/III/IV (ВОЗ)	5/26/22/2	5/18/14/2	0/8/8/0	3/21/50/8	2/10/32/7	1/11/18/1
ДТ6МХ, м	379 [300;448] ***	385,3 [304; 415]	372 [327; 425]	291 [232;385]	296 [235;378]	306 [241;387]
Индекс одышки по Боргу, баллы	4,0 [2,0;5,0] ***	3,5 [1,8; 4,5]	4,2 [2,0;5,3]	5,5 [1,5;6,0]	5,8 [1,8;6,5]	5,2 [2,0;5,7]
SpO_2 до Т6МХ, %	95 [92;97]	94,2 [92,0; 97,2]	95,5 [93,5; 98]	94 [91,0; 96,5]	93,6 [90,7; 96,0]	95 [90; 96,5]
SpO_2 после Т6МХ, %	96 [91;97] *	93,6 [91,5;98,0]	92,7 [91,0; 97,0]	92,3 [89,2;95,0]	91,8 [86,5;94,3]	93,0 [89,5;95,5]

Примечание: * $p < 0,05$; *** $p < 0,001$ – по сравнению с группой ХТЭЛГ

Note: * $p < 0,05$; *** $p < 0,001$ – as compared with CTEPH group

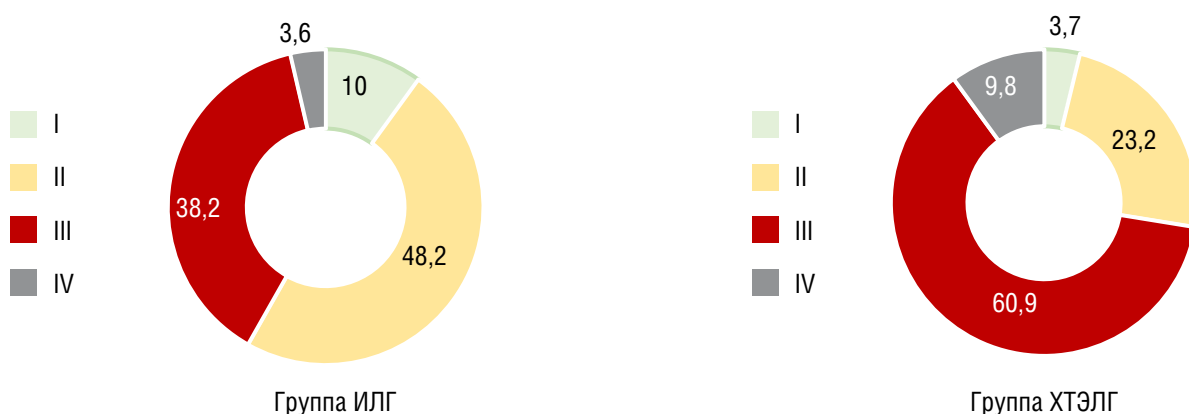


Рисунок 2. Исходный ФК (ВОЗ) у пациентов с ИЛГ и ХТЭЛГ

Figure 2. Baseline FC (WHO) in patients with IPAH and CTEPH

Таблица 3. Исходные параметры трансторакальной эхокардиографии и КПОС
Table 3. Baseline parameters of transthoracic echocardiography and RHC

Параметры	Группа ИЛГ (n=55)	Пациенты с ИЛГ		Группа ХТЭЛГ (n=82)	Пациенты с ХТЭЛГ	
		Подгруппа 1 (n=39)	Подгруппа 2 (n=16)		Подгруппа 1 (n=45)	Подгруппа 2 (n=37)
ЭхоКГ:						
СПП, см ²	23,0 [18,0; 28,3]	23,7 [18,2;28,0]	22,4 [17,8;27,2]	25,3 [22; 30,5]	28,0 [25,2;30,8] #	24,6 [18,4; 27,8]
БРПЖ, см	4,7 [4,2; 5,2]	4,5 [4,1; 5,0]	4,7 [3,9; 4,9]	4,7 [4,3; 5,1]	4,6 [4,1; 4,9]	4,8 [4,2; 5,2]
ТПСПЖ, см	0,70 [0,61;0,79]	0,68 [0,60;0,76]	0,71 [0,63;0,78]	0,68 [0,63;0,80]	0,67 [0,61;0,77]	0,69 [0,60;0,72]
TAPSE, см	1,57 [1,20; 1,85]	1,61 [1,48; 1,85]	1,52 [1,24; 1,65]	1,64 [1,31; 1,90]	1,74 [1,41; 1,82]	1,52 [1,24; 1,74]
ДИЭ	1,58 [1,43; 1,82]	1,67 [1,41; 1,90]	1,55 [1,42; 1,58]	1,62 [1,46; 1,85]	1,64 [1,45; 1,89]	1,53 [1,41; 1,69]
ФАС ПЖ, %	26,5 [22,8; 35,6]	25,3 [21,5; 35,5]	26,8 [24,9; 34,5]	25,5 [23,2; 35,3]	24,3 [21,5; 35,5]	26,7 [24,8; 35,1]
Ствол ЛА, см	3,3 [2,9; 3,6]	3,2 [2,9; 3,6]	3,4 [2,9; 3,7]	3,1 [2,9; 3,4]	3,2 [3,0; 3,6]	3,3 [2,9; 3,5]
СДЛА, мм рт. ст.	91 [75; 105,5]	88,1 [71; 100,5]	92,2 [74; 107,5]	85 [75; 108]	84,7 [71; 100,5]	85,5 [68; 103,5]
СрДЛА, мм рт. ст.	63 [47,3; 74,1] **	62,4 [48,8; 73,5]	64,5 [50; 68]	49,1 [40,5; 67]	48,1 [37,7; 63,7]	50,9 [41; 62]
ДЗЛА, мм рт. ст.	8,5 [7; 10]	8,7 [7; 9]	8,6 [6; 10]	9 [7; 9,3]	8,6 [7; 9,3]	9,2 [7; 9,3]
АО корень, см	3,0 [2,8;3,2] ***	2,9 [2,7; 3,0]	3,2 [2,8; 3,3]	3,35 [3,1;3,6]	3,45 [2,8; 3,7]	3,25 [2,7; 3,5]
ЛП, см	3,2[3,0;3,6] ***	3,0 [2,8; 3,4]	3,2 [2,9; 3,5]	3,65 [3,4;4,0]	3,6 [2,9; 3,8]	3,86 [3,0; 3,98]
КДР ЛЖ, см	3,9 [3,5;4,6] ***	4,0 [3,6; 4,4]	3,8 [3,7; 4,6]	4,4 [4,0;4,7]	4,6 [3,9; 4,8]	4,3 [3,8; 4,7]
ММЛЖ, г	128,9 [89,7;153,0]**	127,2 [88,1;152,5]	129,0 [90,2;153,5]	142,5 [127,7;164,5]	143,5 [128,7;165,5]	140,8 [125,8;162,8]
КПОС:						
СрДЛА, мм рт. ст.	58,2 [50,0; 75,0] *	63,5 [51; 78,5]	50,8 [46,5; 68,0] ##	53,0 [47,2; 62,5]	61,5 [41,0; 78,5]	51 [47,5; 73,0] ##
СрДПП, мм рт. ст.	6,2 [3,4; 10,8]	10,0 [5,1; 14,0]	4,0 [2,8; 6,2] ###	6,5 [3,7; 11,8]	10,2 [5,0; 13,4]	4,5 [2,2; 7,6] ###
ДЗЛА, мм рт. ст.	8,4 [4,5; 11,0]	8,3 [4,2; 10,1]	7,4 [4,5; 11,0]	9,3 [6,0; 12,2]	10,1 [4,7; 11,2]	8,8 [4; 11]
УО, мл	46,9 [35,5; 55]	45,6 [32,5; 50,5] #	55,7 [40,5; 66,5]	47 [42; 57]	49,5 [35,5; 55,3]	57,9 [39,5; 65,0]
СИ, л/мин/м ²	2,0 [1,56; 2,30]	1,79 [1,57; 2,0]	2,15 [2,10; 2,35] #	2,10 [1,46; 2,21]	1,85 [1,42; 1,90]	2,20 [2,0; 2,35] #
SaO ₂ , %	96,0 [91,2; 98,5] *	95,3 [91,5; 98,3]	96,3 [92,1; 98,8]	92,5 [90,4; 94,2]	92,4 [91,4; 98,2]	90,6 [91,5; 98,0]
SvO ₂ , %	63,2 [58; 67,5] *	61,8 [53; 63]	60,5 [57; 66,5]	58,0 [54; 61]	58,3 59,5 [53; 63]	60,9 61 [57; 66,5]
ЛСС, дин × с × см ⁻⁵	1142,0 [900;1544] *	1019,9 [956;1520]	1278, 8 [1059;1456] ##	989 [800;1189]	940,9 [856,2;1110,0]	1044,1 [959;1556] ##

