



* Диневи́ч Е.О., Данилов Н.М., Чазова И.Е.

ВКЛАД СТИМУЛЯТОРА РАСТВОРИМОЙ ГУАНИЛАТЦИКЛАЗЫ РИОЦИГУАТА В ИЗМЕНЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СТАТУСА И ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ПРИ КОМБИНИРОВАННОМ ПОДХОДЕ К ЛЕЧЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С НЕОПЕРАБЕЛЬНОЙ ФОРМОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Научно-исследовательский институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, Федеральное бюджетное государственное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Академика Чазова, д. 15 а, г. Москва 121552, Российская Федерация

Сведения об авторах:

Автор, ответственный за переписку: Диневи́ч Екатерина Олеговна, аспирант отдела гипертонии, Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, лаборант-исследователь научно-экспертного отдела, ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, ул. Академика Чазова, д. 15 а, г. Москва 121552, Российская Федерация, email: katya.seliverstova@gmail.com, ORCID: 0009-0004-1166-1215

Данилов Николай Михайлович, д.м.н., ведущий научный сотрудник, отдел гипертонии, Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация, ORCID: 0000-0001-9853-9087

Чазова Ирина Евгеньевна, академик РАН, д.м.н., профессор, заместитель генерального директора по научно-экспертной работе, руководитель отдела гипертонии, Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация, ORCID: 0000-0002-9822-4357

РЕЗЮМЕ

Цель: исследование вклада стимулятора растворимой гуанилатциклазы риоцигуата в общий эффект комбинированного лечения больных с неоперабельной хронической тромбоэмболической лёгочной гипертензией.

Материал и методы. В исследование включали пациентов с неоперабельной формой ХТЭЛГ, которым поэтапно назначалась терапия риоцигуатом и проводилась транслюминальная баллонная ангиопластика легочных артерий (ТЛА). Пациенты были разделены на 2 группы по 50 человек «Риоцигуат+ТЛА» и «ТЛА+Риоцигуат». Больные группы «Риоцигуат+ТЛА» на первом этапе лечения получали ЛАГ-специфическую терапию риоцигуатом, после чего им выполнялась серия ТЛА. Пациентам группы «ТЛА+Риоцигуат» проводилась серия ТЛА, а затем назначался риоцигуат. Пациенты принимали риоцигуат в течение 6 месяцев в целевой дозе 7,5 мг/сут в обеих группах. Среднее количество выполненных этапов ТЛА составило 4. Контрольное инвазивное измерение параметров гемодинамики проводилось в трех точках: до начала лечения, после первого этапа лечения и через 6 месяцев после завершения всего курса лечения.

Ключевые слова: хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, риоцигуат, транслюминальная баллонная ангиопластика легочных артерий, ТЛА, комбинированный подход, последовательное лечение

Конфликт интересов. Чазова И.Е. является главным редактором журнала «Евразийский Кардиологический Журнал», но она 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. Работа выполнена без задействования грантов и финансовой поддержки от общественных, некоммерческих и коммерческих организаций.

Информация и соблюдение этических норм. Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации; одобрено независимым

Результаты. На фоне назначения риоцигуата было отмечено статистически значимое увеличение дистанции в 6МХ на 36 м в группе «Риоцигуат+ТЛА» и на 17 м в группе «ТЛА+Риоцигуат». Выявлено улучшение основных гемодинамических параметров, в частности после инициации терапии риоцигуатом в группе «Риоцигуат+ТЛА» выявлено снижение срдЛА на 6 мм рт. ст., ЛСС на 1,97 ед. Вуда, в группе «ТЛА+Риоцигуат» отмечено снижение срдЛА на 5 мм рт. ст., ЛСС на 1,7 ед. Вуда. Меньшее влияние наблюдалось в отношении показателей газообмена. При сравнении достигнутых результатов по завершении курса лечения обе группы продемонстрировали хороший эффект от комбинированного подхода независимо от того, какой вид лечения был иницирован первым.

Заключение. Вклад риоцигуата проявляется в улучшении функционального статуса и гемодинамических показателей как при назначении препарата до проведения серии ТЛА, так и при добавлении препарата по завершении курса эндоваскулярного лечения. Последовательность инициации методов лечения в рамках комбинированного подхода следует определять индивидуально.

Этическим комитетом НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России. От каждого пациента получено информированное согласие на проведение исследования.

Вклад авторов. Все авторы соответствуют критериям авторства ICMJE, принимали участие в подготовке статьи, наборе материала и его обработке. Авторский вклад (по системе Credit): Диневи́ч Е.О. – проведение исследования, формальный анализ, администрирование данных, создание черновика рукописи, создание рукописи и ее редактирование, визуализация; Данилов Н.М. – руководство исследованием, администрирование проекта, концептуализация, методология, создание рукописи и ее редактирование; Чазова И.Е. – руководство исследованием, концептуализация, создание рукописи и ее редактирование.

 KATYA.SELIVERSTOVA@GMAIL.COM

Для цитирования: Диневи́ч Е.О., Данилов Н.М., Чазова И.Е. Вклад стимулятора растворимой гуанилатциклазы риоцигуата в изменение функционального статуса и гемодинамических параметров при комбинированном подходе к лечению пациентов с неоперабельной формой хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. Евразийский кардиологический журнал. 2025;(4):66-72. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2025-4-66-72>

Рукопись получена: 02.07.2025 | **Рецензия получена:** 07.10.2025 | **Принята к публикации:** 07.10.2025

© Группа авторов, 2025

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>



*Ekaterina O. Dinevich, Nikolay M. Danilov, Irina E. Chazova

THE CONTRIBUTION OF THE SOLUBLE GUANYLATE CYCLASE STIMULATOR RIOCIQUAT TO CHANGES IN FUNCTIONAL STATUS AND HEMODYNAMIC PARAMETERS IN THE COMBINED APPROACH TO TREATING PATIENTS WITH INOPERABLE CHRONIC THROMBOEMBOLIC PULMONARY HYPERTENSION

