

# Стимуляторы растворимой гуанилатциклазы и ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа в терапии некоторых форм легочной гипертензии

К.И.Иванов

Государственное автономное учреждение Республики Саха (Якутия) «Республиканская больница № 1 – Национальный центр медицины»: 677019, Республика Саха (Якутия), Якутск, Сергеляхское шоссе, 4

## Информация об авторе

Иванов Кюндюл Иванович – д. м. н., директор кардиологического диспансера Государственного автономного учреждения Республики Саха (Якутия) «Республиканская больница № 1 – Национальный центр медицины»; тел.: (913) 289-30-13; e-mail: kardio14@mail.ru

## Резюме

Легочная гипертензия (ЛГ) представляет собой обширную группу заболеваний, для которых характерно повышение давления в легочной артерии > 25 мм рт. ст. На сегодняшний день для лечения некоторых форм ЛГ разработаны несколько специфических препаратов, относящихся к следующим группам: аналоги простациклина, стимуляторы растворимой гуанилатциклазы (рГЦ), ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (иФДЭ-5), антагонисты эндотелиновых рецепторов. В статье приводится обзор существующих методов медикаментозного лечения ЛГ с точки зрения доказательной медицины, при этом рассматривается алгоритм выбора как монотерапии, так и комбинации препаратов. Особое внимание уделено подробному описанию механизма развития нарушения регуляции сосудистого тонуса в т. н. пути оксида азота (путь NO-рГЦ-цГМФ), на который воздействуют стимуляторы рГЦ и иФДЭ-5. Сформулирован ряд принципиальных отличий нового класса стимуляторов рГЦ от иФДЭ-5 и их значимость для клинической практики. Приведены дизайн и результаты исследования RESPITE, в котором изучался вопрос о том, является ли замена иФДЭ-5 на риоцигуат безопасной, возможной и полезной. Также показаны результаты основных исследований эффективности и безопасности применения риоцигуата у пациентов с артериальной и хронической тромбоэмболической ЛГ.

**Ключевые слова:** легочная гипертензия, стимуляторы растворимой гуанилатциклазы, риоцигуат.

Для цитирования: Иванов К.И. Стимуляторы растворимой гуанилатциклазы и ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа в терапии некоторых форм легочной гипертензии. *Пульмонология*. 2017; 27 (6): 803–810. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-6-803-810

# Soluble guanylate cyclase stimulators and phosphodiesterase-5 inhibitors in therapy of some groups of pulmonary hypertension

Kyundyul I. Ivanov

Yakutiya Republic Hospital No.1 – National Medical Center: Sergelyakhskoe shosse 4, Yakutsk, 677019, Sakha Republic (Yakutiya), Russia

## Author information

Kyundyul I. Ivanov, Doctor of Medicine, Director of Cardiological Clinic, Yakutiya Republic Hospital No.1 – National Medical Center; tel.: (913) 289-30-13; e-mail: kardio14@mail.ru

## Abstract

Pulmonary hypertension (PH) is a large group of diseases characterized by pulmonary artery pressure (PAP) > 25 mm Hg. Currently, specific medications are available for several groups of PH only. These are prostacyclin analogues, soluble guanylate cyclase (sGC) stimulators (sGCS), phosphodiesterase-5 inhibitors (iPDE-5), and endothelin receptor antagonists. Modern evidence-based pharmacological treatment of PH and therapeutic algorithm have been described in this review. Particular attention was paid to mechanisms of dysregulation of vascular tone including nitric oxide (NO-sGC-cGMP) pathway that is a target for sGCS and iPDE-5. A new class of sGCS principally differs from iPDE-5 and is very important for clinical practice. Safety, availability and benefit of switching from iPDE-5 to riociguat was investigated in the RESPITE trial. Results of main clinical trials of efficacy and safety of riociguat in patients with pulmonary arterial hypertension and thromboembolic PH were also discussed in this review.

**Key words:** pulmonary hypertension, soluble guanylate cyclase stimulators, riociguat.

For citation: Ivanov K.I. Soluble guanylate cyclase stimulators and phosphodiesterase-5 inhibitors in therapy of some groups of pulmonary hypertension. *Russian Pulmonology*. 2017; 27 (6): 803–810 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-6-803-810

Легочная гипертензия (ЛГ) является предметом изучения современных исследователей. Относительно недавно специфической терапии ЛГ не существовало. Разработка лекарственных средств была направлена в основном на регуляцию механизмов сосудистого тонуса, поскольку при ЛГ возникает дисбаланс между процессами вазоконстрикции и вазодилатации с сопутствующими морфологическими и функциональными изменениями сосудистой стенки ма-

лого круга кровообращения. В схему современной специфической терапии легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) включены главным образом 4 класса лекарственных средств: антагонисты эндотелиновых рецепторов (ЭРА), ингибиторы фосфодиэстеразы (ФДЭ) 5-го типа (иФДЭ-5), стимуляторы растворимой гуанилатциклазы (рГЦ), аналоги простациклина [1]. Несмотря на относительное обилие и многообразие современных ЛАГ-специфиче-