Примечание/Note: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – по сравнению с группой ХТЭЛГ (as compared with t CTEPH group); # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$; ### – $p < 0,001$ – по сравнению с подгруппой переключения (подгруппа 2) (as compared to the switching subgroup (subgroup 2)). ЭхоКГ – эхокардиография (echocardiography); СПП – площадь правого предсердия (area of the right atrium); БРПЖ – базальный размер правого желудочка (basal size of the right ventricle); ТПСПЖ – толщина передней стенки правого желудочка (thickness of the anterior wall of the right ventricle); TAPSE – систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана (tricuspid annulus systolic excursion); ДИЭ – диастолический индекс эксцентричности (diastolic eccentricity index); ФАС ПЖ – фракционное изменение площади правого желудочка (fractional change in the area of the right ventricle); ЛА – легочная артерия (pulmonary artery); СДЛА – систолическое давление в легочной артерии (systolic pulmonary artery pressure); срДЛА – среднее давление в легочной артерии (mean pulmonary artery pressure); ДЗЛА – давление заклинивания в легочной артерии (wedge pressure in the pulmonary artery); АО – аорта (aorta); ЛП – левое предсердие (left atrium); КДРЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка (end-diastolic size of the left ventricle); ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка (left ventricular myocardial mass); КПОС – катетеризация правых отделов сердца (right heart catheterization); срДПП – среднее давление в правом предсердии (mean right atrium pressure); СИ – сердечный индекс (cardiac index); SaO₂ – сатурация артериальной крови кислородом (oxygen saturation of arterial blood); SvO₂ – сатурация смешанной венозной крови кислородом (oxygen saturation of mixed venous blood); ЛСС – легочное сосудистое сопротивление (pulmonary vascular resistance)

шение ФК (ВОЗ) ($p=0,001$) со средней дельтой Δ ДТ6МХ +48 м ($p=0,001$) без существенной динамики индекса одышки по Боргу. У пациентов с ХТЭЛГ подгруппы 1 прирост ДТ6МХ составил 68,2 м ($p=0,001$) с достижением 82,6 м к 36 мес. лечения. В подгруппе 2 достоверная динамика ДТ6МХ отмечена к 1-му году наблюдения с достижением +136,6 м к 36 мес. Примечательно, что у пациентов с ИЛГ и ХТЭЛГ достигнутая ДТ6МХ к 36 мес. наблюдения достоверно не различалась. При

анализе SpO_2 в покое в подгруппах стартовой терапии риоцигуатом улучшение достигалось у больных с ИЛГ, начиная с 12 мес. лечения, и сохранялось к 36 мес. У пациентов с ХТЭЛГ из подгруппы 1 существенное улучшение показателя достигалось к 36 мес. В подгруппах 1 при анализе SpO_2 после Т6МХ наблюдалась аналогичная динамика: у больных с ИЛГ улучшение сохранялось с 12 мес. до 36 мес.; у пациентов с ХТЭЛГ – отмечалось к 36 мес. В подгруппах переключения показатели SpO_2 в

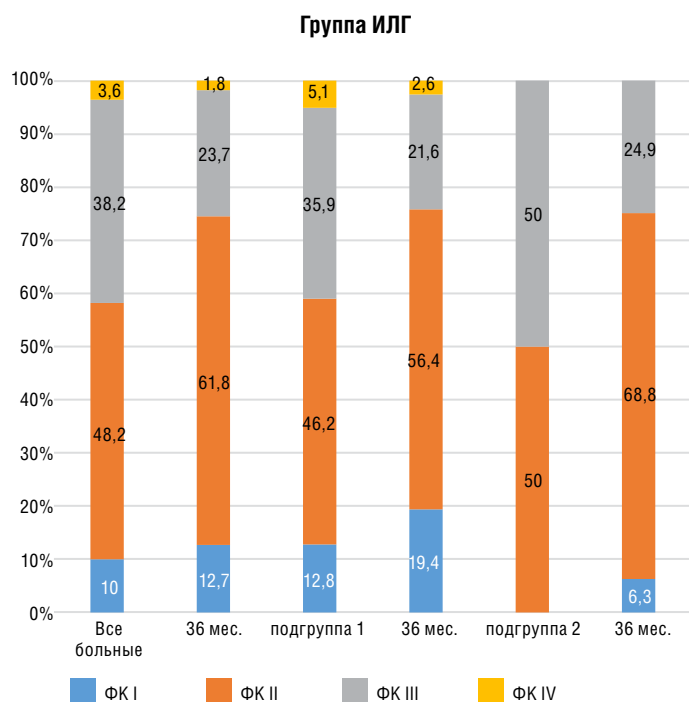


Рисунок 3. Динамика ФК (ВОЗ) на фоне специфической терапии, включающей риоцигуат, у пациентов с ИЛГ к 36 мес. наблюдения

Figure 3. FC (WHO) change on the specific therapy, including riociguat, in patients with IPAH by 36 months of FU

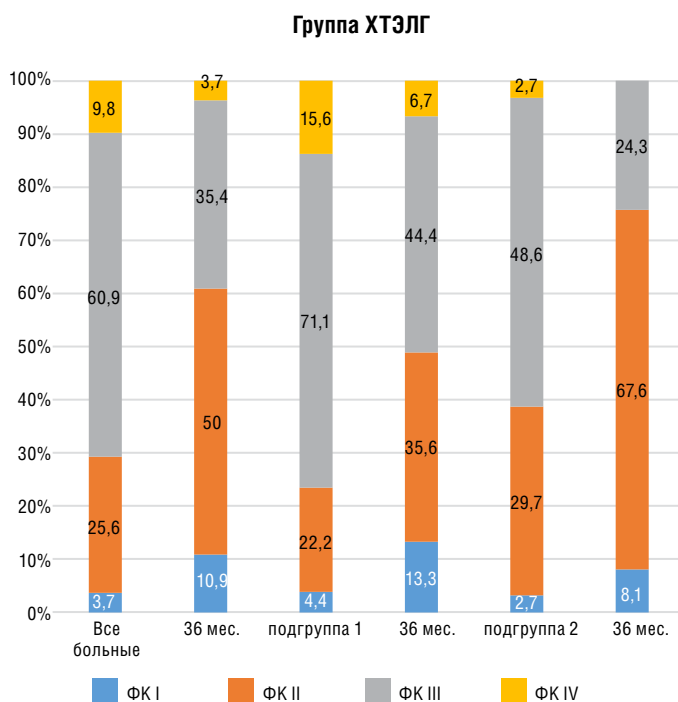
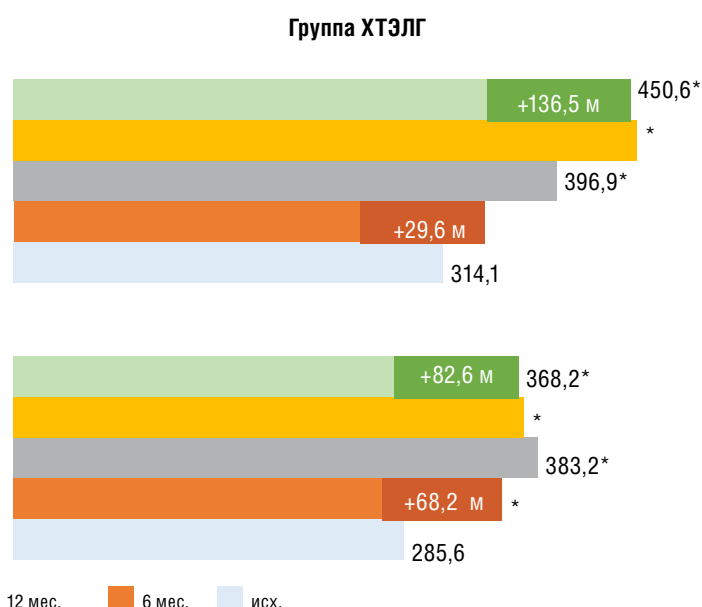
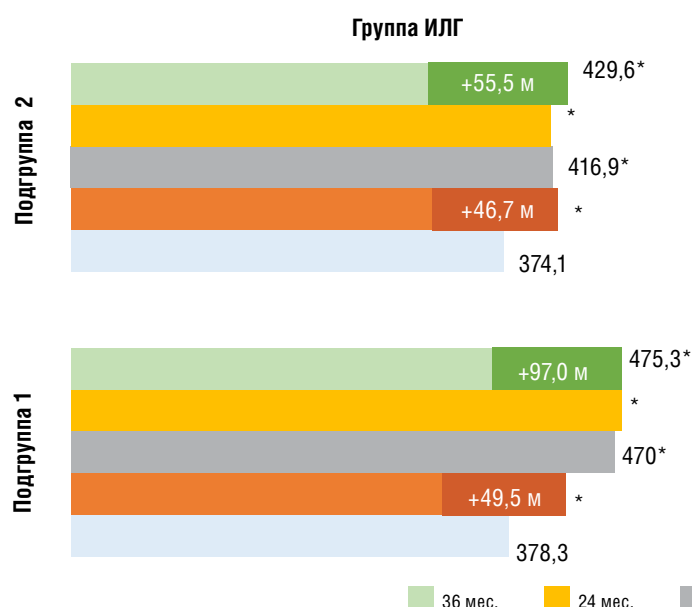