A.L. MYASNIKOV RESEARCH INSTITUTE OF CARDIOLOGY, E.I. CHAZOV NATIONAL MEDICAL RESEARCH CENTER OF CARDIOLOGY, 15 A ACADEMICIAN CHAZOV STREET, MOSCOW 121552, RUSSIAN FEDERATION

Information about authors:

*Corresponding author: Ekaterina O. Dinevich, postgraduate of Hypertension Department, A.L. Myasnikov Research Institute of Cardiology, research assistant of Scientific expert department, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, 15 a Academician Chazov street, Moscow 121552, Russian Federation, email: katya.seliverstova@gmail.com, ORCID: 0009-0004-1166-1215

Nikolay M. Danilov, Dr. of Sci. (Med.), Leading Researcher, Hypertension Department, A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, E.I. Chazov National Research Medical Center of Cardiology, Moscow, Russian Federation, ORCID: 0000-0001-9853-9087

Irina E. Chazova, Academician of the Russian Academy of Science, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Deputy General Director for Scientific and Expert Work, Head of Hypertension Department, A.L. Myasnikov Research Institute of Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russian Federation, ORCID: 0000-0002-9822-4357

SUMMARY

Objective: to study the contribution of the soluble guanylate cyclase stimulator riociguat to the overall effect of combined treatment of patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension.

Material and methods. The study included patients with an inoperable form of CTEPH who were treated with riociguat and underwent balloon pulmonary angioplasty (BPA). The patients were divided into 2 groups of 50 people "Riociguat+BPA" and "BPA+Riociguat". Patients of the "Riociguat+BPA" group received PAH-specific therapy with riociguat at the first stage of treatment, after which they underwent several sessions of BPA. Patients of the "BPA+Riociguat" group received a series of BPA, and then riociguat was initiated. Patients took riociguat for 6 months at a target dose of 7.5 mg/day in both groups. The average number of completed BPA sessions was 4. A control invasive measurement of hemodynamic parameters was performed at three points: before the start of treatment, after the first stage of treatment, and 6 months after the completion of the entire course of treatment.

Results. Following the administration of riociguat, there was a statistically significant increase in the 6MWT distance by 36 m in the "Riociguat+BPA" group and by 17 m in the "BPA+Riociguat" group. Improvement in key hemodynamic parameters was observed: in particular, after initiation of riociguat therapy, a decrease in mPAP by 6 mmHg and PVR by 1.97 Wood units was observed in the "Riociguat+BPA" group, while in the "BPA+Riociguat" group, a decrease in mPAP by 5 mmHg and PVR by 1.7 Wood units was observed. A smaller influence of riociguat was found with respect to gas exchange parameters. When comparing the results achieved at the end of the course of treatment, both groups demonstrated a good effect from the combined approach, regardless of which type of treatment was initiated first.

Conclusion. The contribution of riociguat is manifested in the improvement of the functional status and hemodynamic parameters both when prescribing the drug before a series of BPA sessions, and when adding the drug after endovascular treatment. The sequence of initiation of treatment methods within the framework of the combined approach should be determined individually.

Keywords: chronic thromboembolic pulmonary hypertension, riociguat, balloon pulmonary angioplasty, BPA, combined approach, sequential treatment

Conflict of interests. Irina E. Chazova is Chief Editor of the Eurasian Journal of Cardiology, but she has nothing to do with the decision to publish this article. The article has 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.

Financing. The study was conducted without financial support.

Information on compliance with ethical standards. The study was performed in accordance with the standards of good clinical practice and the principles of the

Helsinki Declaration. The study was approved by the local Ethics Committee of E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology. All study participants signed the Informed Consent.

Authors' contributions. All authors confirm the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. CRediT author statement: Ekaterina O. Dinevich – investigation, data curation, writing – original draft, writing – review & editing, visualization; Nikolay M. Danilov – supervision, project administration, conceptualization, methodology, writing – review & editing; Irina E. Chazova – supervision, conceptualization, writing – review & editing.

✉ KATYA.SELIVERSTOVA@GMAIL.COM

For citation: Ekaterina O. Dinevich, Nikolay M. Danilov, Irina E. Chazova. The contribution of the soluble guanylate cyclase stimulator riociguat to changes in functional status and hemodynamic parameters in the combined approach to treating patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Eurasian heart journal. 2025;(4):66-72. (In Russ.). <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2025-4-66-72>

Received: 02.07.2025 | Revision Received: 07.10.2025 | Accepted: 07.10.2025

© Collective of authors, 2025

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

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) представляет собой одну из форм прекапиллярной легочной гипертензии (ЛГ), развивающуюся вследствие перенесенной тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) в случае неполного лизиса тромбов и развития вторичной ангиопатии. Особенностью лечения ХТЭЛГ является возможность применения нескольких вариантов лечения: хирургического, эндоваскулярного и медикаментозного. «Золотым стандартом» лечения считается выполнение тромбэндартерэктомии из легочной артерии (ЛА). В случае признания пациента неоперабельным возможно использование альтернативных методик, к которым относятся транслюминальная баллонная ангиопластика легочных артерий (ТЛА) и ЛАГ-специфическая терапия. Среди селективных легочных вазодилататоров препаратом выбора является риоцигуат из группы стимуляторов растворимой гуанилатциклазы (рГЦ). Как консервативные, так и эндоваскулярные методы лечения пациентов с неоперабельной формой ХТЭЛГ признаны эффективными и обладают высоким профилем безопасности, а их использование закреплено в клинических рекомендациях с высоким уровнем достоверности доказательств [1–4]. Важно отметить, что данные методы лечения не являются взаимоисключающими, а скорее дополняют друг друга. При этом, эндоваскулярное лечение в большей степени способствует восстановлению кровотока в ЛА и, как следствие, улучшению гемодинамических параметров, в то время как ЛАГ-специфические препараты применяются для уменьшения проявлений васкулопатии.

