

# Риоцигуат и силденафил в лечении легочной гипертензии: сходства и различия

А.А.Шмальц, С.В.Горбачевский

ФГБУ «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н.Бакулева» Минздрава России: 121552, Москва, Рублевское шоссе, 135;

ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России: 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2 / 1

## Резюме

В клиническую практику последних десятилетий внедрены лекарственные препараты для лечения легочной гипертензии. Силденафил селективно ингибирует фосфодиэстеразу-5 (ФДЭ-5), увеличивает содержание циклического гуанозинмонофосфата в стенке легочных сосудов, что приводит к вазодилатации, подавлению пролиферации и другим специфическим эффектам. С высоким классом и уровнем доказательности силденафил показан для моно- и последовательной комбинированной терапии легочной артериальной гипертензии (ЛАГ). Однако часть пациентов недостаточно отвечают на терапию ингибиторами ФДЭ-5. Высказано предположение, что хорошей альтернативой для таких больных могли бы стать стимуляторы растворимой гуанилатциклазы (рГЦ). Риоцигуат обладает двойным механизмом действия: во-первых, способствует повышению биосинтеза цГМФ посредством прямой стимуляции рГЦ, подобно оксиду азота (NO) и независимо от него; во-вторых, сенсibiliзирует рГЦ к эндогенному оксиду азота путем стабилизации ее связи с NO. С высоким классом и уровнем доказательности риоцигуат показан для моно- и последовательной комбинированной терапии ЛАГ и для терапии хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. В феврале 2014 г. стартовало клиническое исследование RESPITE, призванное оценить эффективность замены ингибиторов ФДЭ-5 на риоцигуат у пациентов с ЛАГ. К потенциально выгодным особенностям механизма действия риоцигуата относятся независимость от эндогенного NO при синтезе цГМФ и независимость от других (помимо ФДЭ-5) изоферментов фосфодиэстераз. Реализуются ли эти особенности механизма действия риоцигуата в клинические преимущества при лечении ЛАГ, покажет время и, возможно – уже исследование RESPITE.

**Ключевые слова:** легочная гипертензия, легочная артериальная гипертензия (ЛАГ), ЛАГ-специфическая терапия, стимуляторы растворимой гуанилатциклазы, ингибиторы фосфодиэстеразы-5.

DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-1-85-91

# Riociguat and sildenafil for pulmonary hypertension: similarity and difference

A.A.Shmalts, S.V.Gorbachevskiy

A.N.Bakulev Federal Academic Center of Cardiovascular Surgery, Healthcare Ministry of Russia: 135, Rublevskoe roadway, Moscow, 121552, Russia;

Russian State Medical Postgraduate Academy, Healthcare Ministry of Russia: 2 / 1, Barrikadnaya str., Moscow, 123995, Russia

## Summary

Last decades, several drugs for treatment of pulmonary hypertension have been implemented in clinical practice. Sildenafil selectively inhibits phosphodiesterase-5 (PDE-5), increases cyclic guanosine monophosphate (cGMP) level in the pulmonary vascular wall leading to vasodilation, inhibition of proliferation and other specific effects. Sildenafil is indicated as single therapy and in sequential combination therapy of pulmonary arterial hypertension (PAH) (high-level evidence, high-class recommendation). However, therapeutic response on PDE-5 inhibitors is insufficient in a certain number of patients. Soluble guanylate cyclase (sGC) stimulators were proposed as a good alternative for such patients. Riociguat has dual mechanism of action: firstly, it is designed to increase cGMP biosynthesis via direct stimulation of sGC; this pathway resembles that of nitric oxide (NO) but is independent on NO. Secondly, riociguat can sensitize sGC to NO. Riociguat is indicated for monotherapy and for sequential combination therapy of PAH and to treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (high-level evidence, high-class recommendation). A clinical trial RESPITE has been initiated in February, 2014, which is intended to evaluate efficacy of switching PAH patients from PDE-5 inhibitors to riociguat. Potential advantage of this drug is the mechanism of action independent of NO and of other PDE enzyme isoforms. Whether this advantage is clinically significant, remains to be seen, probably, in the RESPITE trial.

**Key words:** pulmonary hypertension, pulmonary arterial hypertension, PAH-specific therapy, soluble guanylate cyclase stimulators, phosphodiesterase-5 inhibitors.

Оксид азота... – это платформа для открытий, которые обязательно сделают будущее лучше.  
«Молекула года», редакторский комментарий журнала «Science» (1992) [1]

Учение о легочной гипертензии (ЛГ) выделено в самостоятельный раздел практической медицины и продолжает развиваться во многом благодаря успехам специфической медикаментозной терапии. Последние 2 десятилетия ознаменованы появлением, экспериментальным испытанием и широким клиническим внедрением 4 новых классов лекарственных препаратов – протаноидов, антагонистов рецепторов эндотелина, ингибиторов фосфодиэстеразы-5 (иФДЭ-5) и, наконец, стимуляторов рас-

творимой гуанилатциклазы (рГЦ). Фундаментальной основой фармакологии легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) стало глубокое понимание ее биохимических, молекулярных и генетических механизмов.

Недавно на международном и российском рынке появился риоцигуат – представитель нового класса стимуляторов растворимой рГЦ, действующий по биохимическому пути оксида азота (NO) [2–7]. Повышенный интерес медицинского сообщества

к новому препарату в известной степени связан с существованием другого, уже хорошо зарекомендовавшего себя класса ЛАГ-специфических препаратов, действующих на «платформе» оксида азота, – иФДЭ-5.