Рисунок 4. Динамика ФК (ВОЗ) на фоне специфической терапии, включающей риоцигуат, у пациентов с ХТЭЛГ к 36 мес. наблюдения

Figure 4. FC (WHO) change on the specific therapy, including riociguat, in patients with CTEPH by 36 months of FU



Примечание/Note: * $p<0,05$ – по сравнению с исходным (compared to baseline)

Рисунок 5. Динамика дистанции в тесте 6-минутной ходьбы в подгруппах ИЛГ и ХТЭЛГ за период 36-месячного лечения риоцигуатом

Figure 5. Dynamics of the distance in 6MWT in IPAH and CTEPH subgroups over the period of 36 months of riociguat treatment

покое и после Т6МХ оставались на прежних уровнях.

У пациентов с ИЛГ и ХТЭЛГ к 36 мес. лечения риоцигуатом по данным ЭхоКГ было выявлено снижение СДЛА ($p=0,02$ и $p=0,03$, соответственно); срДЛА ($p=0,03$ и $p=0,01$, соответственно); уменьшение БРПЖ ($p=0,04$) по сравнению с исходными данными, наблюдалось достоверное увеличение ФАС ПЖ ($p=0,04$ и $p=0,03$, соответственно) (табл. 4).

При сравнении средних дельт между двумя подгруппами пациентов к 36 мес. были выявлены достоверные различия па-

раметров Δ БРПЖ ($p=0,02$) у пациентов подгруппы 1 с ХТЭЛГ в сравнении с соответствующей подгруппой ИЛГ, Δ ФАС ПЖ у пациентов обеих групп ($p=0,04$ и $p=0,03$, соответственно) с более высокими значениями средних дельт в подгруппе 1 с ХТЭЛГ. Δ СДЛА и Δ срДЛА к 36 мес. лечения были наибольшими у пациентов с ХТЭЛГ из подгруппы 1. Динамика СДЛА и срДЛА подтверждалась данными КПОС (табл. 5). В подгруппах 1 Δ SvO₂ у больных с ИЛГ и ХТЭЛГ были существенно больше в сравнении с подгруппами 2.

Таблица 4. Средние дельты показателей ЭхоКГ к 36 мес. по сравнению с исходными значениями
Table 4. Mean delta of Echo parameters at 36 months as compared to baseline

Параметры	Группа ИЛГ		Группа ХТЭЛГ	
	Подгруппа 1 (n=36)	Подгруппа 2 (n=16)	Подгруппа 1 (n=40)	Подгруппа 2 (n=37)
Δ СПП, см ²	-2,46 [-3,98; 0,11]	-1,84 [-2,70; -0,21]	-3,61 [-5,98; -0,61]	-2,07 [-3,18; -0,61]
Δ БРПЖ, см	0,15 [0,02; 0,28]	0,03 [0,0; 0,35]	-0,48 [-0,91; -0,23] *#	0,02 [0,02; 0,25]
Δ TAPSE, см	0,10 [0,05; 0,64]	0,13 [0,07; 0,79]	0,06 [0,02; 0,35]	0,09 [0,02; 0,35]
Δ ДИЭ	0,14 [0,05; 0,34]	0,12 [0,03; 0,37]	0,13 [0,01; 0,28]	0,12 [0,02; 0,31]
Δ ФАС ПЖ, %	4,6 [2,2; 8,4] *	3,7 [1,1; 5,6]	8,2 [5,0; 12,6] *#	1,0 [0,5; 2,4]
Δ СДЛА, мм рт. ст.	-8,0 [-14,5; -3,2]	-6,8 [-9,0; -1,0]	-15,6 [-21,3; -4,6] *#	-7,5 [-10,0; 0,6]
Δ срДЛА, мм рт. ст.	-6,3 [-10,8; -1,2]	-5,8 [-12,3; -3,6]	-13,2 [-17,5; -6,6] *#	-4,5 [-6,5; -1,6]

Примечание: * $p<0,05$ – по сравнению с подгруппой переключения (подгруппа 2); # $p<0,05$ – по сравнению с группой ИЛГ

Note: * $p<0.05$ – compared with the switching subgroup (subgroup 2); # $p<0.05$ – compared to IPAH group