В настоящее время появляются данные о сочетании малоинвазивных и терапевтических методов лечения с целью воздействия на несколько звеньев патогенеза ХТЭЛГ в рамках мультимодального подхода [5]. Особый интерес вызывает изучение потенциала комбинированного лечения неоперабельных пациентов с применением ЛАГ-специфической терапии и ТЛА, учитывая их различный гемодинамический и функциональный эффект. В частности, систематический обзор Araujo с соавт. показал, что выполнение ТЛА и одновременный прием ЛАГ-специфических препаратов демонстрируют большую эффективность по сравнению с моноподходом [6]. Однако число исследований, посвященных изучению роли каждого метода в контексте мультимодального подхода, ограничено.

Целью данной работы стало исследование вклада стимулятора растворимой гуанилатциклазы риоцигуата в общий эффект комбинированного лечения больных с неоперабельной хронической тромбоэмболической легочной гипертензией.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование было выполнено на базе Отдела гипертонии Института клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России. В работу было включено 100 пациентов старше 18 лет с подтвержденным диагнозом неоперабельной ХТЭЛГ. Факт невозможности проведения тромбэндартерэктомии определялся мультидисциплинарной комиссией в составе кардиолога, рентгенэндоваскулярного хирурга, сердечно-сосудистого хирурга с решающим мнением последнего. В исследование включались пациенты, которые имели субстрат для ТЛА и у которых отсутствовали противопоказания для приема риоцигуата. Были установлены следующие критерии исключения: индивидуальная непереносимость риоцигуата, стойкая выраженная гипотония, а также нарушение функции почек (при скорости клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин/1,73м²), тяжелые аллергические реакции на йодсодержащие контрастные препараты в анамнезе, тяжелая сопутствующая патология, оказывающая влияние на прогноз,

декомпенсация сердечной недостаточности, психические расстройства, беременность, лактация.

Пациенты были разделены на 2 равные группы по 50 человек. Критерием отбора в ту или иную группу являлся факт приема риоцигуата на момент включения в исследование. Больные группы 1 («Риоцигуат+ТЛА») на первом этапе лечения получали ЛАГ-специфическую терапию риоцигуатом в среднем в течение 6 месяцев, после чего выполнялась серия ТЛА в течение 6 месяцев до достижения целевого ангиографического результата. Вмешательства продолжались, пока оставался субстрат для эндоваскулярного лечения. Пациентам группы 2 («ТЛА+Риоцигуат»), напротив, сначала проводилась серия ТЛА в течение 6 месяцев, а затем инициировалась терапия риоцигуатом в аналогичные сроки.

Стимулятор растворимой гуанилатциклазы риоцигуат назначался в стандартной дозе 0,5 мг 3 раза в сутки. Титрация дозы проводилась под контролем уровня артериального давления (АД) каждые 2 недели с увеличением дозы на 0,5 мг до целевой 2,5 мг 3 раза в сутки или до максимально переносимой.

ТЛА выполнялась стандартным способом. Перед каждым этапом ТЛА рентгенэндоваскулярный хирург определял локализацию субстрата и объем планируемого лечения. Ангиопластику проводили через модифицированный доступ (v. Cephalica или v. Basilica). Устанавливался радиальный интродьюсер 6F, затем позиционировался удлинённый направляющий катетер (125 см) для селективной визуализации ветвей ЛА. По катетеру заводился коронарный проводник диаметром 0,014" и осуществлялась дилатация баллонами, размер которых определялся в соответствии с диаметром выбранной для вмешательства артерии. После процедуры пациенты наблюдались в палате клинического отделения, где им проводилась неинвазивная вентиляция легких в режиме CPAP (Continuous positive airway pressure) с поддержанием давления 10 см вод. ст. для профилактики реперфузионного повреждения легких.

Контрольное инвазивное измерение параметров гемодинамики проводилось в трех точках. Пациенты первой группы («Риоцигуат+ТЛА») проходили обследование до начала лечения, через 6 месяцев после инициации риоцигуата, через 6 месяцев после завершения серии ТЛА. Параметры пациентов второй группы («ТЛА+Риоцигуат») оценивались до старта лечения, через 6 месяцев после серии ТЛА, а затем через 6 месяцев после добавления препарата.

Проводилось неинвазивное и инвазивное обследование пациентов. Определялся функциональный статус пациентов (функциональный класс (ФК), результаты теста 6 минутной ходьбы, уровень мозгового натрийуретического пептида (BNP). Выполнялась эхокардиография (ЭхоКГ) с измерением размеров правых отделов сердца (площадь правого предсердия (ПП)), систолического и среднего давления в легочной артерии (СДЛА и срДЛА). Также оценивалась функция правого желудочка по систолической экскурсии кольца трехстворчатого клапана (TAPSE) и маркер неблагоприятного прогноза – отношение TAPSE/СДЛА.

Пациентам проводилось инвазивное определение показателей гемодинамики малого круга кровообращения и ангиопульмонография (АПГ). Катетеризация правых отделов сердца (КПОС) и АПГ осуществлялись стандартным методом в условиях рентгеноперационной. Вмешательство выполняли с применением ангиографических систем Azurion 7 M20 или Allura Xper FD-10 (Philips). С использованием катетера Сван-Ганца посредством прямой манометрии последовательно измерялось давление в полости правого предсердия, правого желудочка,

легочной артерии, а также давление заклинивания легочной артерии (ДЗЛА). Оценка сатурации смешанной венозной крови проводилась с помощью исследования пробы крови из легочной артерии портативным анализатором I-STAT. За уровень сатурации артериальной крови принималось значение, определяемое пальцевым пульсоксиметром в момент забора крови из легочной артерии. Сердечный выброс (СВ), сердечный индекс (СИ) и легочное сосудистое сопротивление рассчитывали с использованием непрямого метода Фика.