Наиболее хорошо изученным представителем иФДЭ-5 является силденафил. Силденафил – единственный препарат своего класса, зарегистрированный для лечения ЛГ в Российской Федерации [8], в то время как риоцигуат – пока единственный представитель класса стимуляторов рГЦ, официально зарегистрированный в мире.

Целью данного обзора явилась попытка рассмотрения некоторых известных и требующих дальнейшей оценки свойств этих двух ЛАГ-специфических препаратов.

Морфологические изменения сосудистого русла легких при ЛГ (уменьшение и полная облитерация просвета сосудов, плексиформные и дилатационные изменения) возникают под влиянием таких патологических процессов, как спазм, пролиферация, фиброз, воспаление и локальные микротромбозы сосудов [9]. Как причиной, так и следствием этих патологических процессов может являться дисбаланс между эндогенными медиаторами, препятствующими развитию легочно-сосудистой болезни (оксид азота и простагландин) и потенцирующими ее (эндотелин, тромбосан А<sub>2</sub> и серотонин) [10, 11]. Медикаментозное воздействие на некоторые из этих известных на сегодняшний день мишеней и лежит в основе современной ЛАГ-специфической терапии.

Роль эндогенного оксида азота в патогенезе ЛГ чрезвычайно высока. К настоящему времени убедительно показано, что эндотелиальная дисфункция у пациентов с ЛГ приводит к уменьшению продукции оксида азота [10, 11]. Составляющие биохимического пути оксида азота (рис. 1) в организме человека были открыты во второй половине XX века [12–14].

Оксид азота – короткоживущий реактивный газ с высокой проникающей способностью, вырабаты-

ваемый из L-аргинина NO-синтазой [12–14]. Роль газообразного NO в управлении функциями клеток и органов человека была доказана в 1986 г., в 1992 г. журнал «*Science*» назвал NO «молекулой года», а в 1998 г. R.F.Furchgott, L.J.Ignarro и F.Murad удостоены Нобелевской премии за открытие оксида азота, сигнальной молекулы сердечно-сосудистой системы.

Растворимая гуанилатциклаза – ключевой фермент, рецептор эндогенного NO, при воздействии которого рГЦ синтезирует цГМФ [12–14].

Циклический гуанозинмонофосфат – сигнальная молекула, которая регулирует многие физиологические и патофизиологические функции сосудов, в т. ч. вызывает вазодилатацию (из-за релаксации гладкомышечных клеток средней оболочки), ингибирует пролиферацию, фиброз и воспаление [12–14]. Молекула цГМФ, открытая в 1960-х годах, долгое время оставалась «спящей принцессой», поскольку ее биологическая роль вплоть до 1980-х годов не была известна [12].

И, наконец, фосфодиэстеразы – семейство ферментов, осуществляющих инактивацию цГМФ. В органах и тканях человека представлены различные изоферменты ФДЭ. В легких локализуется преимущественно ФДЭ-5, но присутствуют и некоторые другие ФДЭ (1, 3 и 4), разрушающие цГМФ [12–14, 17].

Силденафил селективно ингибирует ФДЭ-5, увеличивает содержание цГМФ в стенке легочных сосудов, что приводит к вазодилатации, подавлению пролиферации и другим специфическим эффектам. Однако наличие в легких других изоферментов ФДЭ, в отношении которых активность силденафила невелика или отсутствует, потенциально может стать причиной снижения концентрации цГМФ [8, 11, 17].

Рассматривая клиническую эффективность силденафила (а затем и риоцигуата) при ЛГ, отдельно остановимся на их применении в качестве моно- и последовательной комбинированной терапии в сочетании с другими зарегистрированными в Россий-