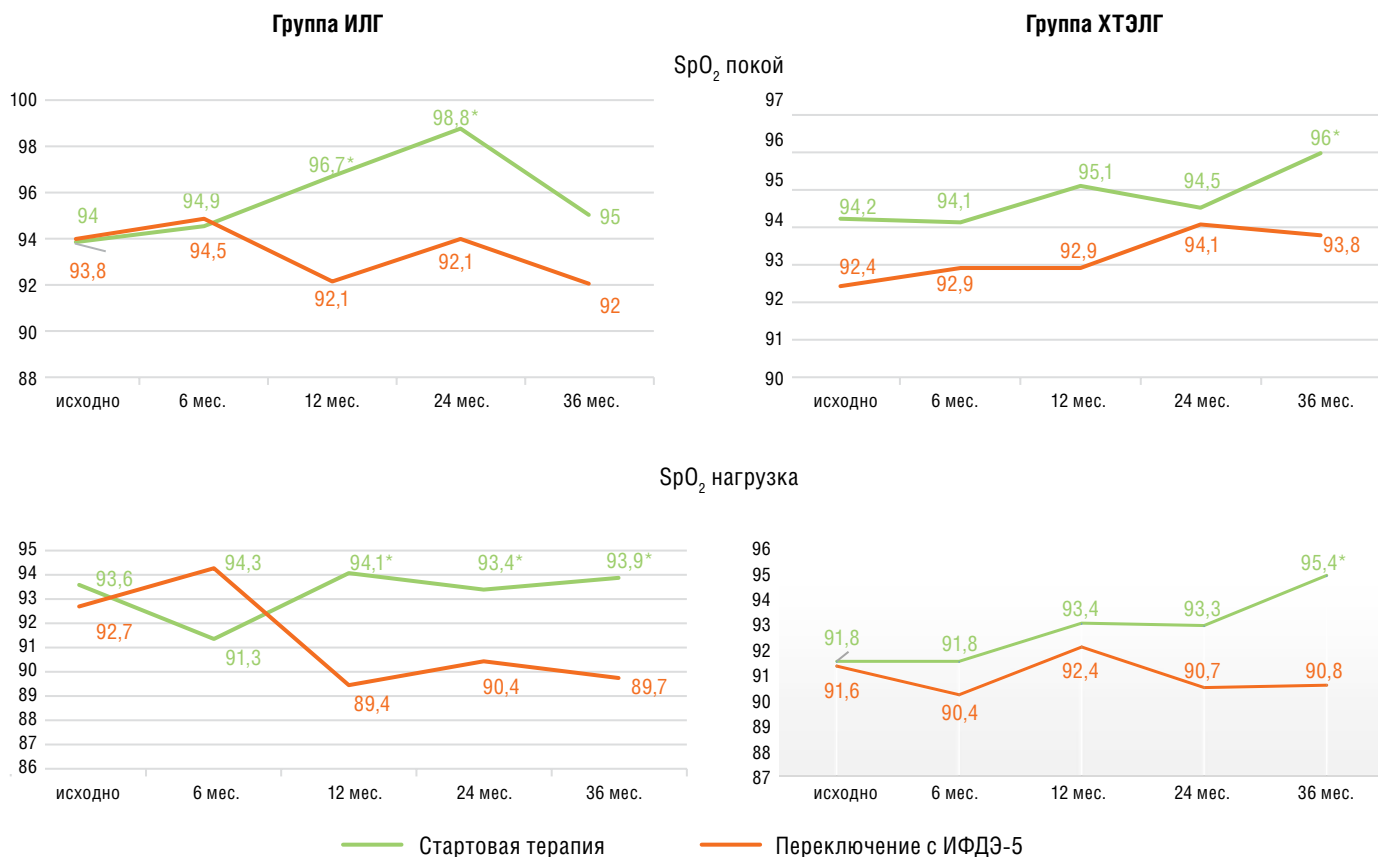


Рисунок 6. Результаты оценки теста 6-минутной ходьбы в подгруппах ИЛГ и ХТЭЛГ за период 36 месячного лечения риоцигуатом

Figure 6. Results of the 6MWT in IPAH and CTEPH subgroups over the period of 36 months of riociguat treatment

По результатам комплексного анализа показателей клинического, функционального и гемодинамического статуса пациентов было выявлено, что 30% (общая группа ИЛГ): 36% (подгруппа 1) и 24% пациентов (подгруппа 2) находились в зоне высокого риска; 46,7% больных (общая группа ИЛГ): 39,2% (подгруппа 1) и 52% пациентов (подгруппа 2) имели факторы промежуточного риска (рис. 7). 28,2% пациентов с ХТЭЛГ в общей группе (36% (подгруппа 1) и 24% пациентов (подгруппа 2)) при начальной оценке имели высокий риск годичной летальности; 60,9% (общая группа ХТЭЛГ): 39,2% (подгруппа 1) и 52% пациентов (подгруппа 2) – промежуточный риск. Доля пациентов исходно низкого риска оказалась вдвое ниже в группе ХТЭЛГ. Наиболее часто на высокий риск развития летального исхода у пациентов ИЛГ и ХТЭЛГ указывали значения СПП (76,7% и 89,1%, соответственно), СИ (83,5% и 72,5%, соответственно) и SvO₂ (73,7% и 79,3%, соответственно).

Доля пациентов низкого риска увеличивалась к 6-, 12- и 24-месячной точкам наблюдения, достигнув 26,7% в группе

ИЛГ и 44,8% в группе ХТЭЛГ к 36 мес. терапии риоцигуатом (рис. 7). Для реализации целей лечения доля пациентов ИЛГ в подгруппе 1 с потребностью в назначении двойной терапии удвоилась к 6 мес. (16,3%) и, в дальнейшем, возрастала до 51,2% и 56% к 24 и 36 мес. соответственно (рис. 8). К 6 мес. 1,8% больных в подгруппе 2 назначалась тройная специфическая терапия, эта доля постепенно возрастала и достигла 16,3% к 36 мес. В подгруппе переключения замена силденафила на риоцигуат приводила к сохранению режимов терапии на протяжении года. Только 6,2% больных к 24-му и 36-му мес. лечения потребовалось назначение 3-го препарата.

Доля пациентов с ХТЭЛГ в подгруппе 1 с потребностью в назначении двойной терапии увеличилась с 6,1% до 20% к 24 мес. наблюдения (рис. 9). Следует подчеркнуть, что в подгруппе 2 переключение с силденафила на риоцигуат в виде монотерапии способствовало реализации целей лечения, что позволило продолжить лечение без изменения схемы на протяжении 36 мес.

Таблица 5. Динамика гемодинамических параметров и SvO₂ на фоне терапии риоцигуатом подгруппах лечения
Table 5. Dynamics of hemodynamic parameters and SvO₂ with riociguat in the treatment subgroups

Данные КПОС	Стартовая терапия риоцигуатом		Переключение с ИФДЗ-5 (n=16)	
	6 мес. (n=39)	36 мес. (n=36)	6 мес. (n=16)	36 мес. (n=16)
Группа ИЛГ:				
ΔСДЛА, мм рт. ст.	-7,0 [-14,0; -3,0]	-4,7 [-14,0; -3,0]	-6,0 [-12,0; 0,0]	-2,8 [-11,0; 1,0]
ΔсрДЛА, мм рт. ст.	-4,0 [-6,0; 0,0]	-4,2 [-8,4; -2,0]	-5,0 [-7,0; -0,5]	-6,8 [-14,0; -3,0]
ΔСИ, л/мин/м ²	0,3 [0,0; 1,0]	0,5 [0,2; 0,7] *	0,4 [0,1; 0,8]	0,2 [0,0; 0,6]
ΔЛСС, дин × с × см ⁻⁵	-278,0 [-641,0; 8,0]	-198,7 [-389,0; 0,0] *	-170,0 [-605,0; 7,2]	-75,5 [-245,0; 58,0]
ΔSvO ₂ , %	4,0 [2,0; 15,0]	6,4 [1,0; 11,0] *	2,4 [2,0; 11,0]	1,7 [-1,0; 6,0]
Группа ХТЭЛГ:				
ΔСДЛА, мм рт. ст.	-11,0 [-17,5; -2,5]	-18,5 [-24,0; -4,5] *#	-8,5 [-11,0; -4,5]	-6,4 [-13,0; -2,6]
ΔсрДЛА, мм рт. ст.	-8,5 [-11,0; -4,5]	-14,5 [-19,0; -5,2] *#	-6,8 [-10,5; -2,5]	-8,0 [-6,5; -2,9]
ΔСИ, л/мин/м ²	0,4 [0,0; 0,7]	0,6 [0,3; 1,1] *	0,3 [0,0; 0,5]	0,2 [0,0; 0,4]
ΔЛСС, дин × с × см ⁻⁵	-311,0 [-608,5; -10,0]	-460,5 [-615,5; -25,0] *#	-190,0 [-675,5; 5,0]	-215,5 [-708,5; -32,5]
ΔSvO ₂ , %	4,5 [3,0; 11,5]	8,0 [0,0; 12,5] *	4,0 [2,0; 15,0]	3,2 [1,0; 9,5]

Примечание: *p<0,05 – по сравнению с подгруппой переключения (подгруппа 2); # p<0,05 – по сравнению с группой ИЛГ
Note: *p<0.05 – compared with the switching subgroup (subgroup 2); # p<0.05 – compared to IPAH group

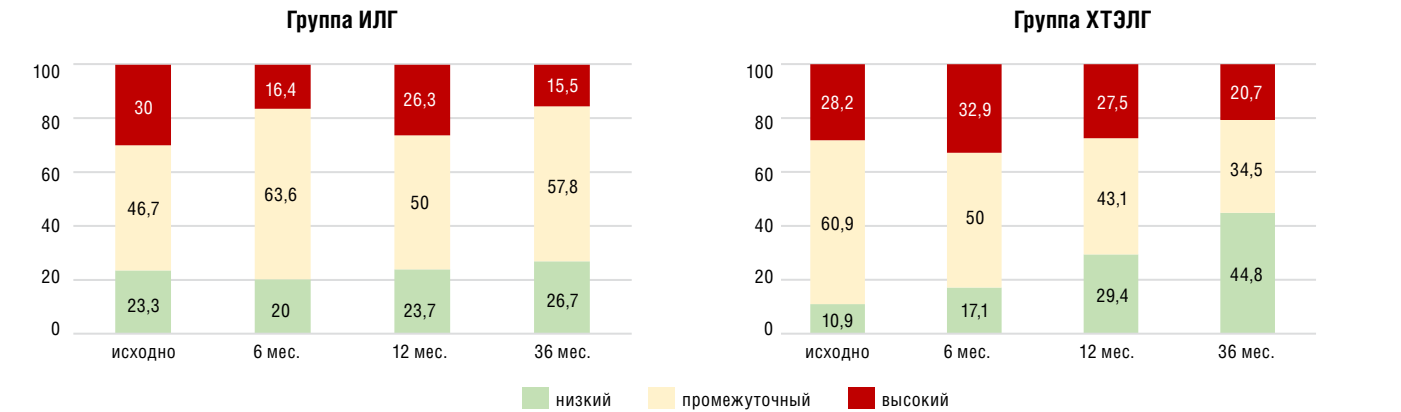


Рисунок 7. Стратификация риска у пациентов ИЛГ и ХТЭЛГ в течение 36 мес. лечения риоцигуатом

Figure 7. Risk stratification in patients with IPAH and CTEPH over 36 months of riociguat treatment

Таким образом, назначение риоцигуата в начальной терапии и при переключении с предшествующей терапии силденафилом у большинства пациентов позволило достичь целей лечения на долгосрочной основе или улучшить профиль риска.