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Для описания количественных данных использовалась медиана с указанием 1-го и 3-го квартилей (Me [Q1; Q3]). Категориальные переменные представлены в виде абсолютных значений и относительных частот. Сравнение количественных и качественных переменных в двух зависимых выборках проводилось с помощью критерия Вилкоксона. Сопоставление количественных показателей в двух независимых группах проводилось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Для сравнения качественных показателей в двух независимых группах выполнялся анализ произвольных таблиц сопряженности с использованием критерия хи-квадрат. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$. Статистический анализ проводился с помощью редактора электронных таблиц Microsoft Excel 2019 и программного пакета Statistica 14.0.0.15.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Группы 1 «Риоцигуат+ТЛА» и 2 «ТЛА+Риоцигуат» были сопоставимы по половозрастному составу: в группе 1 мужчины составили 58%, а средний возраст исследуемых был 61,5 лет [50,5; 68], в группе 2 на мужчин приходилось 54%, средний возраст был равен 59,5 годам [53,0; 69,75]. Диагноз ХТЭЛГ был выставлен через 12,0 мес [9,0; 18,75] от появления симптомов в группе «Риоцигуат+ТЛА» и 11,0 мес [6,0; 24,0] в группе «ТЛА+Риоцигуат» ($p=0,335$).

Медиана длительности приема риоцигуата составила 6 [3; 12] месяцев в группе 1 и 6 [6; 8] в группе 2. Пациенты принимали препарат в целевой дозе: 7,5 [5; 7,5] в группе 1 и 7,5 [6; 7,5] в группе 2. Среднее количество этапов ТЛА составило 4 [3; 6] в обеих группах.

Проводилась поэтапная оценка динамики показателей пациентов каждой группы после назначения стимулятора рГЦ и проведения сессий ТЛА.

У пациентов группы 1 («Риоцигуат+ТЛА») отмечалось увеличение проходимой дистанции в Т6МХ с 343,0 м [271,5; 400,0] до 379,0 м [300,0; 431,25] ($p<0,001$) на фоне терапии риоцигуатом, а затем дальнейшее увеличение до 450,0 м [395,0; 505,0] ($p<0,001$) после проведения эндоваскулярного лечения. При проведении поэтапного лечения было выявлено улучшение ФК: до лечения соотношение I:II:III:IV ФК составляло 2,0%:16,0%:36,0%:10,0%, после назначения риоцигуата – 4,0%:22,0%:64,0%:10,0% (NS). Значимое изменение ФК было выявлено на фоне выполнения ТЛА ($p<0,001$). Так, по завершении сессий ТЛА 14,0% пациентов относились к I ФК, 48,0% в II ФК, 36,0% к III ФК. Отмечена динамика биомаркеров в виде снижения уровня BNP с 455,6 пг/мл [191,9; 784,1] до 192,7 пг/мл [101,5; 512,1] ($p<0,001$) при назначении риоцигуата с дальнейшей тенденцией к снижению до 89,6 пг/мл [34,8; 164,2] ($p<0,001$) по завершении курса эндоваскулярного лечения. При сравнении показателей ЭхоКГ отмечено последовательное уменьшение размеров правых отделов сердца, в частности площади ПП с 26,0 см² [22,0; 30,4] до 24,0 см² [19,5; 28,75] ($p<0,001$), а затем до 20,0 см² [17,0; 25,75] ($p<0,001$). Было продемонстрировано улучшение прогностического показателя

TAPSE/СДЛА: с 0,18 [0,14; 0,22] до 0,20 [0,18; 0,28] ($p<0,05$) на первом этапе лечения, и последующее увеличение до 0,36 [0,2; 0,44] ($p<0,001$) на втором этапе. Анализ гемодинамических параметров позволил выявить снижение СДЛА с 88,0 мм рт. ст. [80,0; 105,75] до 81,0 мм рт. ст. [69,3; 94,25] ($p<0,05$) на фоне приема риоцигуата, и дальнейшее снижение СДЛА до 57,0 мм рт. ст. [45,0; 75,0] после сессий ТЛА ($p<0,001$). Аналогично продемонстрировано уменьшение срДЛА с 54,0 мм рт. ст. [47,25; 58,75] до 48,0 мм рт. ст. [40,3; 51,75] ($p<0,05$), при контрольном измерении – 34,0 мм рт. ст. [28,3; 41,0] ($p<0,001$). Прием риоцигуата способствовал снижению ЛСС с 12,47 ед. Вуда [9,2; 17,3] до 10,5 ед. Вуда [7,5; 12,9] ($p<0,05$), проведение ТЛА дополнительно позволило снизить ЛСС до 5,6 ед. Вуда [4,4; 9,1] ($p<0,001$). Также на фоне приема риоцигуата СВ увеличился с 3,65 л/мин [2,9; 4,5] до 3,8 л/мин [3,2; 4,78] ($p<0,05$), после эндоваскулярного лечения выявлен дальнейший рост до 4,35 л/мин [3,5; 5,4] ($p<0,001$). Что касается СИ, была также отмечена динамика на обоих этапах лечения. После инициации ЛАГ-специфической терапии СИ увеличился с 1,9 [1,5; 2,3] л/мин/м² до 1,95 [1,8; 2,5] л/мин/м² ($p<0,05$), более существенные изменения наблюдались по завершении курса ТЛА в виде увеличения СИ до 2,2 [1,9; 2,6] л/мин/м² ($p<0,001$). Показатели газообмена изменились следующим образом: после приема риоцигуата отмечено увеличение сатурации смешанной венозной крови с 57,0% [51; 61,8] до 61,0% [56,0; 64,0] ($p<0,05$) и артериальной крови с 92,0% [90,0; 96,0] до 93,0% [91,3; 96,0] без статистически значимой динамики (NS). На фоне проведения сессий ТЛА выявлено увеличение сатурации смешанной венозной крови до 65,0% [61,3; 68,75] ($p<0,001$) и артериальной крови до 96,0% [94,0; 97,0] ($p<0,001$).

Лечение пациентов группы 2 начиналось с проведения сессий ТЛА, а затем иницировалась терапия риоцигуатом.