ских препаратов, до сих пор является важным вопросом о том, в чем заключаются различия между разными классами соединений или, что еще более актуально, между препаратами, которые влияют на один и тот же молекулярный путь регуляции сосудистого тонуса. Это особенно актуально в терапии ЛАГ. Уже более 10 лет изучается т. н. подход цель-ориентированной терапии ЛАГ. Согласно последним рекомендациям по диагностике и лечению ЛГ, изданным Европейским обществом кардиологов (*European Society of Cardiology – ESC*) и Европейским респираторным обществом (*European Respiratory Society – ERS*) в 2015 г., современной целью лечения ЛАГ является достижение статуса низкого риска смертности в течение 1-го года (< 5 %). При этом низкий риск смерти в течение 1-го года (< 5 %) подразумевает соответствие пациента целому ряду показателей, описывающих состояние больного: не должно отмечаться клинических признаков правожелудочковой недостаточности, прогрессии симптомов заболевания и обмороков; функциональный класс (ФК) пациента по классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) – I или II; пройденная дистанция при выполнении 6-минутного шагового теста (6-МШТ) > 440 м; пиковое потребление кислорода > 15 мл / мин / кг (> 65 %<sub>прогноз.</sub>); вентиляционный эквивалент по CO<sub>2</sub> < 36; концентрация мозгового натрийуретического пептида (BNP) < 50 нг / л, N-терминального фрагмента предшественника BNP (NT-proBNP) < 300 нг / л; область правого предсердия по данным эхокардиографии < 18 см<sup>2</sup>, отсутствие перикардального выпота; давление в правом предсердии < 8 мм рт. ст.; сердечный индекс (СИ) – ≥ 2,5 л / мин / м<sup>2</sup>; насыщение (сатурация) венозной крови кислородом > 65 %. Достижение статуса «низкий риск смертности» в течение 1-го года рекомендуется рассматривать как адекватный ответ на терапию, независимо от того, какие ЛАГ-специфические препараты получает пациент. Необходимо также учитывать, что данные цели терапии не всегда являются реалистичными и достижимыми, например, для больных с ЛАГ в стадии прогрессирования заболевания, для коморбидных или пожилых пациентов. При оценке риска необходим индивидуальный подход. В случае если состояние пациента ухудшается и ряд гемодинамических, кардиопульмональных и функциональных показателей изменяется, то такой больной может быть отнесен к группе среднего (5–10 %) или высокого (> 10 %) риска смерти в течение 1-го года, что может свидетельствовать о неадекватном ответе на терапию ЛАГ. Согласно алгоритму терапии ЛАГ, изложенному в рекомендациях ESC / ERS (2015), в случае неадекватного клинического ответа необходимо пересмотреть подход к лечению ЛАГ, в частности усилить терапию, последовательно назначая двойную, а затем – максимальную тройную комбинированную терапию. В российской практике, как правило, лечение ЛАГ начинается

с монотерапии специфическими препаратами. По мере ухудшения клинического состояния пациента назначают последовательную комбинированную терапию, сочетая препараты разных классов ЛАГ-специфических препаратов (например ЭРА, и ФДЭ-5, аналог простациклина) [1]. По данным российского регистра, 66 % больных, получающих двойную специфическую терапию, принимают бозентан и силденафил [2]. Следует отметить, что подобная комбинация имеет низкий класс рекомендаций и уровень доказательности (IIbC). Относительно недавно последовательная комбинация силденафил → + бозентан, бозентан → + силденафил у пациентов с ЛАГ изучалась в формате рандомизированных контролируемых исследований COMPASS-2 [3] и NCT00323297<sup>1</sup> соответственно, при этом в обоих исследованиях результат по первичной конечной точке эффективности не достигнут. В России так же, как и в международной практике, ЛАГ-специфическая монотерапия весьма часто начинается с терапии силденафилом в дозе 20 мг 3 раза в день. На основании терапевтического алгоритма ЛАГ, разработанного ESC / ERS (2015) [1], по мере клинического ухудшения на монотерапии силденафилом предлагается применять последовательную комбинацию с мацитантаном (IV для II–III ФК по ВОЗ) или амбризентаном (IIbC для II–IV ФК по ВОЗ) или бозентаном (IIbC для II–IV ФК по ВОЗ); в некоторых случаях такой подход может быть оправдан. В целом концепция последовательной комбинированной терапии является оправданной, однако в последнее время данный подход пересматривается. Специалистами Американской коллегии пульмонологов CHEST (2014) в своих рекомендациях высказаны сомнения относительно комбинированной терапии, при этом акцент сделан на том, что в формате клинических исследований оценить вклад первоначального препарата в успех комбинированной терапии в целом весьма сложно. Также высказано предположение о целесообразности прекращения приема первоначального ЛАГ-специфического препарата, если не наблюдалась клиническая польза после его инициации [4]. Вопрос вклада каждого из препаратов комбинированной терапии в общий успех лечения изучался в мета-анализе ( $n = 6\,702$ ) [5], основанном на данных 35 рандомизированных контролируемых исследований 12 препаратов (эпопростенол, трепростинил, илопрост, берапрост, селексиап, бозентан, амбризентан, мацитантан, силденафил, тадалафил, риоцигуат, фасудил). При сравнении монотерапии ЛАГ-специфическим препаратом с плацебо (или базисной терапией) показано статистически значимое снижение смертности (отношение шансов (ОШ) – 0,50; 95 %-ный доверительный интервал (ДИ) – 0,33–0,76;  $p = 0,001$ ). При комбинированной терапии по сравнению с монотерапией статистически значимого снижения смертности не показано

<sup>1</sup> NCT00323297. Assess the Efficacy and Safety of Sildenafil When Added to Bosentan in the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00323297> [Accessed 02 November, 2017].