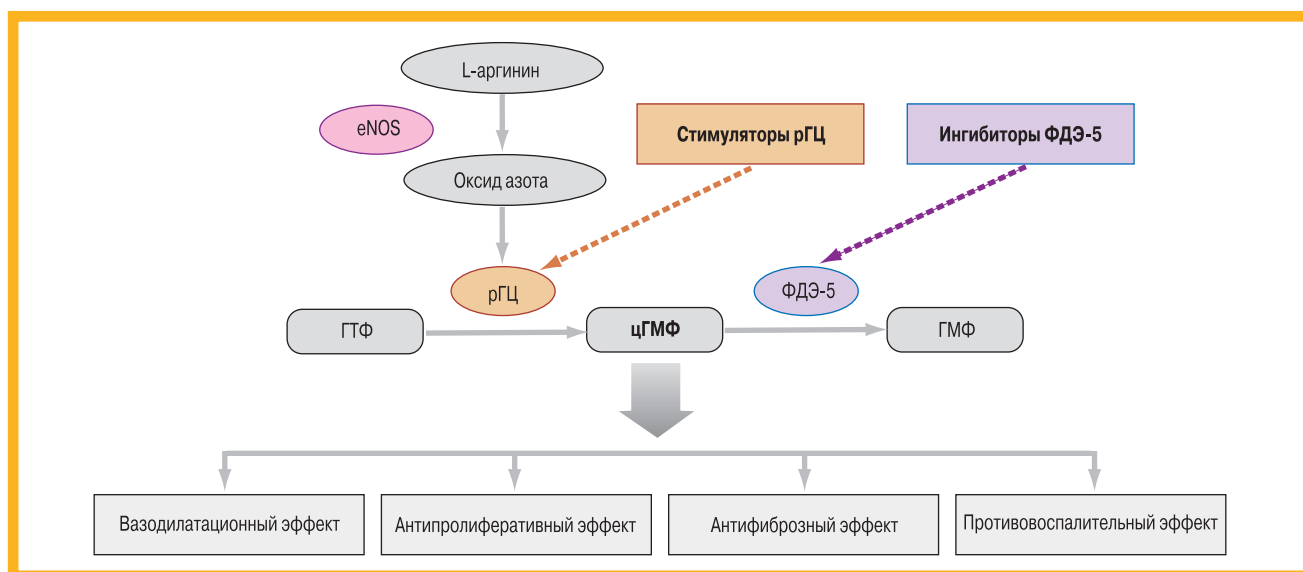


Рис. 1. Путь NO в регуляции функции легочных сосудов. Модифицировано по [15, 16]

Примечание: eNOS – эндотелиальная синтаза NO; ГТФ – гуанозинтрифосфат; цГМФ – циклический гуанозинмонофосфат.

Figure 1. A role of nitric oxide for pulmonary vessel function regulation. Modified from [15, 16]

Таблица 1

*Некоторые рандомизированные контролируемые исследования по терапии ЛГ с применением силденафила и риоцигуата. Модифицировано на основе N.Galie et al. (2015) [27] с использованием других источников [25, 30]*

Table 1

*Several randomized controlled trials of riociguat and sildenafil for treatment of pulmonary hypertension. Modified from N.Galie et al., 2015 [27] and other references [25, 30]*

Группа ЛГ	Тестируемый препарат	Исследование	Число больных	Продолжительность, недель	Фооновая терапия	Первичная конечная точка	Основные результаты
ЛАГ	Силденафил	SUPER-1 [18]	277	12	Нет	Дистанция 6МХ	Дистанция 6МХ улучшилась; время до развития клинического ухудшения не улучшилось
		K.Iversen [21]	20	12	Бозентан	Дистанция 6МХ	Дистанция 6МХ не улучшилась
		Pfizer study A1481243 [22]	103	12	Бозентан	Дистанция 6МХ	Дистанция 6МХ не улучшилась
	Бозентан	EARLY [23]	185	24	Нет, или силденафил (16%)	ЛСС; дистанция 6МХ	ЛСС улучшилось, дистанция 6МХ не улучшилась, время до развития клинического ухудшения улучшилось
		COMPASS-2 [24]	334	99	Силденафил	Время до развития клинического ухудшения	Время до развития клинического ухудшения не улучшилось, дистанция 6МХ улучшилась, NT-proBNP улучшился
	Мацитентан	SERAPHIN [20]	742	115	Нет, или силденафил, или илопрост ингаляционный	Время до развития клинического ухудшения	Время до развития клинического ухудшения улучшилось при моно- и комбинированной терапии
	Риоцигуат	PATENT [3]	443	12	Нет, или бозентан, или простаноиды	Дистанция 6МХ	Дистанция 6МХ улучшилась, гемодинамика улучшилась
PATENT plus [29]		30	18	Силденафил	Систолическое артериальное давление в положении лежа	Прекращено из-за превышения числа серьезных нежелательных явлений в группе лечения	
ХТЭЛГ	Силденафил	SUNTHARALINGAM [25]	19	12	Нет	Дистанция 6МХ	Дистанция 6МХ не улучшилась
	Риоцигуат	CHEST-1 [30]	261	16	Нет	Дистанция 6МХ	Дистанция 6МХ улучшилась, большинство показателей вторичных конечных точек улучшились

Примечание: ЛСС – легочное сосудистое сопротивление; NT-proBNP – N-терминальный фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида.

ской Федерации ЛАГ-специфическими препаратами (бозентан, амбризентан, мацитентан и ингаляционный илопрост).

Клиническая эффективность силденафила в монотерапии ЛАГ (увеличение дистанции теста 6-минутной ходьбы (6МХ); табл. 1) была доказана в ходе рандомизированного контролируемого исследования SUPER-1 [18].

Дизайн нерандомизированного исследования ARIES-3 не позволил достоверно показать увеличение дистанции 6МХ при добавлении амбризентана к силденафилу во время последовательной комбинированной ЛАГ-специфической терапии [19]. В рандомизированном контролируемом исследовании SERAPHIN продемонстрировано значительное снижение заболеваемости и смертности у пациентов с ЛАГ при добавлении мацитентана к силденафилу [20] (см. табл. 1). Однако в исследованиях K.Iversen et al. (2010) [21] и Pfizer study A1481243 [22] не выявлено достоверного прироста дистанции 6МХ при добавлении силденафила к бозентану, а в исследованиях EARLY [23] и COMPASS-2 [24] показаны противоречивые результаты комбинированной терапии при добавлении бозентана к силденафилу.

В рандомизированном контролируемом исследовании J.Suntharalingam [25] не выявлено прироста дистанции 6МХ при назначении силденафила боль-

ным с неоперабельной хронической тромбоэмболической ЛГ (ХТЭЛГ).

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейского респираторного общества (ERS), 2015, силденафил с высоким классом и уровнем доказательности (I A–B) показан для моно- и последовательной комбинированной терапии ЛАГ (табл. 2) [26, 27]. При этом эффективность последовательной комбинированной терапии считается доказанной, в частности, при добавлении мацитентана к силденафилу. Последовательная комбинированная ЛАГ-специфическая терапия силденафиллом и бозентаном в любой очередности их назначения, а также добавление амбризентана к силденафилу на сегодняшний день имеет низкие класс рекомендаций и уровень доказательности (IIb–C).