На фоне проведенного комбинированного лечения было отмечено увеличение дистанции в Т6МХ с 325,0 м [275,0; 373,8] до 434,0 м [370,0; 506,3] ($p<0,001$), а затем до 451,0 м [380,5; 515,75] ($p<0,05$). Зарегистрировано последовательное улучшение ФК. Исходно II ФК, III ФК, IV ФК определялись у 20,0%, 72,0%, 8,0% пациентов соответственно, при этом пациентов, находящихся в группе I ФК выявлено не было. После проведения поэтапного эндоваскулярного лечения уже 10,0% относились к I ФК, 58,0% – к II ФК, 32,0% – к III ФК ($p<0,001$). После приема терапии риоцигуатом отмечено дальнейшее улучшение функционального статуса пациентов: I ФК – 16,0%, II ФК – 58,0%, III ФК – 26,0% ($p<0,05$). Выявлена постепенная нормализация уровня натрийуретических пептидов в виде снижения с 241,25 пг/мл [88,9; 388,3] до 78,1 пг/мл [43,6; 134,1] после сессий ТЛА ($p<0,001$), с дальнейшим уменьшением до 61,2 пг/мл [30,8; 123,0] после добавления риоцигуата ($p<0,05$). Результаты ЭхоКГ демонстрируют уменьшение площади ПП с 25,0 см² [20,25; 28,4] до 19,5 см² [18,0; 24,0] ($p<0,001$) по завершении эндоваскулярного лечения, а добавление медикаментозной терапии способствовало дополнительному уменьшению до 18,8 см² [17,6; 23] ($p<0,05$). Кроме того, отмечено TAPSE/СДЛА с 0,21 [0,16; 0,26] до 0,30 [0,26; 0,40] ($p<0,001$), после терапии риоцигуатом – 0,34 [0,27; 0,43] ($p<0,05$). При оценке гемодинамических параметров регистрируется снижение СДЛА с 86,0 мм рт. ст. [73,0; 103,8] до 62,0 мм рт. ст. [52,3; 73,0] ($p<0,001$) после проведения сессий ТЛА и до 55 мм рт. ст. [45,25; 66,75] после добавления риоцигуата ($p<0,001$) и срДЛА с 49,0 мм рт. ст. [41,3; 54,8] до 37,0 мм рт. ст. [33,0; 43,5] ($p<0,001$), а затем до 32,0 мм рт. ст. [28,0; 38,0] ($p<0,001$). Отмечена положительная динамика при оценке ЛСС. На первом этапе лечения выявлено снижение ЛСС с 10,97 ед. Вуда [7,85; 13,61] до 6,8 ед. Вуда [5,8; 8,3] ($p<0,001$), с последующим уменьшением до 5,1 ед. Вуда [4,2; 7,1]

($p < 0,001$). Зарегистрировано статистически значимое увеличение как СВ (3,63 л/мин [2,95; 4,6] – 4,3 л/мин [3,5; 5,1] ($p < 0,001$) – 4,6 л/мин [3,7; 5,4] ($p < 0,05$)), так и СИ (1,84 л/мин/м² [1,54; 2,2] – 2,0 л/мин/м² [1,8; 2,5] ($p < 0,001$) – 2,3 л/мин/м² [2,0; 2,6] ($p < 0,05$)). На фоне эндоваскулярного лечения демонстрируется нормализация показателей газообмена. Так, выявлено увеличение SaO₂ с 93,0% [91,0; 96,8] до 96,0% [94,0; 97,0] ($p < 0,001$) и SvO₂ с 57,5% [53,0; 62,8] до 65,0% [62; 67,75] ($p < 0,001$). Значимого улучшения показателей газообмена после приема риоцигуата выявлено не было. При контрольном измерении SaO₂ составила 96,5% [94,0; 98,0] (NS), а SvO₂ – 66,0% [62,0; 68,8] (NS).

Следующим этапом было проведено сравнение достигнутых результатов комбинированного лечения между двумя группами. Обе группы продемонстрировали хороший эффект от мультимодального подхода независимо от того, какой вид лечения был инициирован первым. Дистанция в 6МХ составила 450,0 м [395,0; 505,0] в группе «Риоцигуат+ТЛА» и 451,0 м [380,5; 515,75] в группе «ТЛА+Риоцигуат». В обеих группах большинство пациентов относились к I и II ФК, в частности 14,0% и 48,0% в группе «Риоцигуат+ТЛА» и 16,0% и 58,0% в группе «ТЛА+Риоцигуат». В отношении гемодинамических показателей также продемонстрированы близкие результаты. В группе «Риоцигуат+ТЛА» СДЛА по завершении курса лечения составило 58,0 мм рт. ст. [48,3; 76,5], срдЛА – 34,0 мм рт. ст. [28,3; 41,0], а в группе «ТЛА+Риоцигуат» – 55 мм рт. ст. [45,25; 66,75] и 32,0 мм рт. ст. [28,0; 38,0] соответственно. При контрольном измерении СВ был равен 4,35 л/мин [3,5; 5,4] в группе предварительного назначения риоцигуата и 4,6 л/мин [3,7; 5,4] в группе, где на первом этапе проводились сессии ТЛА. Наблюдались сопоставимые значения ЛСС: в группе «Риоцигуат+ТЛА» – 5,6 ед. Вуда [4,4; 9,1], в

группе «ТЛА+Риоцигуат» – 5,1 ед. Вуда [4,2; 7,1]. Показатели газообмена значимо не различались в обеих группах. В группе «Риоцигуат+ТЛА» достигнуты значения SaO₂ равные 96,0% [94,0; 97,0], а в группе «ТЛА+Риоцигуат» – 96,5% [94,0; 98,0], также SvO₂ составило 65,0% [61,3; 68,75] в группе «Риоцигуат+ТЛА» и 66,0% [62,0; 68,8] в группе «ТЛА+Риоцигуат».

На заключительном этапе для оценки вклада риоцигуата в общий эффект комбинированного лечения была рассчитана дельта основных показателей до и после назначения риоцигуата и дельта до и после проведения всего курса лечения, а затем процентное соотношение данных показателей.