К 36-му мес. наблюдения в группе ИЛГ 92,4% пациентов получали 7,5 мг/сутки, у остальных пациентов титрация дозы ограничивалась системной гипотонией: 3,8% больных получали 6 мг/сутки, по 1,9% больных – 4,5 мг и 3 мг/сутки. В группе ХТЭЛГ максимальную дозу препарата 7,5 мг/сутки получали 94,8% пациентов; у остальных пациентов по причине системной гипотонии титрация дозы ограничилась 6 мг/сутки – 2,6% больных; по 1,3% больных – 4,5 мг и 3 мг/сутки. Примечательно, что в обеих группах переключения все пациенты достигали максимальной суточной дозы 7,5 мг/сутки.

За время лечения не наблюдалось серьезных НЯ (СНЯ). Наиболее часто встречающиеся НЯ представлены в таблице 6. Во всех случаях НЯ возникали при приеме начальной дозы препарата в первые дни лечения, системная гипотония учитывалась

при титрации дозы; НЯ не требовали прекращения лечения и не препятствовали титрации. Всем пациентам терапия риоцигуатом была рекомендована для дальнейшего лечения.

У пациентов ИЛГ в подгруппах 1 и 2 исходное АД в среднем не различалось: 112,9/72,7 и 115,9/74,6 мм рт. ст., соответственно. К 3-му году наблюдения среднее АД в подгруппах лечения существенно не изменилось: 110,5/71,8 и 112/72,8 мм рт. ст., соответственно. У пациентов с ХТЭЛГ в подгруппах 1 и 2 исходное АД в среднем составило 112,9/72,7 и 115,9/74,6 мм рт. ст. и достигло к 36 мес. Наблюдения 117,5/70,8 и 110/71,8 мм рт. ст., соответственно. При анализе динамики средней частоты сердечных сокращений к 36 мес. наблюдения по сравнению с исходной достоверный прирост наблюдался в обеих подгруппах стартовой терапии риоцигуатом на 4 [1;5] уд/мин. ($p=0,03$) и 5 [2;7] уд/мин. ($p=0,03$), соответственно.

В группах ИЛГ и ХТЭЛГ 1-летняя выживаемость составила 100%; 2-летняя выживаемость составила 98,2% и 97,6%; 3-летняя выживаемость – 94,5% и 93,9%, соответственно. Все

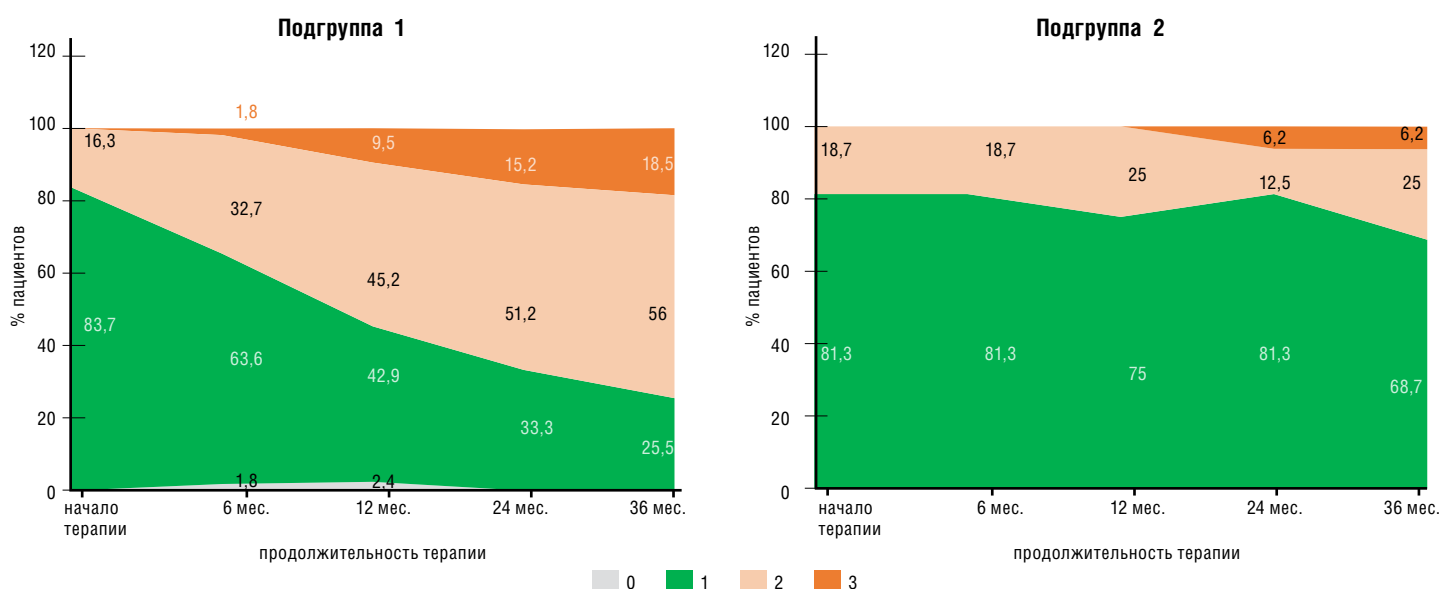


Рисунок 8. Число препаратов специфической терапии в подгруппах лечения у пациентов с ИЛГ в течение 36 мес. лечения риоцигуатом

Figure 8. Number of specific drugs in IPAH subgroups over 36 months of riociguat treatment

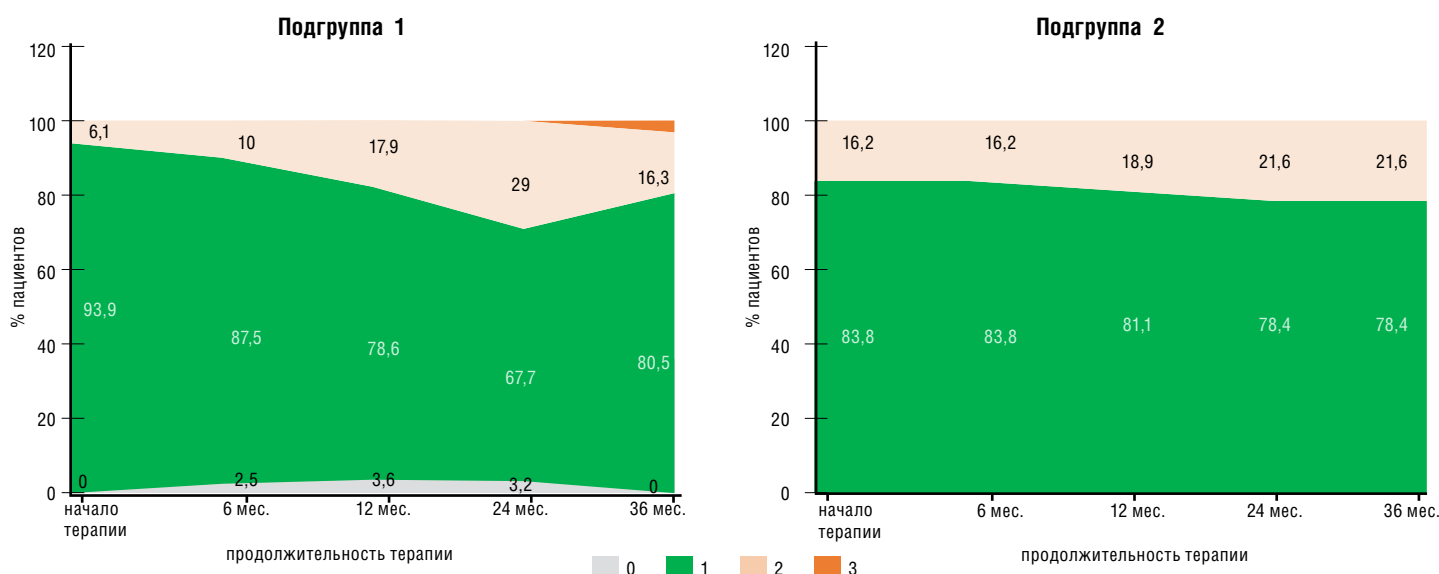


Рисунок 9. Число препаратов специфической терапии в подгруппах лечения у пациентов с ХТЭЛГ за период 36-месячного лечения риоцигуатом

Figure 8. Number of specific drugs in CTEPH subgroups over 36 months of riociguat treatment

случаи летальности отмечались в группах стартовой терапии риоцигуатом.