(ОШ – 0,98; 95%-ный ДИ – 0,57–1,68;  $p = 0,94$ ). По результатам данного метаанализа выявлено, что при ЛАГ-специфической монотерапии могут снижаться показатели смертности, улучшаться значения толерантности к физической нагрузке (ТФН), ФК и гемодинамики в сравнении с плацебо или базисной терапией. При комбинированной же терапии могут дополнительно улучшиться показатели ТФН, ФК и гемодинамики в сравнении с монотерапией, однако при этом влияния на показатель смертности в сравнении с монотерапией не установлено. Более того, комбинированная терапия характеризовалась значительно более высокой частотой прекращения лечения из-за нежелательных эффектов в сравнении с монотерапией [5]. Соответственно традиционный подход, основанный на эскалации терапии, возможно, не всегда является оправданным. На сегодняшний день концепция смены одного ЛАГ-специфического препарата на другой изучена недостаточно, на эту тему опубликовано крайне небольшое количество исследований<sup>2</sup>. Подход смены терапии тестировался, например, в проспективном международном многоцентровом открытом неконтролируемом исследовании фазы IIIb RESPIRE у пациентов с ЛАГ, у которых наблюдался недостаточный клинический ответ на терапию иФДЭ-5, определяемый следующими показателями: ФК по ВОЗ – III, дистанция 6-МШТ – 165–440 м, СИ < 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), как при наличии, так и в отсутствие базовой терапии ЭРА. Длительность исследования составила 24 нед. Данные промежуточного анализа исследования RESPIRE, в которое вошли 30 пациентов (73 % – женщины), свидетельствуют о положительной динамике по ряду показателей через 24 нед. исследования (показатели 6-МШТ, легочного сосудистого сопротивления (ЛСС), СИ). Следует также особо отметить, что у 50 % пациентов улучшился ФК по ВОЗ с III до II; также отмечалось существенное падение концентрации NT-проBNP с  $2\,208 \pm 2\,961$  до  $817 \pm 1\,066$  пг / мл ( $n = 26$ ) (среднее – СО). Клиническое ухудшение отмечалось в 4 (13 %) случаях. Отмечались следующие наиболее частые нежелательные явления, связанные с приемом препарата: головная боль (17 %), диспепсия (13 %), носовое кровотечение (13 %), головокружение (10 %) [6, 7].

Таким образом, концепция смены терапии, в частности с иФДЭ-5 на стимулятор рГЦ, в настоящее время изучается.

Стимуляторы рГЦ имеют очевидные отличия от иФДЭ-5 и на сегодняшний день представляют особый интерес. Стимуляторы рГЦ и иФДЭ-5 воздействуют на т. н. путь оксида азота (путь NO-рГЦ-цГМФ). Триггером данного молекулярного пути является NO, который синтезируется с помощью фермента NO-синтазы в эндотелии сосудов из L-аргинина с образованием молекулы L-цитруллина (см. рису-

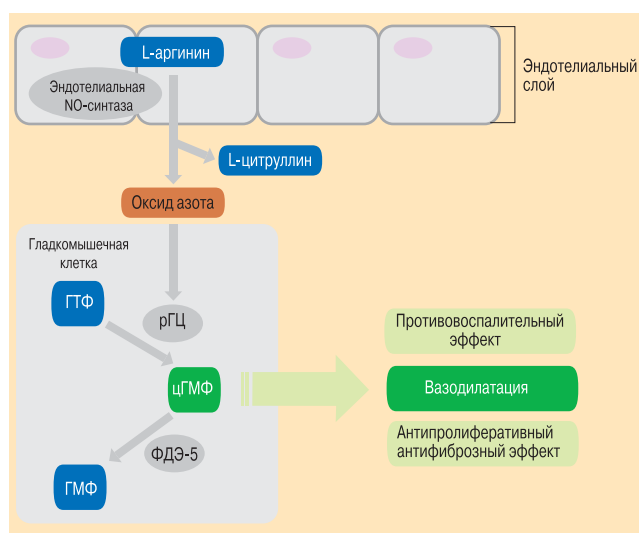


Рисунок. Упрощенная схема молекулярного пути регуляции сосудистого тонуса пути азота – NO-рГЦ-цГМФ (модифицировано по [8–10])

Примечание: ГТФ – гуанозинтрифосфат; цГМФ – циклический гуанозинмонофосфат; рГЦ – растворимая гуанилатциклаза; ФДЭ-5 – фосфодиэстераза 5-го типа.

Figure. A simplified scheme of NO-sGC-cGMP pathway of regulation of vascular tone (modified from [8–10])

нок). NO приводит к активации молекулы рГЦ, которая способствует превращению гуанозинтрифосфата в циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ), представляющий собой соединение, с помощью которого реализуется фармакологический эффект стимуляторов рГЦ и иФДЭ-5 и оказывающий выраженный вазодилатационный эффект, а также ряд иных эффектов, в частности антипролиферативный, антифиброзный и противовоспалительный. Процесс разрушения цГМФ катализируется изоферментами ФДЭ, в частности ФДЭ-5. При этом цГМФ конвертируется в фармакологически неактивный гуанозинмонофосфат (ГМФ) [1, 8, 9].

Таким образом, цГМФ является ключевой молекулой в молекулярной оси NO-рГЦ-цГМФ, которая оказывает эффекты, релевантные для таргетной терапии некоторых форм ЛГ [8–10].