Однако к настоящему времени показано, что часть пациентов с ЛАГ (по некоторым данным – до 60%) недостаточно отвечают на терапию иФДЭ-5 [10, 11, 28]. Причина этого может крыться в недостаточной концентрации эндогенного оксида азота в стенке легочных сосудов больных ЛГ. Другой причиной неэффективности силденафила может быть разрушение цГМФ изоферментами ФДЭ, в отношении которых активность силденафила невелика или отсутствует [11, 17, 28]. В связи с этим высказано предположение, что хорошей альтернативой для больных с ЛАГ, не от-

Таблица 2  
Рекомендации ЕОК и ЕРО по медикаментозной терапии ЛАГ и ХТЭЛГ с применением силденафила и риоцигуата. Модифицировано на основе [26]

Guidelines of European Society of Cardiologists and European Respiratory Society on drug therapy of pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension using sildenafil and riociguat. Modified from [26]

ЛАГ							ХТЭЛГ		
Препараты	Класс рекомендаций и уровень доказательности						Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказательности
	II ФК по ВОЗ		III ФК по ВОЗ		IV ФК по ВОЗ				
Монотерапия ЛАГ							Риоцигуат рекомендован симптоматичным больным с персистирующей / рецидивирующей после хирургического лечения ХТЭЛГ или с неоперабельной (согласно заключению группы специалистов по ХТЭЛГ, включающей хотя бы 1 хирурга с опытом проведения легочной эндартерэктомии) ХТЭЛГ	I	B
Силденафил	I	A	I	A	IIb	C			
Риоцигуат	I	B	I	B	IIb	C			
Последовательная комбинированная терапия ЛАГ							Off-label-использование одобренных для ЛАГ препаратов может рассматриваться у симптоматичных больных с неоперабельной (согласно заключению группы специалистов по ХТЭЛГ, включающей хотя бы 1 хирурга с опытом проведения легочной эндартерэктомии) ХТЭЛГ	IIb	B
Мацитентан, добавленный к силденафилу	I	B	I	B	IIa	C			
Риоцигуат, добавленный к бозентану	I	B	I	B	IIa	C			
Амбризентан, добавленный к силденафилу	IIb	C	IIb	C	IIb	C			
Бозентан, добавленный к силденафилу	IIb	C	IIb	C	IIb	C			
Силденафил, добавленный к бозентану	IIb	C	IIb	C	IIb	C			
Другие двойные комбинации	IIb	C	IIb	C	IIb	C			
Другие тройные комбинации	IIb	C	IIb	C	IIb	C			
Риоцигуат, добавленный к силденафилу или другим иФДЭ-5	III	B	III	B	III	B			

Примечание: в разделе последовательной комбинированной терапии ЛАГ приведены только препараты, зарегистрированные в РФ. ФК – функциональный класс; ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения.

Note. The section on sequential combination therapy contains only drugs registered in Russian Federation.

вечающих на терапию иФДЭ-5, могли бы стать стимуляторы рГЦ [28].

Риоцигуат обладает двойным механизмом действия: во-первых, способствует повышению биосинтеза цГМФ посредством прямой стимуляции рГЦ, подобно оксиду азота и независимо от него; во-вторых, риоцигуат сенсibiliзирует рГЦ к эндогенному оксиду азота путем стабилизации связи NO–рГЦ [2–7, 10, 13, 28]. Восстановление естественного метаболического пути NO–рГЦ–цГМФ вызывает увеличение продукции цГМФ. Способность риоцигуата стимулировать синтез цГМФ в условиях дефицита оксида азота, часто наблюдаемого у больных с ЛГ, – потенциальное преимущество риоцигуата перед иФДЭ-5 [28].

Клиническая эффективность риоцигуата (увеличение дистанции 6МХ и времени до развития клинического ухудшения, улучшение гемодинамических параметров, ФК и т. п.) при моно- и последовательной комбинированной терапии ЛАГ (добавление риоцигуата к бозентану или простаноидам) была доказана в рандомизированном контролируемом исследовании PATENT-1 [3, 26, 27]. Рандомизированное контролируемое исследование PATENT PLUS, в котором изучалась терапия риоцигуатом на фоне силденафила, было досрочно прекращено вследствие большого числа серьезных нежелательных явлений (гипотония и другие) [29].

В рандомизированном контролируемом исследовании CHEST-1 выявлено увеличение дистанции 6МХ, снижение легочного сосудистого сопротивления, ФК по ВОЗ и др., у больных с неоперабельной или персистирующей / рецидивирующей после оперативного лечения ХТЭЛГ при терапии риоцигуатом [30].

Согласно рекомендациям ESC и ERS (2015), риоцигуат с высоким классом рекомендаций и уровнем доказательности (IB) показан для моно- и последовательной комбинированной терапии ЛАГ (при его добавлении к бозентану), а также для терапии неоперабельной или персистирующей / рецидивирующей ХТЭЛГ после хирургического лечения [26, 27]. Комбинация риоцигуата с иФДЭ-5 противопоказана.

Силденафил и риоцигуат, согласно проведенным исследованиям, в целом обладают благоприятным профилем безопасности [3, 18, 25, 30]. В Российской Федерации силденафил для лечения ЛГ был официально зарегистрирован в 2011 г., риоцигуат – в 2014 г. [7, 8].