У пациентов в группах ИЛГ и ХТЭЛГ средние дозы риоцигуата к 36 мес. были сопоставимыми – 6,8 [5,4;7,4] мг и 6,9 [5,6;7,5] мг. В подгруппах 2 у пациентов с ИЛГ и ХТЭЛГ доза риоцигуата в среднем была несколько выше (7,5 [6,5;7,5] мг и 7,4 [6,3;7,5] мг, соответственно) по сравнению с подгруппами 1 (6,7 [5,5;6,8] мг и 6,6 [5,8;7,0] мг, соответственно).

ОБСУЖДЕНИЕ

В результате изучения потенциальных терапевтических мишеней ЛАГ за последние годы в клиническую практику внедрены лекарственные препараты специфической терапии, воздействующие на сигнальные пути эндотелина, простаглицина и NO [1-3,7]. В патогенезе ЛАГ и неоперабельной ХТЭЛГ доказано снижение биодоступности NO и уровня цГМФ, как его вторичного мессенджера, которое приводит к вазоконстрикции и ремоделированию мелких легочных артерий и артериол, перегрузке ПЖ [5,6]. На сигнальный путь NO-рГЦ-цГМФ оказывают воздействие два класса лекарственных препаратов – ИФДЭ-5 и стимуляторы рГЦ. ИФДЭ-5 доказали эффективность и безопасность у пациентов с ЛАГ [1-3,7,8]. В неконтролируемых клинических исследованиях силденафил применялся при ЛАГ и неоперабельной ХТЭЛГ в дозах 25-75 мг 2-3 раза в сутки и вызывал улучшение гемодинамики, толерантности к физическим нагрузкам [8].

Первый стимулятор рГЦ риоцигуат в настоящее время широко применяется в клинической практике, являясь единственным лекарственным препаратом специфической терапии, одобренным по двум показаниям – неоперабельная, персистирующая или рецидивирующая ХТЭЛГ после оперативного лечения и ЛАГ II-III ФК (ВОЗ) [1-3]. Важнейшим преимуществом является то, что препарат имеет двойной механизм действия. Так, ИФДЭ-5 за счет ингибирования цГМФ-зависимой ФДЭ-5 способствуют повышению внутриклеточного содержания цГМФ, вызывая вазодилатацию легочных сосудов за счет расслабления гладкомышечных клеток, активации цГМФ-зависимых пептидных киназ и калиевых каналов, подавляют пролиферацию эндотелия

и гладкомышечных клеток [15]. Риоцигуат напрямую, независимо от уровня эндогенного NO, стимулирует рГЦ, а также повышает чувствительность фермента к эндогенному NO [11,12]. Следовательно, очевидным преимуществом риоцигуата перед ИФДЭ-5 является его способность повышать продукцию цГМФ как в условиях дефицита NO, так и в условиях окислительного стресса даже при сохранной продукции последнего [1,15]. Базовые клинические эффекты риоцигуата детально изучены в РКИ фазы III – 12-недельном исследовании PATENT-1 у больных с ЛАГ и 16-недельном РКИ CHEST-1 у пациентов с неоперабельной и персистирующей/рецидивирующей ХТЭЛГ [11,12]. Оба РКИ имели этапы продленного наблюдения за пациентами в рамках рутинной практики, что позволило подтвердить долгосрочную эффективность терапии при назначении до двух лет [16,17].

Современная стратегия лекарственной терапии ЛАГ направлена на достижение комплекса параметров, указывающих на низкий риск летальности пациентов – менее 5% в год: ФК I-II (ВОЗ), нормализация размеров правых камер сердца и функции ПЖ согласно данным трансторакальной ЭхоКГ (СПП <18 см², отсутствие жидкости в полости перикарда), снижение срДПП <8 мм рт. ст. и повышение СИ ≥2,5 л/мин/м², увеличение ДТ6МХ >440 м, нормальные значения NT-proBNP [1-3,7]. Информативность модели стратификации риска показана у неоперабельных пациентов с ХТЭЛГ по данным регистра COMPERA [18].

Известно, что у ряда пациентов при назначении ИФДЭ-5 в виде моно- или в составе комбинированной терапии не удается достичь оптимальных клинических результатов [1,9]. На сегодняшний день показана эффективность стратегии переключения на риоцигуат. В открытом рандомизированном контролируемом исследовании RACE показано, что риоцигуат при замене ИФДЭ-5 позволяет достичь клинического улучшения к 24-й неделе лечения у достоверно большего числа пациентов по сравнению с режимом продления терапии ИФДЭ-5 [13]. Однако в настоящее время отмечается очевидный дефицит работ, посвященных изучению долгосрочной эффективности начальной терапии риоцигуатом, в частности при реализации стратегии переключения с ИФДЭ-5.

Таблица 6. Частота нежелательных явлений в подгруппах лечения риоцигуатом

Table 6. Frequency of adverse events in subgroups of riociguat treatment

Параметры	Группа ИЛГ		Группа ХТЭЛГ	
	Подгруппа 1 (n=39)	Подгруппа 2 (n=16)	Подгруппа 1 (n=45)	Подгруппа 2 (n=37)
назофарингит	4 (10,3%)	5 (31,3%) *	5 (11,1%)	4 (10,8%) #
заложенность/ сухость в носу	1 (2,6%)	2 (12,5%)	2 (4,4%)	3 (8,1%)
одышка	1 (2,6%)	1 (6,3%)	1 (2,2%)	0 (0%)
кашель	1 (2,6%)	0 (0%)	1 (2,2%)	0 (0%)
приливы	1 (2,6%)	1 (6,3%)	1 (2,2%)	0 (0%)
головная боль	1 (2,6%)	1 (6,3%)	1 (2,2%)	3 (8,1%)
головокружение	1 (2,6%)	0 (0%)	1 (2,2%)	1 (2,7%)
отеки голеней	1 (2,6%)	0 (0%)	2 (4,4%)	0 (0%)
диспепсия	2 (5,2%)	1 (6,3%)	2 (4,4%)	0 (0%)
тошнота	1 (2,6%)	0 (0%)	1 (2,2%)	1 (2,7%)
диарея	0 (0%)	0 (0%)	1 (2,2%)	0 (0%)
рвота	0 (0%)	0 (0%)	1 (2,2%)	0 (0%)

Примечание: * $p < 0,05$ – по сравнению с подгруппой 1; # $p < 0,05$ – по сравнению с подгруппой 2 ИЛГ

Note: * $p < 0,05$ – compared with the switching subgroup (subgroup 2); # $p < 0,05$ – compared to IPAH group

Целью данного исследования явилась оценка результатов лечения пациентов с ИЛГ и неоперабельной ХТЭЛГ в течение 36 мес. наблюдения при назначении риоцигуата как в режиме начальной терапии, так и при переходе с ИФДЭ-5 в случае недостижения целей лечения.