В группе «Риоцигуат+ТЛА» на фоне ЛАГ-специфической терапии было отмечено увеличение дистанции в 6МХ на 36 м, что составило 33,6% от общего изменения дистанции. В группе «ТЛА+Риоцигуат» после добавления риоцигуата дистанция дополнительно увеличилась на 17 м – 13,4% от общего эффекта (рис. 1).

В группе «Риоцигуат+ТЛА» после приема риоцигуата отмечено снижение срдЛА на 6 мм рт. ст., при этом вклад в комбинированный эффект лечения составил 30%. Аналогичные результаты продемонстрированы в группе «ТЛА+Риоцигуат». Назначение риоцигуата после серии ТЛА способствовало снижению срдЛА на 5 мм рт. ст., что соответствовало 29,4% от общего снижения срдЛА за курс лечения.

Схожая динамика выявлена при оценке вклада риоцигуата в изменение ЛСС. В группе «Риоцигуат+ТЛА» и группе «ТЛА+Риоцигуат» на фоне терапии риоцигуатом отмечено снижение ЛСС на 1,97 ед. Вуда и 1,7 ед. Вуда, а на гемодинамический эффект от назначения ЛАГ-специфической терапии приходится 28,7% и 29,0% (рис. 2).

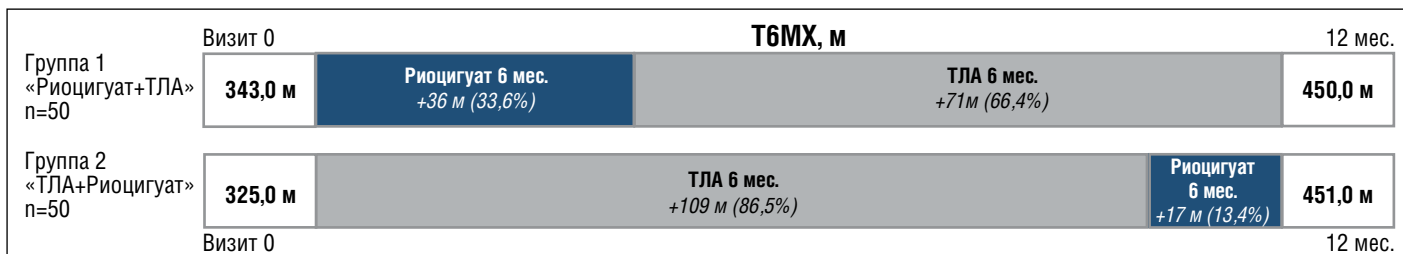


Рисунок 1. Вклад риоцигуата и ТЛА в изменение дистанции в 6МХ [собственные данные]

Picture 1. The contribution of riociguat and BPA to changes in distance in 6WMT [own data]

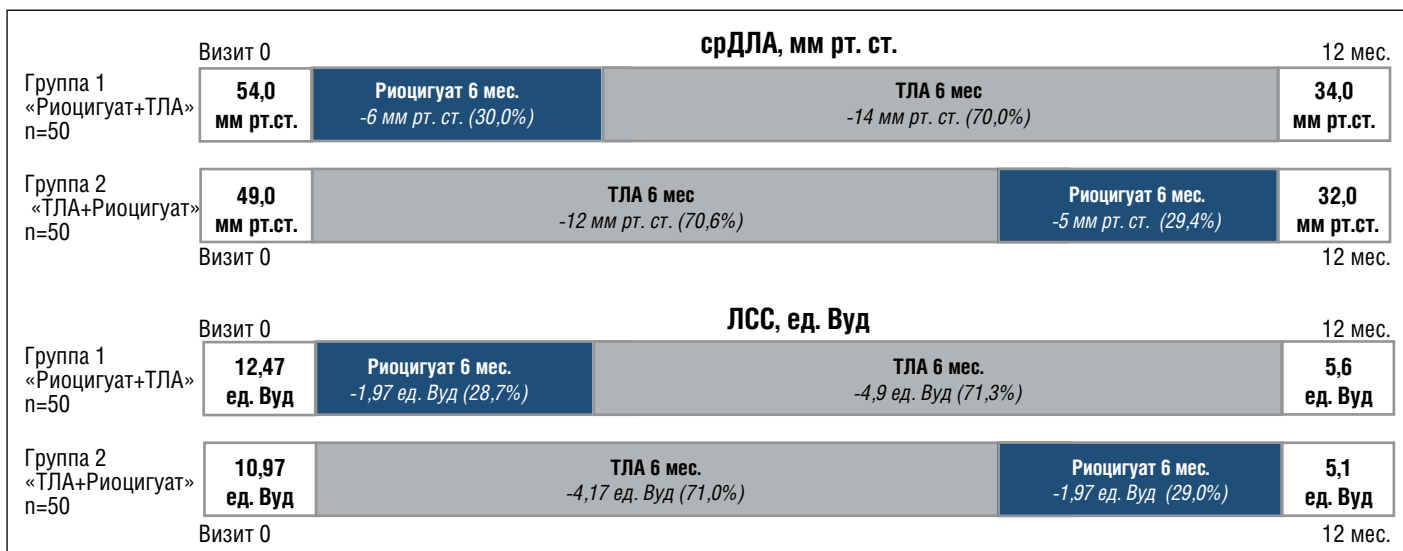


Рисунок 2. Вклад риоцигуата и ТЛА в изменение срдЛА и ЛСС [собственные данные]

Picture 2. The contribution of riociguat and BPA to changes in mPAP and PVR [own data]

Выявлено, что изначальное назначение риоцигуата оказывает больший эффект на улучшение показателей газообмена, чем при назначении терапии после ТЛА.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящей работе был продемонстрирован эффект от назначения ЛАГ-специфической терапии риоцигуатом пациентам с неоперабельной ХТЭЛГ в рамках комбинированного подхода. Вне зависимости от времени инициации терапии, т.е. перед или после ТЛА, терапия риоцигуатом способствовала улучшению функциональных и гемодинамических показателей. У пациентов обеих групп было отмечено возрастание дистанции ходьбы в Т6МХ, изменение уровня прогностических маркеров: BNP и TAPSE/СДЛА. По данным КПОС выявлено снижение уровня давления в легочной артерии и легочного сосудистого сопротивления как в группе «Риоцигуат+ТЛА», так и «ТЛА+Риоцигуат». Также зарегистрировано увеличение сердечного выброса и сердечного индекса в обеих группах.