Традиционный подход к последовательной комбинированной ЛАГ-специфической терапии при прогрессировании легочно-сосудистой болезни – добавление нового препарата с сохранением предыдущих – в наши дни пересматривается. Так, согласно последним рекомендациям ESC и ERS (2015),

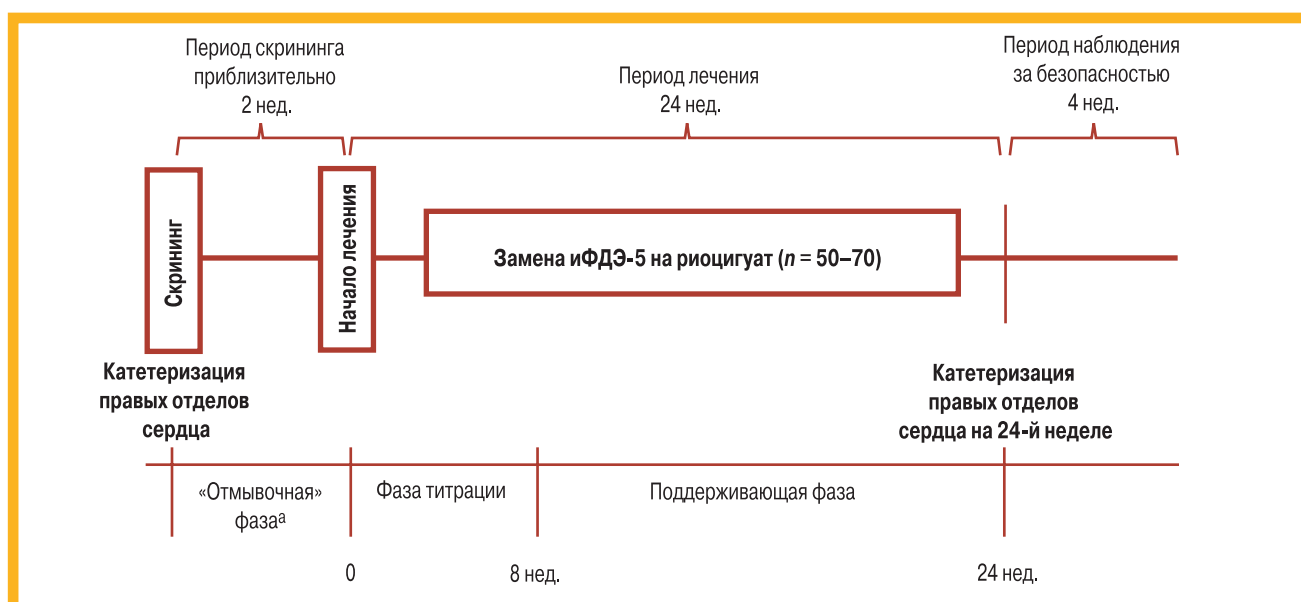


Рис. 2. Дизайн исследования RESPITE [32]: <sup>a</sup> «отмывочная» фаза: для силденафила – 1 день ( $\geq 24$  ч), для тадалафила\* – 3 дня (72 ч)  
Figure 2. Design of the RESPITE trial [32]

Note. <sup>a</sup> washout period is 1 day (at least 24 h) for sildenafil and 3 days (72 h) for tadalafil\*.

начальная комбинированная терапия возможна уже у больных с ЛАГ II–III ФК по ВОЗ [26]. Рекомендации Американской коллегии торакальных врачей (CHEST, 2014) не исключают возможность отмены неэффективного препарата с заменой его на препарат другого класса [31].

В феврале 2014 г. стартовало клиническое исследование RESPITE (*Riociguat Clinical Effects Studied in Patients With Insufficient Treatment Response to Phosphodiesterase-5 Inhibitor*), призванное оценить эффективность замены иФДЭ-5 на риоцигуат у пациентов с ЛАГ [32, 33] (рис. 2). Это открытое международное многоцентровое несравнительное неконтролируемое исследование фазы IIIb по изучению риоцигуата у больных с недостаточным ответом на терапию иФДЭ-5, определяемым как:

- III ФК по ВОЗ;
- дистанция бМХ – от 165 до 440 м;
- сердечный индекс  $< 3,0$  л / мин / м<sup>2</sup>,

несмотря на стабильные дозы силденафила (максимальная доза 80 мг 3 раза в сутки) или тадалафила\* (максимальная доза – 40 мг 1 раз в сутки), с базовой терапией или без таковой и антагонистами эндотелиновых рецепторов. В исследование планируется включить больных в возрасте от 18 до 75 лет с идиопатической, семейной, индуцированной лекарствами или токсинами и ассоциированной с врожденными пороками сердца ЛАГ.

Дизайн исследования предполагает наличие «отмывочной» от иФДЭ-5 фазы, фаз титрации риоцигуата и поддерживающей терапии. Первичной конечной точкой станет изменение дистанции бМХ от исходного уровня, вторичными конечными точками – динамика сердечного индекса, N-терминального фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида, ФК по ВОЗ, качества

жизни и оценка пропорции больных с клиническим ухудшением [33]. Результатом исследования RESPITE должен стать ответ на вопрос, является ли замена иФДЭ-5 на риоцигуат безопасной, возможной и полезной [32]. Исследование должно завершиться в декабре 2017 г. [33].