В пилотное клиническое исследование был включен 161 пациент с прекапиллярной ЛГ, 137 больных завершили период наблюдения 36 мес. В группах ИЛГ и ХТЭЛГ мы отметили достоверное улучшение функционального статуса к 36 мес. при оценке ФК (ВОЗ) с приростом ДТ6МХ на 97 м и 88,6 м у пациентов с впервые назначенной терапией риоцигуатом; а в группах переключения – на 55,5 м и 136,5 м, соответственно. Известно, что в РКИ PATENT-1 и CHEST-1 при назначении риоцигуата пациентам с ЛАГ и ХТЭЛГ наблюдался плацебо-корригированный прирост ДТ6МХ в среднем на +36 м и +46 м соответственно. ФК (ВОЗ) улучшился у 33% пациентов с ХТЭЛГ, стабилизировался у 62% пациентов с ХТЭЛГ, ухудшился лишь у 5% пациентов с ХТЭЛГ по сравнению с исходными данными. Достигнутые улучшения сохранялись в течение двухлетнего периода наблюдения. Наши результаты согласуются с данными исследований PATENT-2 и CHEST-2 [16,17,19]. Среди 296 пациентов в когорте ЛАГ больные с ИЛГ составили 62%. Частота клинического ухудшения и госпитализации была относительно низкой (21% и 10% соответственно при средней продолжительности лечения 91 нед.). После 16 недель лечения у пациентов-участников CHEST-1 прирост ДТ6МХ сохранялся в течение двух лет последующего наблюдения в CHEST-2. В общей популяции средняя ДТ6МХ достигла 409±96 м (n=172) через 12 мес. лечения по сравнению с исходной 351±78 м (n=237).

В регистре EXPERT, посвященном изучению безопасности длительной терапии риоцигуатом у пациентов с ЛГ в рутинной практике, длительность наблюдения варьировала от одного года до четырех лет [20]. Когорта включала 1330 пациентов – 326 пациентов ЛАГ различной этиологии и 956 пациентов с ХТЭЛГ. В группу ХТЭЛГ, как и в нашем исследовании, не включались пациенты с возможностью проведения хирургического или интервенционного лечения. В группе ИЛГ у пациентов, принимавших риоцигуат более трех месяцев, ДТ6МХ увеличивалась до 402±130 м (n=161) при предшествующей терапии риоцигуатом менее 3 месяцев 366±132 м (n=121), при исходной 386±132 м. В группе ХТЭЛГ у пациентов, принимавших риоцигуат более трех месяцев ДТ6МХ увеличивалась до 382±122 м (n=477), с включением менее 3 месяцев до 341±133 м (n = 334) при исходном 365±128 м. В исследовании MOTION у 58 пациентов с ЛАГ различной этиологии (доля ИЛГ 65,3%, с ФК III (ВОЗ) – 58,7%). К 6 мес. терапии риоцигуатом большинство пациентов достигли ФК II (ВОЗ) (47,8%), при этом у 28,4% наблюдалось снижение ФК по крайней мере на один, 64,2% оставались стабильными, только у 7,5% регистрировалось ухудшение [21].

Yang S. и соавт. показали, что к 96 мес. наблюдения у пациентов ЛАГ и ХТЭЛГ достигался прирост ДТ6МХ на 43,1±59,6 м, 75% пациентов сохранили стабильный ФК (35%) или его улучшили (40%) [22].

Особенностью нашего исследования явилось то, что Т6МХ на каждом визите у всех больных дополнялся оценкой пульсоксиметрии до и после выполнения теста. У пациентов с ИЛГ применение риоцигуата в подгруппе начальной терапии приводило к достоверному улучшению SpO₂ в покое и после Т6МХ к 12 мес. лечения, которое сохранялось к 36 мес. В подгруппе 1 у больных с ХТЭЛГ положительная динамика SpO₂ до и после Т6МХ достигалась к 36 мес. В обеих подгруппах переключения показатели SpO₂ сохранялись на стабильном уровне.

В нашем исследовании положительная динамика данных КПОС отмечалась в подгруппах переключения у пациентов с ИЛГ и ХТЭЛГ с исходно более низкими значениями срДЛА (p=0,01), срДПП (p=0,001) и ЛСС (p=0,01), чем в подгруппе 1. Мы отметили наиболее выраженную динамику ЛСС и СИ при долгосрочном наблюдении пациентов с ХТЭЛГ. В проспективном исследовании Kambakamba A. и соавт. изучался гемодинамический ответ риоцигуата после перорального приема 1 мг каждые 15 мин до 90 мин. у пациентов с ЛАГ (n=15) и ХТЭЛГ (n=26) [23]. Большинство пациентов ранее не получали специфическую терапию (88%). По сравнению с исходным уровнем срДЛА не менялось (p=0,64), ЛСС снизилось на -7,8±15,6%, p=0,07) при некотором увеличении СИ на 5,6±13,9%, p=0,3) через 90 мин. При ХТЭЛГ срДЛА оставалось без изменений (p=0,74), ЛСС существенно снижалось (относительное изменение -12,4±20%, p=0,001) и достоверно увеличивался СИ (относительное изменение 12,9±14,9%, p<0,001) через 90 мин.

Как и в нашем исследовании, Yang S. и соавт. показали, что длительная терапия оказывает влияние на срДЛА и ЛСС. Так, к 96 мес. наблюдения у пациентов ЛАГ и ХТЭЛГ наблюдалось достоверное снижение ЛСС (p<0,001) (с 1232±462 до 835±348 дин × сек × см⁻⁵; p<0,001), повысились сердечный выброс (p<0,001) и СИ (p<0,001). Однако, как и в нашем наблюдении, срДЛА в группе ИЛГ не улучшилось (p=0,677). Авторы отметили повышение ДЗЛА в пределах 15 мм рт. ст. [22].

Tsai C-H. и соавт. показали, что за период 12-месячного лечения риоцигуатом 11 неоперабельных пациентов с ХТЭЛГ хорошо переносили риоцигуат после титрования дозы до 7,5 мг/сут. При оценке параметров легочной гемодинамики срДЛА снизилось с 41±8 мм рт. ст. до 38±9 мм рт. ст. (p=0,045) и ЛСС – с 787±417 дин × сек × см⁻⁵ до 478±267 дин × сек × см⁻⁵ (p=0,007) соответственно. При этом ФК (ВОЗ) улучшился у 9 из 11 пациентов, у двух пациентов не изменился (p=0,004) [24].

По данным ЭхоКГ нам удалось выявить, что у пациентов с ХТЭЛГ в подгруппе переключения исходно была меньше СПП (p<0,05) по сравнению с группой стартовой терапии риоцигуатом. По всем остальным параметрам достоверных различий выявлено не было. В доступной литературе мы не обнаружили работ, направленных на изучение динамики ЭхоКГ при долгосрочном назначении риоцигуата.

В нашей работе мы показали влияние риоцигуата на профиль риска у наших пациентов с ИЛГ и ХТЭЛГ с использованием модели из рекомендаций ESC/ERS по диагностике и лечению ЛАГ 2015 г. [7]. Hoerger M. и соавт. впервые показали, что стратегия переключения на риоцигуат позволяет достичь низкого риска у большего числа пациентов по сравнению с продолжением терапии ИФДЭ-5 [13].

В нашей когорте выживаемость в группе ИЛГ составила через 12 мес. 100%, к 24 мес. – 98,2%, 36 мес. – 94,5%. В исследовании PATENT-2 двухлетняя выживаемость составила 93% [19]. В нашей группе пациентов с ХТЭЛГ выживаемость к 12 мес. составила 100%, к 24 мес. – 97,6%, к 36 мес. – 93,9%. Через 24 мес. лечения риоцигуатом в исследовании CHEST-2 у пациентов ХТЭЛГ общая выживаемость составила 93% (95% ДИ 89-96%), выживаемость без клинического ухудшения – 82% (95% ДИ 77-87%) [16]. В китайском одноцентровом наблюдательном исследовании у 37 пациентов (19-с ХТЭЛГ, 18-с ЛАГ) выживаемость была несколько ниже по сравнению с нашими данными и составила 86% к 3-му году наблюдения у пациентов независимо от этиологии ЛГ [23]. 3-летняя выживаемость пациентов в исследовании EXPERT составила 71,0% (95% ДИ 60,8-79,0%). Наиболее частыми причинами смертно-

сти явились правожелудочковая сердечная недостаточность – 2,7% пациентов; полиорганная недостаточность – у 0,9%; дыхательная недостаточность, ЛАГ, одышка, внезапная сердечная смерть – у 0,6%, причина неизвестна – у 3,1% больных. Все случаи смерти у наших пациентов были связаны с развитием правожелудочковой сердечной недостаточности.

Halank M. и соавт. наблюдали 68 пациентов с ЛГ (41 – с неоперабельной ХТЭЛГ, 27 – с ЛАГ), которые получали терапию риоцигуатом в течение 77 месяцев [25]. Наиболее частыми НЯ были назофарингит (57%) и периферические отеки (37%). У трех пациентов (4%) наблюдались эпизоды кровохарканья (СНЯ), случаев летальности не отмечено.