В настоящее время для использования в клинической практике доступны как минимум 2 препарата, зарегистрированные в Российской Федерации и воздействующие на путь NO – силденафил (иФДЭ-5) и риоцигуат (стимулятор рГЦ). Силденафил является мощным селективным ингибитором цГМФ – специфической ФДЭ-5. Поскольку ФДЭ-5, ответственная за распад цГМФ, содержится не только в кавернозном теле полового члена, но и в сосудах легких, силденафил, являясь ингибитором этого фермента, увеличивает содержание цГМФ в гладкомышечных клетках легочных сосудов и вызывает их расслабление. У пациентов с ЛГ прием силденафила приводит к расширению сосудов легких и в меньшей степени – других сосудов.

Силденафил селективен в отношении ФДЭ-5 *in vitro*. Его активность в отношении ФДЭ-5 превосходит активность в отношении других известных

<sup>2</sup> ClinicalTrials.gov. A service of the U.S. National Institutes of Health. Available at: <https://clinicaltrials.gov> [Accessed 02 November, 2017].

изоферментов ФДЭ: ФДЭ-6, участвующей в передаче светового сигнала в сетчатой оболочке глаза – в 10 раз; ФДЭ-1 – в 80 раз; ФДЭ-2, -4, -7, -11 –  $\geq 700$  раз. Активность силденафила в отношении ФДЭ-5 более чем в 4 000 раз превосходит его активность в отношении ФДЭ-3, специфической по циклическому аденозинмонофосфату ФДЭ, участвующей в сокращении сердца<sup>3</sup>. Риоцигуат является стимулятором рГЦ, фермента сердечно-легочной системы и рецептора NO. При связывании NO с рГЦ фермент катализирует синтез сигнальной молекулы цГМФ. Внутриклеточный цГМФ играет важную роль в регуляции процессов, влияющих на тонус сосудов, пролиферацию, фиброз и воспаление. ЛГ ассоциируется с эндотелиальной дисфункцией, нарушением синтеза NO и недостаточной стимуляцией метаболического пути NO-рГЦ-цГМФ. Риоцигуат обладает двойным механизмом действия, сенсibiliзируя рГЦ к эндогенному NO путем стабилизации связи NO-рГЦ. Риоцигуат также напрямую стимулирует рГЦ через другой участок связи, независимо от NO. Риоцигуат восстанавливает метаболический путь NO-рГЦ-цГМФ и вызывает увеличение продукции цГМФ<sup>4</sup>.

Учитывая разницу в механизмах действия силденафила и риоцигуата, необходимо отметить их ключевые отличия: риоцигуат оказывает ряд положительных фармакологических эффектов как в присутствии NO, так и в его отсутствие; эффекты же силденафила зависят от NO, поскольку без NO не происходит активации рГЦ и катализа синтеза цГМФ.

В легких здорового человека эндотелий сосудов и эпителий дыхательных путей продуцируют NO, который регулирует процессы, необходимые, чтобы сосудистая перфузия и альвеолярная вентиляция находились в равновесном состоянии. Увеличение продукции NO приводит к локальному увеличению синтеза цГМФ, что вызывает вазодилатацию сосудов легких. Однако при ЛГ легочная продукция NO и других эндогенных вазодилаторов, таких как простагландин, значительно нарушена, в то время как вазоконстрикторы (например, тромбоксан A<sub>2</sub> и эндотелин) синтезируются в избыточном количестве [11]. Нарушение продукции вазодилаторов и сверхэкспрессия вазоконстрикторов во многом обусловлены эндотелиальной дисфункцией, которая наблюдается при ЛГ [12]. А.Гайяд и Д.Салех (1995) опубликованы результаты работы, в которой сравнилась экспрессия эндотелиальной NO-синтазы в легких пациентов с ЛГ с таковой в контрольной группе с использованием гистохимического, иммуногистохимического анализа, гибридации *in situ* и анализа Нозерн-блот. По результатам данного исследования показано, что в легких добровольцев контрольной группы экспрессия NO-синтазы была значительной в сосудистой эндотелии всех типов

сосудов и в легочном эпителии. Однако у пациентов с ЛГ обнаружены незначительные концентрации фермента (либо его отсутствие) в сосудистой эндотелии легочных артерий с серьезными гистологическими изменениями (например, плексиформными повреждениями). Установлена обратная корреляция между артериальной экспрессией фермента и полной легочной резистентностью у пациентов с плексогенной легочной артериопатией ( $r = -0,766$ ;  $p = 0,004$ ). Таким образом, ЛГ ассоциирована со сниженной экспрессией эндотелиальной NO-синтазы [13].

В условиях отсутствия или недостаточной экспрессии NO-синтазы резко снижается количество образуемого NO, следовательно, не происходит (либо происходит, но в недостаточной степени) активации молекулярного пути NO-рГЦ-цГМФ. В таких условиях следует ожидать лишь незначительный фармакологический эффект от применения силденафила, в то время как риоцигуат, обладая NO-независимой активностью, будет продолжать работать у пациентов с ЛГ. Это отличие в механизмах действия особенно актуально у пациентов в стадии прогрессирования заболевания. Следует также учитывать, что низкие концентрации NO при ЛГ обусловлены не только недостаточной экспрессией NO-синтазы, но и оксидативным стрессом и ингибированием процесса синтеза NO. При оксидативном стрессе увеличивается продукция свободных радикалов, таких как супероксид, который активно взаимодействует с NO, образуя пероксинитрит, тем самым уменьшая концентрацию NO. Асимметричный диметиларгинин (АДМА) является эндогенным конкурентным ингибитором фермента NO-синтазы. Повышенные концентрации АДМА обнаружены у пациентов с ЛАГ (идиопатической ЛАГ (ИЛАГ)), хронической тромбоэмболической легочной гипертензией (ХТЭЛГ) и при некоторых других формах ЛГ. Более того, существует также корреляция между концентрацией АДМА и выживаемостью пациентов с ХТЭЛГ. АДМА участвует в контроле ряда функций клеток легких путем прямого влияния на экспрессию генов и функцию белков или путем ингибирования NO-синтазы и вторичного образования NO. В тканях легкого пациентов с ИЛАГ также нарушена экспрессия диметиларгинин-диметиламиногидролазы – фермента, ответственного за гидролиз и деградацию АДМА [9].