## Заключение

Таким образом, увеличивая содержание цГМФ в легочных сосудах разными путями, риоцигуат и силденафил имеют доказанную клиническую эффективность у пациентов с ЛАГ. Скованные одной биохимической цепью и связанные одной клинической целью, эти препараты тем не менее не могут назначаться совместно. Доказанным клиническим преимуществом риоцигуата является его эффективность при ХТЭЛГ, а потенциально выгодными особенностями механизма действия – независимость от эндогенного оксида азота при синтезе цГМФ и независимость от других (помимо ФДЭ-5) изоферментов фосфодиэстераз. Реализуются ли эти особенности механизма действия риоцигуата в клинические преимущества при лечении ЛАГ, покажет время и, возможно – уже исследование RESPITE.

## Литература

1. Koshland D.E. The Molecule of the Year. *Science*. 1992; 258: 1861.
2. Mittendorf J., Weigand S., Alonso-Alija C. et al. Discovery of riociguat (BAY 63-2521): a potent, oral stimulator of soluble guanylate cyclase for the treatment of pulmonary hypertension. *Chem. Med. Chem.* 2009; 4: 853–865.
3. Ghofrani H.A., Galiè N., Grimminger F. et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369: 330–340.

\* Тадалафил по показанию «легочная гипертензия» по состоянию на 07.02.15 в РФ не зарегистрирован (по данным [grls.rosminzdrav.ru](http://grls.rosminzdrav.ru)).

4. Rubin L.J., Galiè 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: 1303–1313.
5. Таран И.Н., Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н., Чазова И.Е. Инновация в медикаментозном лечении легочной артериальной гипертензии: стимулятор растворимой гуанилатциклазы – риоцигуат. *Евразийский кардиологический журнал.* 2015; 4: 12–19.
6. Чернявский А.М., Иванов С.Н., Едемский А.Г. и др. Новый класс препаратов в лечении хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. *Кардиология.* 2015; 2: 102–106.
7. Адемпас. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения. ЛП-002639-250914. Доступно по ссылке: [http://grls.rosminzdrav.ru/ImgInstr.aspx?folder=ScanVavilova&Filepath=\Vneseno\\_v\\_Grls\441575\IP&idReg=86125&isOld=1&fileType=jpg&pfolder=2](http://grls.rosminzdrav.ru/ImgInstr.aspx?folder=ScanVavilova&Filepath=\Vneseno_v_Grls\441575\IP&idReg=86125&isOld=1&fileType=jpg&pfolder=2)
8. Ревацио. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения. ЛП-000197-130514. Доступно по ссылке: [http://grls.rosminzdrav.ru/ImgInstr.aspx?folder=ScanVavilova&Filepath=\Ne\\_trebuetsya\\_vneseniya\Net\\_ND\\_IZM\441423\IP&idReg=241829&isOld=1&fileType=jpg&pfolder=2](http://grls.rosminzdrav.ru/ImgInstr.aspx?folder=ScanVavilova&Filepath=\Ne_trebuetsya_vneseniya\Net_ND_IZM\441423\IP&idReg=241829&isOld=1&fileType=jpg&pfolder=2)
9. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., ред. Легочная гипертензия. М.: Практика; 2015: 55–103.
10. Ghofrani H.A., Voswinckel R., Gall H. et al. Riociguat for pulmonary hypertension. *Future Cardiol.* 2010; 6: 155–166.
11. Stasch J.P., Pacher P., Evgenov O.V. Soluble guanylate cyclase as an emerging therapeutic target in cardiopulmonary disease. *Circulation.* 2011; 123: 2263–2273.
12. Schmidt H.H., Hofmann F., Stasch J.P., eds. cGMP: Generators, Effectors and Therapeutic Implications. Handbook of Experimental Pharmacology 191. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2009.
13. Stasch J.P., Evgenov O.V. Soluble Guanylate Cyclase Stimulators in Pulmonary Hypertension. In: Humbert et al., eds. Pharmacotherapy of Pulmonary Hypertension. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2013: 279–313.
14. Ignarro L.J. NO More Heart Disease: How Nitric Oxide Can Prevent – Even Reverse – Heart Disease and Strokes. New York: St. Martin's Press; 2005.
15. O'Callaghan D.S., Savale L., Montari D. et al. Treatment of pulmonary arterial hypertension with targeted therapies. *Nat. Rev. Cardiol.* 2011; 8: 526–538.
16. Wilkins M.R. Pulmonary hypertension: the science behind the disease spectrum. *Eur. Respir. Rev.* 2012; 21 (123): 19–26.
17. Hemnes A.R., Champion H.C. Sildenafil, a PDE5 inhibitor, in the treatment of pulmonary hypertension. *Exp. Rev. Cardiovasc. Ther.* 2006; 4: 293–300.
18. Galiè N., Ghofrani H.A., Torbicki A. et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 2148–2157.
19. Badesch B.D., Feldman J., Keogh A. et al. ARIES-3: ambrisentan therapy in a diverse population of patients with pulmonary hypertension. *Cardiovasc. Ther.* 2012; 30: 93–99.
20. Pulido T., Adzerikho I., Channick R.N. et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369: 809–818.
21. Iversen K., Jensen A.S., Jensen T.V. et al. Combination therapy with bosentan and sildenafil in Eisenmenger syndrome: a randomized, placebo-controlled, double-blinded trial. *Eur. Heart J.* 2010; 31: 1124–1131.
22. Pfizer study A1481243. ClinicalTrials.gov Identifier NCT00323297. Available on: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00323297?term=NCT00323297&rank=1>
23. Galiè N., Rubin L.J., Hoeper M. et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2008; 371: 2093–2100.
24. McLaughlin V., Channick R.N., Ghofrani H.A. et al. Bosentan added to sildenafil therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.* 2015; 46: 405–413.
25. Suntharalingam J., Treacy C., Doughty N.J. et al. Long-term use of sildenafil in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest.* 2008; 134: 229–236.
26. Galiè N., Humbert M., Vachiery J.L. et al. 2015 ESC / ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS); Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur. Heart J.* 2016; 37: 67–119.
27. Galiè N., Humbert M., Vachiery J.L. et al. 2015 ESC / ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension – web addenda: 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); Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *European Heart Journal.* Available at: <http://www.escardio.org/Guidelines-&Education/Clinical-Practice-Guidelines/Pulmonary-Hypertension-Guidelines-on-Diagnosis-and-Treatment-of>.
28. Guha M. First-in-class guanylate cyclase stimulator approved for PAH. *Nat. Biotechnol.* 2013; 31: 1064.
29. Galiè N., Muller K., Scalise A.V., Grunig E. PATENT PLUS: a blinded, randomised and extension study of riociguat plus sildenafil in PAH. *Eur. Respir. J.* 2015; 45: 1314–1322.
30. Ghofrani H.A., D'Armini A.M., Grimminger F. et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369: 319–29.
31. Taichman D.B., Ornelas J., Chung L. et al. Pharmacologic therapy for pulmonary arterial hypertension in adults: CHEST guideline and expert panel report. *Chest.* 2014; 146 (2): 449–475.
32. Hoeper M.M., Benza R., Simonneau G. et al. Rationale and study design of the RESPITE trial: Riociguat clinical effects studied in pulmonary arterial hypertension (PAH) patients with insufficient treatment response to PDE-5 inhibitors (PDE-5i). 2110. Available on: <http://www.ers-education.org/home/browse-all-content.aspx?idParent=146839>
33. RESPITE study. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02007629. Available on: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02007629?term=NCT02007629&rank=1>