В международном многоцентровом проспективном неконтролируемом неинтервенционном когортном исследовании EXPERT первичными результатами безопасности были НЯ, зарегистрированные в историях болезни у пациентов на фоне приема риоцигуата во время рутинных посещений клиники. У 956 пациентов ХТЭЛГ в течение периода наблюдения от одного года до 4-х лет с момента включения в исследование, включая 30 дней после прекращения лечения риоцигуатом, наиболее частыми НЯ были периферические отеки (11,7%), головокружение (7,5%), правожелудочковая сердечная недостаточность (7,7%), пневмония (5,0%). Наиболее частыми СНЯ были правожелудочковая сердечная недостаточность (7,4%), пневмония (4,1%), одышка (3,6%) и обмороки (2,5%) [20]. Частота кровохарканья/легочного кровотечения и гипотонии была низкой. Финальный анализ регистра EXPERT показал сопоставимый с РКИ CHEST и PATENT-1/2 профиль безопасности риоцигуата при ЛАГ и ХТЭЛГ [11,12,16,17].

Таким образом, в нашем исследовании при оценке эффективности терапии риоцигуатом в течение 36 мес. показано положительное влияние на функциональный и гемодинамический статус, ремоделирование правых отделов сердца как у ранее нелеченных пациентов с ИЛГ и неоперабельной ХТЭЛГ, так и у пациентов из группы переключения, не достигших целей лечения на фоне терапии силденафилом. Замена ИФДЭ-5 на риоцигуат показала свою долгосрочную эффективность, что позволяет рассматривать эту опцию оптимизации специфической терапии у пациентов с ИЛГ или ХТЭЛГ с II и III ФК (ВОЗ), не достигших целей лечения на фоне терапии силденафилом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/ REFERENCES:

1. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Валиева З.С. и соавт. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии (2019). Евразийский Кардиологический Журнал. 2020;1:78-122. [Chazova I.E., Martynyuk T.V., Valieva Z.S., et al. Eurasian clinical guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eurasian heart journal. 2020;(1):78-122. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2020-1-78-122>
2. Авдеев С.Н., Барбараш О.Л., Баутин А.Е. и соавт. Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(12):4683. [Avdeev S.N., Barbarash O.L., Bautin A.E., et al. 2020 Clinical practice guidelines for Pulmonary hypertension, including chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(12):4683. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4683>
3. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Валиева З.С., др. Евразийские рекомендации по диагностике и лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (2020). Евразийский Кардиологический Журнал. 2021;1:6-43. [Chazova I.E., Martynyuk T.V., Valieva Z.S., et al. Eurasian Association of Cardiology (EAC) guidelines for the diagnosis and treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (2020). Eurasian heart journal. 2021;(1):6-43. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2021-1-6-43>
4. Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия: Руководство для врачей/ Под ред. Т.В. Мартынюк, акад. РАН И.Е. Чазо-

- вой. — Москва: ООО «Медицинское информационное агентство», 2023. 416 с. [Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: A guide for doctors/ Ed. T.V. Martynyuk, acad. RAS I.E. Chazova. — Moscow: Medical Information Agency LLC, 2023. 416 p. (in Russ.)]. ISBN 978-5-907098-61-9
5. Schermuly RT, Stasch JP, Pullamsetti SS et al. Expression and function of soluble guanylate cyclase in pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 2008;32:881-891. <https://doi.org/10.1183/09031936.00114407>
6. Gaiad A, Saleh D. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. N Engl J Med 1995;333:214-221. <https://doi.org/10.1056/NEJM199507273330403>
7. Galie 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 Respir J. 2015;46(4):903-975. <https://doi.org/10.1183/13993003.01032-2015>
8. Мартынюк Т.В. Легочная гипертензия: диагностика и лечение. Москва, 2018. Серия Библиотека ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России. [Martynyuk T.V. Pulmonary hypertension: diagnosis and treatment. Moscow, 2018. Series Library of the National Medical Research Center of Cardiology (in Russ.)].
9. Hoeper MM, Simonneau G, Corris PA, et al. RESPITE: switching to riociguat in pulmonary arterial hypertension patients with inadequate response to phosphodiesterase-5 inhibitors. Eur Respir J. 2017;50(3):1602425. <https://doi.org/10.1183/13993003.02425-2016>
10. Taran IN, Belevskaya AA, Saidova MA, et al. Initial Riociguat Monotherapy and Transition from Sildenafil to Riociguat in Patients with Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension: Influence on Right Heart Remodeling and Right Ventricular-Pulmonary Arterial Coupling. Lung. 2018;196(6):745-753. <https://doi.org/10.1007/s00408-018-0160-4>
11. Ghofrani HA, Galie N, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med. 2013;369(4):330-40. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1209655>
12. Ghofrani HA, D'Armini A.M., Grimminger F, et al. Riociguat for the Treatment of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. N Engl J Med. 2013;369:319-329. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1209657>
13. Hoeper MM, Al-Hiti H, Benza RL, et al. Switching to riociguat versus maintenance therapy with phosphodiesterase-5 inhibitors in patients with pulmonary arterial hypertension (REPLACE): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. Lancet Respir Med. 2021;9(6):573-584. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30532-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30532-4)
14. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, et al. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. J Am Coll Cardiol 1997;30(6):1527-1533. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(97\)00344-6](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(97)00344-6)
15. Мартынюк Т.В., Шмальц А.А., Горбачевский С.В., Чазова И.Е. Оптимизация специфической терапии легочной гипертензии: возможности риоцигуата. Терапевтический архив. 2021;93(9):1117-1124. [Martynyuk T.V., Shmalts A.A., Gorbachevsky S.V., Chazova I.E. Optimization of specific therapy for pulmonary hypertension: the possibilities of riociguat. Terapevticheskii arkhiv. 2021;93(9):1117-1124. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.09.201014>
16. Simonneau G., D'Armini A.M., Ghofrani H.A., et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a long-term extension study (CHEST-2). Eur Respir J 2015;45(5):1293-1302. <https://doi.org/10.1183/09031936.00087114>
17. Rubin LJ, Galie N, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a long-term extension study (PATENT-2). Eur Respir J. 2015;45(5):1303-1313. <https://doi.org/10.1183/09031936.00090614>
18. Delcroix M, Staehler G, Gall H, et al. Risk assessment in medically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients. Eur Respir J. 2018;521800248. <https://doi.org/10.1183/13993003.00248-2018>
19. Ghofrani HA, Grimminger F, Grünig E, et al. Predictors of long-term outcomes in patients treated with riociguat for pulmonary arterial hypertension: data from the PATENT-2 open-label, randomised, long-term extension trial. Lancet Respir Med. 2016;4:361-371. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)30019-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30019-4)
20. Hoeper MM, Gomez Sanchez M-A, Humbert M, et al. Riociguat treatment in patients with pulmonary arterial hypertension: Final safety data from the EXPERT registry. Respir Med. 2021;177:106241. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.106241>

21. Sood N, Aranda A, Platt D, et al. Riociguat improves health-related quality of life for patients with pulmonary arterial hypertension: results from the phase 4 MOTION study. *Pulm Circ.* 2019;9(1):2045894018823715. <https://doi.org/10.1177/2045894018823715>
22. Yang S., Yang Y., Zhang Y. et al. Haemodynamic effects of riociguat in CTEPH and PAH: a 10-year observational study. *ERJ Open Res.* 2021;7:00082. <https://doi.org/10.1183/23120541.000822021>
23. Kambakamba A., Tello K., Axmann J., et al. Acute hemodynamic effects of riociguat in pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2018;52:PA3049. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2018.PA3049>
24. C-H. Tsai, C-Kuo Wu, P-H. Kuo, et al. Riociguat Improves Pulmonary Hemodynamics in Patients with Inoperable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Acta Cardiol Sin.* 2020 Jan;36(1):64–71. [https://doi.org/10.6515/ACS.202001_36\(1\).20190612A](https://doi.org/10.6515/ACS.202001_36(1).20190612A)
25. Halank M., Hoeper MM, Ghofrani H-A, et al. Riociguat for pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Results from a phase II long-term extension study. *Respir Med.* 2017;128:50–56. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2017.05.008>