В этом отношении риоцигуат как представитель стимуляторов рГЦ является уникальным препаратом [14].

Разработка стимуляторов рГЦ началась в середине 1990-х годов с синтетического бензилиндазола YC-1. Связь YC-1 с рГЦ, по-видимому, стабилизировала фермент в его активной конфигурации за счет поддержания стабильности комплекса нитрозилгем. YC-1 увеличивала активность очищенной рГЦ

<sup>3</sup> Инструкция по применению лекарственного препарата Ревацио. Регистрационный номер: ЛП-000197. Доступно по ссылке: <https://www.pfizer.ru/products/allproducts> [Accessed 02 November, 2017].

<sup>4</sup> Инструкция по применению лекарственного препарата Адемпас. Регистрационный номер: ЛП-002639. Доступно по ссылке: <http://grls.rosminzdrav.ru> [Accessed 02 November, 2017].

примерно в 10 раз, а в присутствии NO – примерно на 1–2 порядка. Несмотря на то, что точный механизм, с помощью которого YC-1 стимулирует рГЦ, еще предстоит выяснить, данные на сегодняшний день свидетельствуют о том, что YC-1 взаимодействует с каталитическим доменом рГЦ и вовлекает обе субъединицы рГЦ во взаимодействие с YC-1. Также показано, что YC-1 имеет дополнительные цГМФ-независимые эффекты, ингибирует ФДЭ-5 и тем самым ограничивая ее пользу в качестве стимулятора рГЦ.

Относительно недавно открыт иной класс стимуляторов рГЦ с точки зрения структуры (аналоги акриламида А-350619, А-344905 и А-778935), однако подавляющее количество публикаций фокусируются на YC-1 и ему подобных соединениях (индазолы). Другой стимулятор рГЦ (CFM-1571) разработан с использованием YC-1 в качестве основного фрагмента молекулы, однако у данной молекулы отмечена низкая биодоступность *per os* и недостаточная сила действия.

Ряд действий по оптимизации молекулярной структуры рГЦ привели к созданию производных пирозолпиридина, таких как ВАУ 41–2272 и ВАУ 41–8543. Данные соединения имели большую силу действия и специфичность по отношению к рГЦ, чем YC-1. Активность ВАУ 41–2272 и ВАУ 41–8543 относительно стимуляции рГЦ существенно увеличилась. Более того, оба соединения действовали синергично с NO в процессе стимуляции активности рГЦ. Также отмечена разная активность относительно ингибирования изоферментов ФДЭ.

Дальнейшие работы по оптимизации фармакокинетического профиля с вовлечением > 800 производных пиримидина привели к созданию перорально биодоступного рГЦ-стимулятора риоцигуата (ВАУ-63-2521). Риоцигуат существенно увеличивает активность рГЦ *in vitro* до 73 раз и действует в синергии с NO, увеличивая активность рГЦ до 122 раз. Риоцигуат не ингибирует цГМФ-специфические или цГМФ-метаболизирующие ФДЭ, такие как ФДЭ-1, -2, -5, -9 в концентрациях до 10 мкмоль / л. Это первый стимулятор рГЦ, который продолжили изучать в клинических исследованиях, при этом показаны обнадеживающие результаты у пациентов с ЛГ в неконтролируемых исследованиях [5].

Следует отметить, что при успешном завершении исследования III фазы (программы PATENT и CHEST) с 25.09.14 риоцигуат зарегистрирован для медицинского применения в Российской Федерации по следующим показаниям: ХТЭЛГ (группа 4 по классификации ВОЗ) неоперабельная ХТЭЛГ, персистирующая или рецидивирующая ХТЭЛГ после оперативного лечения; ЛАГ, группа 1 по классификации ВОЗ, II–III ФК по классификации ВОЗ (в монотерапии либо в комбинации с антагонистами рецепторов эндотелина или простаноидами): ИЛАГ, наследственная ЛАГ и ЛАГ, ассоциированная с бо-