Полученные результаты согласуются с данными крупных исследований, посвященных изучению применения риоцигуата у пациентов с неоперабельной формой ХТЭЛГ. Так, по результатам метаанализа, на фоне терапии риоцигуатом отмечено возрастание дистанции в Т6МХ на 35,86 м, а срдЛА и ЛСС снизились на 9,23 мм рт. ст. и 220,11 дин*сек/см⁻⁵ [7]. Однако стоит отметить, что в нашей когорте был отмечен менее выраженный гемодинамический ответ на назначение медикаментозной терапии, что может быть обусловлено длительностью течения заболевания до постановки диагноза и, как следствие, более поздним началом терапии пациентам с выраженными явлениями ремоделирования легочного русла.

В настоящем исследовании статистически значимое улучшение показателей газообмена, в частности сатурации смешанной венозной крови, на фоне приема риоцигуата выявлено только в группе первоначального назначения медикаментозной терапии. В большей степени на параметры газообмена оказывает влияние проведение ТЛА. Можно говорить о комплексном эффекте эндоваскулярного лечения, поскольку ТЛА не только способствует снижению срдЛА, ЛСС, но и нормализации газообмена вследствие восстановления кровотока в «немых» зонах легких и улучшения перфузии, в то время как риоцигуат снижает ЛСС за счет вазодилатирующего эффекта.

Действительно, данные о воздействии риоцигуата на показатели газообмена противоречивы. Так, в работе Kim и др. показано увеличение SvO₂ с 62% до 66% (p=0,001) на фоне приема риоцигуата, сопровождаемое некоторым снижением SaO₂ на 1,5±4,4% [8]. В РКИ MR BPA отмечалось повышение SaO₂ с 90,8% до 91,4% через 6 месяцев приема риоцигуата, однако через год от начала наблюдения выявлено снижение SaO₂ до 90,6% [9].

В рамках изучения комбинированного подхода лечения пациентов с ХТЭЛГ важным представляется определение оптимальной этапности применяемых методов.

Французские ученые предполагают, что предварительное назначение медикаментозной терапии перед ТЛА может снижать частоту послеоперационных осложнений эндоваскулярного лечения [10]. Результаты проведенного ими исследования RACE нашли отражение в клинических рекомендациях Европейского общества кардиологов (Ila B) [4]. В то же время в ряде других работ показано, что увеличение профиля безопасности процедуры может быть обусловлено как накоплением опыта и совершенствованием навыков рентгенэндоваскулярных хирургов [9,11], так и использованием профилактической СРАР-терапии для предупреждения развития реперфузионного повреждения легких [12].

Одновременно с этим, назначение риоцигуата после выполнения ангиопластики при недостижении целевых значений параметров гемодинамики способствует дальнейшему улучшению показателей. Gerges С. и др. показали, что добавление риоцигуата пациентам, подвергнутым ТЛА, с исходными уровнем ЛСС 9,1±1,4 ед. Вуда до серии ТЛА и 3,6±1,5 ед. Вуда после, позволило снизить уровень ЛСС до 3,0±1,4 ед. Вуда [13].

Стоит отметить результаты, полученные японскими учеными [14]. Исследователи назначали риоцигуат пациентам с ХТЭЛГ, которые успешно прошли курс эндоваскулярного лечения с достижением срдЛА менее 30 мм рт. ст. Через 6 месяцев гемодинамические параметры в покое были сопоставимы в группе назначения препарата и группе контроля. Тем не менее, в группе пациентов, принимавших риоцигуат, наблюдалось статистически значимое улучшение СВ (6,0±1,7–7,4±1,6, p<0,01) и ЛСС (4,8±1,8–3,2±0,7, p=0,02) при пиковой нагрузке по сравнению с контрольной группой, в связи с чем ученые допустили, что у пациентов с удовлетворительным гемодинамическим статусом риоцигуат вызывает дилатацию легочных артерий при увели-