Поступила 09.02.16

УДК 616.131-008.331.1-085.2

## References

1. Koshland D.E. The Molecule of the Year. *Science.* 1992; 258: 1861.
2. Mittendorf J., Weigand S., Alonso-Alija C. et al. Discovery of riociguat (BAY 63-2521): a potent, oral stimulator of soluble guanylate cyclase for the treatment of pulmonary hypertension. *Chem. Med. Chem.* 2009; 4: 853–865.
3. Ghofrani H.A., Galiè N., Grimminger F. et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369: 330–340.
4. Rubin L.J., Galiè 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: 1303–1313.
5. Taran I.N., Martynuk T.V., Nakonechnikov S.N., Chazova I.E. Innovative drug treatment of pulmonary hypertension: a soluble

- guanylate cyclase stimulator riociguat. *Evrzyskiy kardiologicheskiy zhurnal*. 2015; 4: 12–19 (in Russian).
6. Chernyavskiy A.M., Ivanov S.N., Edemskiy A.G. et al. A new class of drugs for therapy of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Kardiologiya*. 2015; 2: 102–106 (in Russian).
  7. Adempas. Prescription Drug Leaflet. Available at: [http://grls.rosminzdrav.ru/ImgInstr.aspx?folder=ScanVavilova&Filepath=\Vneseno\\_v\\_Grls\441575\IP&idReg=86125&isOld=1&fileType=jpg&pfolder=2](http://grls.rosminzdrav.ru/ImgInstr.aspx?folder=ScanVavilova&Filepath=\Vneseno_v_Grls\441575\IP&idReg=86125&isOld=1&fileType=jpg&pfolder=2) (in Russian).
  8. Revatio. Prescription Drug Leaflet. Available at: [http://grls.rosminzdrav.ru/ImgInstr.aspx?folder=ScanVavilova&Filepath=\Ne\\_trebuetsya\\_vneseniya\Net\\_ND\\_IZM\441423\IP&idReg=241829&isOld=1&fileType=jpg&pfolder=2](http://grls.rosminzdrav.ru/ImgInstr.aspx?folder=ScanVavilova&Filepath=\Ne_trebuetsya_vneseniya\Net_ND_IZM\441423\IP&idReg=241829&isOld=1&fileType=jpg&pfolder=2) (in Russian).
  9. Chazova I.E., Martynyuk T.V., eds. Pulmonary hypertension. Moscow: *Praktika*; 2015: 55–103 (in Russian).
  10. Ghofrani H.A., Voswinckel R., Gall H. et al. Riociguat for pulmonary hypertension. *Future Cardiol*. 2010; 6: 155–166.
  11. Stasch J.P., Pacher P., Evgenov O.V. Soluble guanylate cyclase as an emerging therapeutic target in cardiopulmonary disease. *Circulation*. 2011; 123: 2263–2273.
  12. Schmidt H.H., Hofmann F., Stasch J.P. (eds.). cGMP: Generators, Effectors and Therapeutic Implications. Handbook of Experimental Pharmacology 191. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2009.
  13. Stasch J.P., Evgenov O.V. Soluble Guanylate Cyclase Stimulators in Pulmonary Hypertension. In: Humbert et al., eds. Pharmacotherapy of Pulmonary Hypertension. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2013: 279–313.
  14. Ignarro L.J. NO More Heart Disease: How Nitric Oxide Can Prevent – Even Reverse – Heart Disease and Strokes. New York: St. Martin's Press; 2005.
  15. O'Callaghan D.S., Savale L., Montari D. et al. Treatment of pulmonary arterial hypertension with targeted therapies. *Nat. Rev. Cardiol*. 2011; 8: 526–538.
  16. Wilkins M.R. Pulmonary hypertension: the science behind the disease spectrum. *Eur. Respir. Rev*. 2012; 21 (123): 19–26.
  17. Hemnes A.R., Champion H.C. Sildenafil, a PDE5 inhibitor, in the treatment of pulmonary hypertension. *Exp. Rev. Cardiovasc. Ther*. 2006; 4: 293–300.
  18. Galiè N., Ghofrani H.A., Torbicki A. et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N. Engl. J. Med*. 2005; 353: 2148–2157.
  19. Badesch B.D., Feldman J., Keogh A. et al. ARIES-3: ambrisentan therapy in a diverse population of patients with pulmonary hypertension. *Cardiovasc. Ther*. 2012; 30: 93–99.
  20. Pulido T., Adzerikho I., Channick R.N. et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N. Engl. J. Med*. 2013; 369: 809–818.
  21. Iversen K., Jensen A.S., Jensen T.V. et al. Combination therapy with bosentan and sildenafil in Eisenmenger syndrome: a randomized, placebo-controlled, double-blinded trial. *Eur. Heart J*. 2010; 31: 1124–1131.
  22. Pfizer study A1481243. ClinicalTrials.gov Identifier NCT00323297. Available on: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00323297?term=NCT00323297&rank=1>