лезнями соединительной ткани<sup>5</sup>. Эффективность и безопасность риоцигуата у симптоматичных пациентов с ЛАГ тестировалась в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании III фазы *Pulmonary Arterial Hypertension Soluble Guanylate Cyclase-Stimulator Trial-1* (PATENT-1; NCT00810693) с участием в основном больных ИЛАГ ( $n = 443$ ) и лиц, которые приняли по крайней мере 1 дозу изучаемого препарата, а также и пациентов с семейной ЛАГ и ЛАГ, ассоциированной с заболеванием соединительной ткани; врожденным пороком сердца; портальной гипертензией с циррозом печени; приемом аноректических препаратов или амфетаминов (показатели ЛСС составляли  $> 300 \text{ дин} \times \text{с} \times \text{см}^{-5}$ , среднего давления в легочной артерии (ДЛА<sub>ср.</sub>) – по крайней мере 25 мм рт. ст., дистанция 6-МШТ – 150–450 м). Допускалось включать в исследование как «наивных» пациентов, т. е. которые ранее не получали ЛАГ-специфического лечения, так и лиц, ранее получавших ЭРА или простаноиды (за исключением внутривенных простаноидов) в стабильных дозировках минимум 90 дней. Пациенты, которые получали иФДЭ-5, не включались в исследование. Разрешалось использовать антикоагулянты и некоторые другие препараты неспецифического лечения. В исследовании PATENT-1 все пациенты были рандомизированы в соотношении 2 : 4 : 1 в группы плацебо, «риоцигуат 2,5 мг макс.» и «риоцигуат 1,5 мг макс.» соответственно. Риоцигуат в исследовании назначался согласно заранее определенной схеме титрации, на основании систолического системного артериального давления, а также признаков и симптомов гипотензии, начиная с дозировки 1 мг 3 раза в день (диапазон доз составил 0,5–2,5 мг 3 раза в сутки). Исследование состояло из 2 фаз: 1-я (8 нед.) – фаза подбора дозы, 2-я (4 нед.) – поддерживающая. Первичная конечная точка в исследовании – изменение к концу 12-й недели дистанции при выполнении 6-МШТ по сравнению с исходным уровнем. К концу 12-й недели исследования PATENT-1 показатели 6-МШТ улучшились – средняя разница, подсчитанная методом наименьших квадратов, составила 36 м (95%-ный ДИ – 20–52;  $p < 0,001$ ). Показано статистически значимое улучшение показателей ЛСС ( $p < 0,001$ ), NT-proBNP ( $p < 0,001$ ), ФК по ВОЗ ( $p = 0,003$ ), времени до развития клинического ухудшения ( $p = 0,005$ ) и одышки по Боргу ( $p = 0,002$ ). Наиболее частым серьезным нежелательным явлением в группах плацебо и «риоцигуат 2,5 мг макс.» были синкопальные состояния (4 и 1 % соответственно) [15]. По завершении рандомизированного контролируемого исследования PATENT-1 больные могли принять участие в длительном открытом исследовании PATENT-2 по оценке долгосрочных эффектов терапии риоцигуатом при ЛАГ. В исследовании PATENT-2 приняли участие пациенты ( $n = 396$ ), участвовавшие в исследовании

<sup>5</sup> Инструкция по применению лекарственного препарата Адемпас. Регистрационный номер: ЛП-002639. Доступно по ссылке: <http://grls.rosminzdrav.ru> [Accessed 02 November, 2017].

PATENT-1. Исследование состояло из 8-недельной двойной слепой фазы подбора оптимальной дозы, а затем — открытой фазы, в которой все пациенты получали риоцигуат в оптимальной дозировке (до 2,5 мг 3 раз в сутки). Первичной конечной точкой в исследовании PATENT-2 явилась оценка безопасности и переносимости длительной терапии риоцигуатом. Профиль безопасности риоцигуата в целом был схож с таковым в исследовании PATENT-1. Однолетняя выживаемость без клинического ухудшения составила 88 % (95%-ный ДИ — 84–91 %). Выживаемость к концу 1-го года исследования составила 97 % (95%-ный ДИ — 94–98 %) [16]. На сегодняшний день доступны также данные исследования PATENT-2 о 2-летней терапии риоцигуатом. Показано, что к концу 2-го года исследования PATENT-2 выживаемость без клинического ухудшения составила 79 % (74–82), а общая выживаемость — 93 % (90–95) [17].

Эффективность и профиль безопасности риоцигуата у пациентов с ХТЭЛГ представлены в многоцентровом двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании III фазы CHEST-1 (*Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Soluble Guanylate Cyclase-Stimulator Trial-1*), в рамках которого изучались данные пациентов с ХТЭЛГ в возрасте 18–80 лет, которые были признаны технически неоперабельными, или лиц с персистирующей или рецидивирующей ЛГ после легочной эндартерэктомии; при этом показатели 6-МШТ должны были составлять 150–450 м; ЛСС — > 300 дин × с × см<sup>-5</sup>; ДЛА<sub>ср.</sub> — минимум 25 мм рт. ст. Необходимым условием также являлась постановка диагноза ХТЭЛГ с использованием ≥ 2 следующих диагностических процедур: вентилляционно-перфузионная сцинтиграфия, легочная ангиография, спиральная компьютерная томография или магнитно-резонансная ангиография. В исследование не включались пациенты, которые ранее получали ЭРА, аналоги простациклина, иФДЭ-5 или донаторы NO в течение 3 мес. до исследования. В результате рандомизирован и получил как минимум 1 дозу исследуемого препарата 261 пациент. Рандомизация производилась в соотношении 1 : 2 (плацебо или риоцигуат соответственно). В исследовании использовалась индивидуальная схема титрации препарата, что подробно описано в PATENT-1. Назначалась стартовая дозировка 1 мг 3 раза в день, затем осуществлялся индивидуальный подбор оптимальной дозировки в соответствии с показателем систолического системного артериального давления и признаками или симптомами гипотензии (диапазон дозировок — 0,5–2,5 мг 3 раза в день). Подбор дозы осуществлялся в течение 8 нед., затем продолжалась поддерживающая фаза на подобранной дозировке препарата. В качестве первичной переменной интереса в CHEST-1 выбрана динамика 6-МШТ к 16-й неделе по сравнению с исходным значением. К концу 16-й недели исследования CHEST-1 дистанция 6-МШТ увеличилась — средняя разница, подсчитанная методом наименьших квадратов, составила