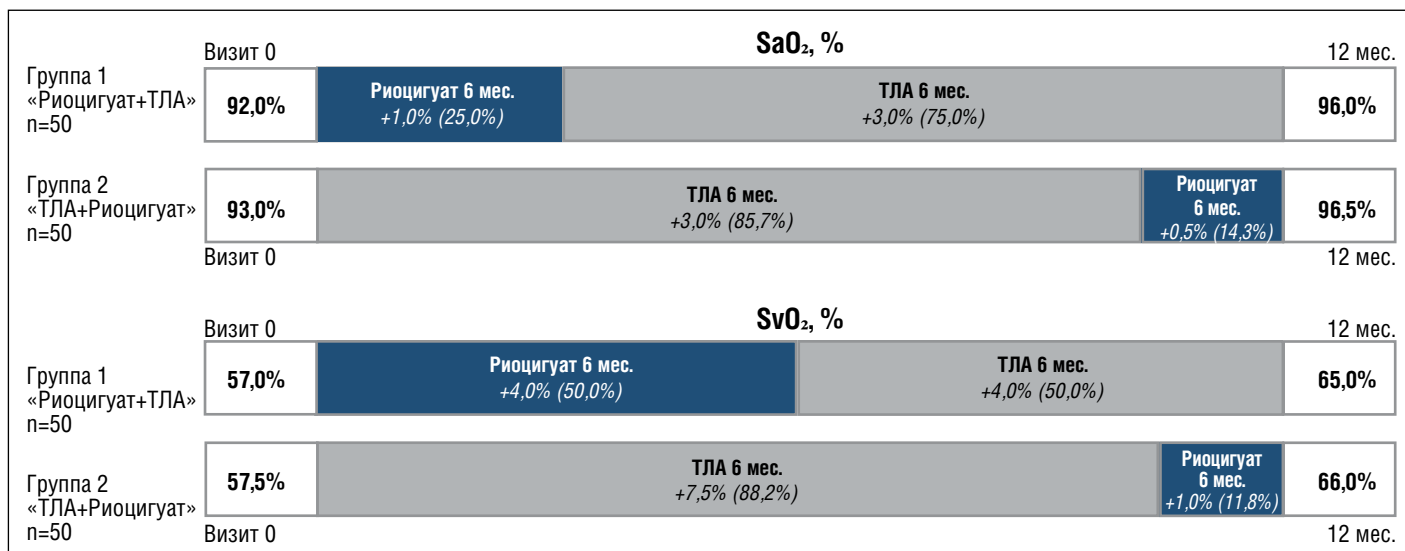


Рисунок 3. Вклад риоцигуата и ТЛА в изменение SaO₂ и SvO₂ [собственные данные]

Picture 3. The contribution of riociguat and BPA to changes in SaO₂ and SvO₂ [own data]

чении СВ во время физической активности. При этом, по результатам кардиопульмонального нагрузочного тестирования достоверного улучшения показателей, отражающих толерантность к физическим нагрузкам, выявлено не было.

В настоящем исследовании было продемонстрировано, что вне зависимости от очередности этапов лечения неоперабельной ХТЭЛГ в обеих группах был достигнут оптимальный эффект. Можно предположить, что в рамках мультимодального подхода эффективны обе стратегии лечения, этапность должна определяться индивидуально.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Назначение стимулятора растворимой гуанилатциклазы риоцигуата является важным компонентом комбинированного лечения пациентов с неоперабельной формой хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. Вклад риоцигуата выражается в улучшении функционального статуса и гемодинамических показателей как при назначении препарата до проведения серии ТЛА, так и при добавлении препарата по завершении курса эндovasкулярного лечения. Принимая во внимание результаты нашей работы, следует подчеркнуть, что последовательность инициации методов лечения в рамках комбинированного подхода рекомендуется определять индивидуально.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/ REFERENCES:

1. Данилов Н.М., Матчин Ю.Г., Гранкин Д.С. и соавт. Российский консенсус по транслюминальной баллонной ангиопластике лёгочных артерий в лечении хронической тромбоэмболической лёгочной гипертензии. *Евразийский Кардиологический Журнал*. 2025;(1):30-49. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2025-1-30-49>
2. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Авдеев С.Н. и соавт. Консенсус экспертов о подходах к стратификации риска и выбору терапии у пациентов с неоперабельной и резидуальной хронической тромбоэмболической легочной гипертензией. *Терапевтический архив*. 2025;97.(3):279-288. <https://doi.org/10.26442/00403660.2025.03.203237>
3. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Шмальц А.А. и соавт. Евразийские рекомендации по диагностике и лечению лёгочной гипертензии (2023). *Евразийский Кардиологический Журнал*. 2024;(1):6-85. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2024-1-6-85>
4. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J.Oxford University Press*. 2022;43(38):3618-3731. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac237>
5. Kim NH, D'Armini AM, Delcroix M, et al. Chronic thromboembolic pulmonary disease. *Eur Respir J. Published online* 2024:2401294. <https://doi.org/10.1183/13993003.01294-2024>
6. Araújo P, Calé R, Pereira E, et al. Balloon pulmonary angioplasty and riociguat in the management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a systematic review. *Respir Med*. 2025;244:108154. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2025.108154>
7. Pamukçu E, Kaya MO. Meta-Analysis of Real-World Clinical Practice to Assess the Effectiveness of Riociguat in Treating Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2025;27(2):e70015. <https://doi.org/10.1111/JCH.70015>
8. Kim NH, D'Armini AM, Grimminger F, et al. Haemodynamic effects of riociguat in inoperable/recurrent chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Heart*. 2016;103(8):599-606. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-309621>
9. Kawakami T, Matsubara H, Shinke T, et al. Balloon pulmonary angioplasty versus riociguat in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (MR BPA): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2022;10(10):949-960. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(22\)00171-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(22)00171-0)
10. Jais X, Brenot P, Bouvaist H, et al. Balloon pulmonary angioplasty versus riociguat for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (RACE): a multicentre, phase 3, open-label, randomised controlled trial and ancillary follow-up study. *Lancet Respir Med*. 2022;10(10):961-971. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(22\)00214-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(22)00214-4)
11. Jain N, Sheikh MA, Bajaj D, et al. Periprocedural Complications With Balloon Pulmonary Angioplasty: Analysis of Global Studies. *Cardiovascular Interventions*. 2023;16(8):976-983. <https://doi.org/10.1016/J.JCIN.2023.01.361>
12. Диневи́ч Е.О., Данилов Н.М., Чазова И.Е. Роль стимулятора растворимой гуанилатциклазы риоцигуата в предотвращении развития реперфузионного поражения лёгких после транслюминальной баллонной ангиопластики лёгочных артерий у пациентов с хронической тромбоэмболической лёгочной гипертензией. *Системные гипертензии*. 2023;20(4):11-17. <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2023-4-11-17>
13. Gerges C, Jevnikar M, Brenot P, et al. Effect of Balloon Pulmonary Angioplasty and Riociguat on Right Ventricular Afterload and Function in CTEPH: Insights from the RACE Trial. *Circ Cardiovasc Interv*. 2025;18(2):e014785. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.124.014785>
14. Aoki T, Sugimura K, Terui Y, et al. Beneficial effects of riociguat on hemodynamic responses to exercise in CTEPH patients after balloon pulmonary angioplasty – A randomized controlled study. *IJC Heart & Vasculature*. 2020;29:100579. <https://doi.org/10.1016/J.IJCHA.2020.100579>