  23. Galiè N., Rubin L.J., Hoeper M. et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2008; 371: 2093–2100.
  24. McLaughlin V., Channick R.N., Ghofrani H.A. et al. Bosentan added to sildenafil therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J*. 2015; 46: 405–413.
  25. Suntharalingam J., Treacy C., Doughty N.J. et al. Long-term use of sildenafil in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest*. 2008; 134: 229–236.
  26. Galiè N., Humbert M., Vachiery J.L. et al. 2015 ESC / ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS); Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur. Heart J*. 2016; 37: 67–119.
  27. Galiè N., Humbert M., Vachiery J.L. et al. 2015 ESC / ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension – web addenda: 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); Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *European Heart Journal*. Available at: <http://www.escardio.org/Guidelines-&-Education/Clinical-Practice-Guidelines/Pulmonary-Hypertension-Guidelines-on-Diagnosis-and-Treatment-of>.
  28. Guha M. First-in-class guanylate cyclase stimulator approved for PAH. *Nat. Biotechnol*. 2013; 31: 1064.
  29. Galiè N., Muller K., Scalise A.V., Grunig E. PATENT PLUS: a blinded, randomised and extension study of riociguat plus sildenafil in PAH. *Eur. Respir. J*. 2015; 45: 1314–1322.
  30. Ghofrani H.A., D'Armini A.M., Grimminger F. et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N. Engl. J. Med*. 2013; 369: 319–29.
  31. Taichman D.B., Ornelas J., Chung L. et al. Pharmacologic therapy for pulmonary arterial hypertension in adults: CHEST guideline and expert panel report. *Chest*. 2014; 146 (2): 449–475.
  32. Hoeper M.M., Benza R., Simonneau G. et al. Rationale and study design of the RESPITE trial: Riociguat clinical effects studied in pulmonary arterial hypertension (PAH) patients with insufficient treatment response to PDE-5 inhibitors (PDE-5i). 2110. Available on: <http://www.ers-education.org/home/browse-all-content.aspx?idParent=146839>
  33. RESPITE study. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02007629. Available on: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02007629?term=NCT02007629&rank=1>

Received February 09, 2016  
UDC 616.131-008.331.1-085.2

#### Информация об авторах

**Шмальц Антон Алексеевич** – д. м. н., ведущий научный сотрудник отделения хирургического лечения заболеваний сердца с прогрессирующей легочной гипертензией ФГБУ «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н.Бакулева» Минздрава России, доцент кафедры сердечно-сосудистой хирургии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России; тел.: (495) 414-79-33; e-mail: shmaltzanton@inbox.ru

**Горбачевский Сергей Валерьевич** – д. м. н., профессор, заведующий отделением хирургического лечения заболеваний сердца с прогрессирующей легочной гипертензией ФГБУ «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н.Бакулева» Минздрава России, профессор кафедры сердечно-сосудистой хирургии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России; тел.: (495) 414-78-19; e-mail: svgorby@newmail.ru

#### Author information

**Shmaltz Anton Alekseevich**, MD, Chief Scientist at Department of Surgery of Heart Diseases with Progressive Pulmonary Hypertension, A.N.Bakulev Federal Academic Center of Cardiovascular Surgery, Healthcare Ministry of Russia; Associate Professor at Department of Cardiovascular Surgery, Russian State Medical Postgraduate Academy, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 414-79-33; e-mail: shmaltzanton@inbox.ru

**Gorbachevskiy Sergey Valerevich**, MD, Professor, Head of Department of Surgery of Heart Diseases with Progressive Pulmonary Hypertension, A.N.Bakulev Federal Academic Center of Cardiovascular Surgery, Healthcare Ministry of Russia; Professor at Department of Cardiovascular Surgery, Russian State Medical Postgraduate Academy, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 414-78-19; e-mail: svgorby@newmail.ru