46 м (95%-ный ДИ — 25–67;  $p < 0,001$ ). Также статистически значимо улучшился показатель ЛСС — средняя разница, рассчитанная методом наименьших квадратов, составила –246 дин × с × см<sup>-5</sup> (95%-ный ДИ — (–303–(–190));  $p < 0,001$ ). Прием риоцигуата был также ассоциирован со значимым улучшением показателей NT-proBNP ( $p < 0,001$ ) и ФК по ВОЗ ( $p = 0,003$ ). Наиболее распространенными серьезными нежелательными явлениями были пражелудочковая недостаточность (у 3 % пациентов в каждой группе) и синкопе (у 2 % больных группы риоцигуата и у 3 % — группы плацебо) [18]. По завершении исследования CHEST-1 пациенты могли принять участие в длительном открытом исследовании CHEST-2, в котором все участники получали риоцигуат. Производилась долгосрочная оценка безопасности и эффективности риоцигуата у лиц с ХТЭЛГ. В CHEST-2 приняли участие 237 пациентов из исследования CHEST-1. Первые 8 нед. исследования проходили в двойном слепом формате (фаза подбора дозы), далее следовала открытая фаза исследования. Первичной переменной интереса в исследовании явилась оценка безопасности и переносимости длительной терапии риоцигуатом. Профиль безопасности риоцигуата в исследовании CHEST-2 был схож с таковым в исследовании CHEST-1. Выживаемость без клинического ухудшения составила 88 % (95%-ный ДИ — 83–92 %) к концу 1-го года исследования CHEST-2. Общая частота выживаемости через 1 год составила 97 % (95%-ный ДИ — 93–98 %) [19]. На сегодняшний день доступны также некоторые данные 2-летней терапии риоцигуатом у пациентов с ХТЭЛГ. Выживаемость без клинического ухудшения составила 82 % (77–87) к концу 2-го года исследования CHEST-2. Важно отметить, что общая выживаемость пациентов к концу 2-го года исследования составила 93 % (89–96) [20].

## Заключение

В приведенном обзоре существующих методов медикаментозного лечения ЛГ рассматривается алгоритм выбора как монотерапии, так и комбинации препаратов с точки зрения доказательной медицины. Особое внимание уделено подробному описанию механизма развития нарушения регуляции сосудистого тонуса в NO-рГЦ-цГМФ, на который воздействуют стимуляторы рГЦ и иФДЭ-5. Сформулированы принципиальные различия стимуляторов рГЦ нового класса от иФДЭ-5 и их значимость для клинической практики. Приведены дизайн и результаты исследования RESPIRE, в котором изучался вопрос о том, является ли замена иФДЭ-5 на риоцигуат безопасной, возможной и полезной. продемонстрированы результаты основных исследований эффективности и безопасности применения риоцигуата у лиц с артериальной ЛГ и ХТЭЛГ.

## Благодарности

Публикация осуществлена при финансовой поддержке компании «Байер». Мнение автора может не совпадать с позицией компании. Компания «Байер» не несет ответственности за возможные

нарушения авторских прав и иных прав третьих лиц в результате публикации и распространения данной информации.

#### Acknowledgements

This publication is supported by Bayer company. The author's opinion could differ from the official position of the company. Bayer company is not responsible for any possible piracy and other violations of stakeholders' rights and right of other third parties resulted from this publication and the information spread.

#### Литература

- Nazzareno G., 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. Heart J.* 2016; 37 (1): 67–119. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv317.
- Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н., Чазова И.Е. Актуальные вопросы современной комбинированной специфической терапии легочной артериальной гипертензии: за и против. *Медицинский совет.* 2017; (5): 10–18. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-5-10-18.
- McLaughlin V., Channik R.N., Ghofrani H.A. et al. Bosentan added to sildenafil therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.* 2015; 46 (2): 405–413. DOI: 10.1183/13993003.02044-2014.
- 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 DOI: 10.1378/chest.14-0793.
- Liu H.L., Chen X.Y., Li J.R. et al. Efficacy and safety of pulmonary arterial hypertension-specific therapy in pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Chest.* 2016; 150 (2): 353–366. DOI: 10.1016/j.chest.2016.03.031.
- 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). *Eur. Respir. J.* 2015; 46 (Suppl. 59): PA2110. DOI: 10.1183/13993003.congress-2015.PA2110.
- Hoeper M.M., Corris P.A., Klinger J. et al. The RESPITE Study: Riociguat in patients with PAH and an inadequate response to phosphodiesterase 5 inhibitors. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 193; 2016: A6315. Available at: [http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm-conference.2016.193.1\\_MeetingAbstracts.A6315](http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm-conference.2016.193.1_MeetingAbstracts.A6315) [Accessed 02 November, 2017].
- O'Callaghan D.S., Savale L., Montani D. et al. Treatment of pulmonary arterial hypertension with targeted therapies. *Nat. Rev. Cardiol.* 2011; 8 (9): 526–538. DOI: 10.1038/nrcardio.2011.104.
- Wilkins M.R. Pulmonary hypertension: the science behind the disease spectrum. *Eur. Respir. Rev.* 2012; 21 (123): 19–26. DOI: 10.1183/09059180.00008411.
- Шмальц А.А., Горбачевский С.В. Риоцигуат и силденафил в лечении легочной гипертензии: сходства и различия. *Пульмонология.* 2016; 26 (1): 85–91. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-1-85-91.
- Evgenov O.V., Pacher P., Schmidt P.M. et al. NO-independent stimulators and activators of soluble guanylate cyclase: discovery and therapeutic potential. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2006; 5 (9): 755–768. DOI: 10.1038/nrd2038.
- Ghofrani H.-A., Voswinckel R., Gall H. et al. Riociguat for pulmonary hypertension. *Future Cardiol.* 2010; 6 (2): 155–166. DOI: 10.2217/fca.10.5.
- Giaid A., Saleh D. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333 (4): 214–221. DOI: 10.1056/NEJM199507273330403.
- Stasch J.P., Pacher P., Evgenov O.V. Soluble guanylate cyclase as an emerging therapeutic target in cardiopulmonary disease. *Circulation.* 2011; 123 (20): 2263–2273. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.981738.
- Ghofrani H.A., Galiè N., Grimminger F. et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369 (4): 330–340. DOI: 10.1056/NEJMoa1209655.
- 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 (5): 1303–1313. DOI: 10.1183/09031936.00090614.
- Ghofrani H.A., Grimminger F., Grunig 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 (5): 361–371. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)30019-4.
- 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 (4): 319–329. DOI: 10.1056/NEJMoa1209657.
- 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. DOI: 10.1183/09031936.00087114.
- Simonneau G., D'Armini A.M., Ghofrani H.A. et al. Predictors of long-term outcomes in patients treated with riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: data from the CHEST-2 open-label, randomised, long-term extension trial. *Lancet Respir. Med.* 2016; 4 (5): 372–380. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)30022-4.

Поступила 02.11.17

#### References

- Nazzareno G., 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. Heart J.* 2016; 37 (1): 67–119. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv317.
- Martyniuk T.V., Nakonechnikov S.N., Chazova I.E. Actual issues of modern combined specific therapy of pulmonary arterial hypertension: pros and cons. *Meditsinskiy Sovet.* 2017; (5): 10–18. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-5-10-18 (in Russian).
- McLaughlin V., Channik R.N., Ghofrani H.A. et al. Bosentan added to sildenafil therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.* 2015; 46 (2): 405–413. DOI: 10.1183/13993003.02044-2014.
- 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 DOI: 10.1378/chest.14-0793.
- Liu H.L., Chen X.Y., Li J.R. et al. Efficacy and safety of pulmonary arterial hypertension-specific therapy in pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Chest.* 2016; 150 (2): 353–366. DOI: 10.1016/j.chest.2016.03.031.

6. 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). *Eur. Respir. J.* 2015; 46 (Suppl. 59): PA2110. DOI: 10.1183/13993003.congress-2015.PA2110.
7. Hoeper M.M., Corris P.A., Klinger J. et al. The RESPITE Study: Riociguat in patients with PAH and an inadequate response to phosphodiesterase 5 inhibitors. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 193; 2016: A6315. Available at: [http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm-conference.2016.193.1\\_MeetingAbstracts.A6315](http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm-conference.2016.193.1_MeetingAbstracts.A6315) [Accessed 02 November, 2017].
8. O'Callaghan D.S., Savale L., Montani D. et al. Treatment of pulmonary arterial hypertension with targeted therapies. *Nat. Rev. Cardiol.* 2011; 8 (9): 526–538. DOI: 10.1038/nrcardio.2011.104.
9. Wilkins M.R. Pulmonary hypertension: the science behind the disease spectrum. *Eur. Respir. Rev.* 2012; 21 (123): 19–26. DOI: 10.1183/09059180.00008411.
10. Shmal'ts A.A., Gorbachevskiy S.V. Riociguat and sildenafil for therapy of pulmonary hypertension: similarities and differences. *Pul'monologiya.* 2016; 26 (1): 85–91. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-1-85-91 (in Russian).
11. Evgenov O.V., Pacher P., Schmidt P.M. et al. NO-independent stimulators and activators of soluble guanylate cyclase: discovery and therapeutic potential. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2006; 5 (9): 755–768. DOI: 10.1038/nrd2038.
12. Ghofrani H.-A., Voswinckel R., Gall H. et al. Riociguat for pulmonary hypertension. *Future Cardiol.* 2010; 6 (2): 155–166. DOI: 10.2217/fca.10.5.
13. Giaid A., Saleh D. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333 (4): 214–221. DOI: 10.1056/NEJM199507273330403.
14. Stasch J.P., Pacher P., Evgenov O.V. Soluble guanylate cyclase as an emerging therapeutic target in cardiopulmonary disease. *Circulation.* 2011; 123 (20): 2263–2273. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.981738.
15. Ghofrani H.A., Galiè N., Grimminger F. et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369 (4): 330–340. DOI: 10.1056/NEJMoA1209655.
16. 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 (5): 1303–1313. DOI: 10.1183/09031936.00090614.
17. Ghofrani H.A., Grimminger F., Grunig 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 (5): 361–371. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)30019-4.
18. 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 (4): 319–329. DOI: 10.1056/NEJMoA1209657.
19. 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. DOI: 10.1183/09031936.00087114.
20. Simonneau G., D'Armini A.M., Ghofrani H.A. et al. Predictors of long-term outcomes in patients treated with riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: data from the CHEST-2 open-label, randomised, long-term extension trial. *Lancet Respir. Med.* 2016; 4 (5): 372–380. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)30022-4.

Received November 02, 2017