

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Стратегия переключения в ведении пациентов с легочной артериальной гипертензией.

Результаты исследования REPLACE

Евгений Владимирович Филиппов*

Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова

Россия, 390026, Рязань, Высоковольная ул., 9

Статья посвящена актуальным вопросам ведения пациентов с легочной артериальной гипертензией и стратегии переключения на терапию риоцигуатом у пациентов с недостаточным клиническим ответом на фоне ингибиторов фосфодиэстеразы типа 5 (ФДЭ-5). Показана роль метаболического пути NO в развитии легочной артериальной гипертензии (ЛАГ). С позиций патогенеза оценена важность медикаментозного воздействия на этот путь через растворимую гуанилатциклазу (рГЦ). Эффекты препарата риоцигуат, единственного представителя класса стимуляторов рГЦ, одобренного для лечения ЛАГ, связаны с двойным механизмом действия: риоцигуат сенситизирует фермент рГЦ к эндогенному NO путем стабилизации связи NO-рГЦ, а также напрямую стимулирует последний через другой участок связи, независимо от NO. Благоприятный профиль эффективности и безопасности риоцигуата был продемонстрирован в исследованиях PATENT-1,2. На фоне терапии у пациентов наблюдалось улучшение переносимости физической нагрузки, функционального класса, а также ряда других показателей. Рассмотрены исследования, которые свидетельствуют о целесообразности применения смены терапии в клинической практике. В частности, в статье проведен детальный разбор исследования REPLACE. Оно продемонстрировало значительно большую вероятность достижения клинического улучшения и значительное снижение темпов развития клинического ухудшения при переключении пациентов с ЛАГ с ингибиторов ФДЭ-5 на риоцигуат. Данная терапия хорошо переносилась, и может быть рассмотрена как стратегия ведения пациентов промежуточного риска при недостаточном ответе пациента на ингибиторы ФДЭ-5. В заключении отмечается необходимость планирования потребности в специфической терапии легочной артериальной гипертензии в регионе с целью быстрой эскалации терапии для достижения низкого риска летальности у этих пациентов.

Ключевые слова: легочная артериальная гипертензия, риоцигуат, ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5, оксид азота, растворимая гуанилатциклаза, профиль риска.

Для цитирования: Филиппов Е.В. Стратегия переключения в ведении пациентов с легочной артериальной гипертензией. Результаты исследования REPLACE. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(6):1009-1016. DOI:10.20996/1819-6446-2020-11-11.

Switching Strategy in the Management of Patients with Pulmonary Arterial Hypertension. The REPLACE Study Results

Eugeny V. Filippov*

Ryazan State Medical University n.a. Academician I.P. Pavlov

Vysokovoltная ul. 9, Ryazan, 390026 Russia

The article is devoted to topical issues of management of patients with pulmonary arterial hypertension and strategies for switching to riociguat therapy in patients with insufficient clinical response against the background of phosphodiesterase type 5 (PDE-5) inhibitors. The role of the NO metabolic pathway in the development of pulmonary arterial hypertension (PAH) was shown. From the standpoint of pathogenesis, the importance of the effect of medication on this pathway through soluble guanylate cyclase (sGC) has been assessed. The effects of the drug riociguat, the only member of the sGC stimulant class approved for the treatment of PAH, are associated with a dual mechanism of action: riociguat sensitizes the sGC enzyme to endogenous NO by stabilizing the NO-sGC bond, and also directly stimulates the latter through another site of the bond, regardless of NO. The favorable efficacy and safety profile of riociguat has been demonstrated in the PATENT-1,2 studies. During therapy, patients showed an improvement in exercise tolerance, functional class, and a number of other indicators. Studies that indicate the feasibility of using a change in therapy in clinical practice are reviewed. In particular, the article provides a detailed analysis of the REPLACE study. It demonstrated a significantly greater likelihood of achieving clinical improvement and a significant decrease in the rate of development of clinical deterioration when switching patients with PAH from PDE-5 inhibitors to riociguat. This therapy was well tolerated and can be considered as a strategy for managing patients at intermediate risk with insufficient patient response to PDE-5 inhibitors. In conclusion, the need to plan the need for specific therapy for pulmonary arterial hypertension in the region is noted in order to rapidly escalate therapy to achieve a low risk of mortality in these patients.

Key words: pulmonary arterial hypertension, riociguat, phosphodiesterase type 5 inhibitors, nitric oxide, soluble guanylate cyclase, risk profile.

For citation: Filippov E.V. Switching Strategy in the Management of Patients with Pulmonary Arterial Hypertension. The REPLACE Study Results. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(6):1009-1016. DOI:10.20996/1819-6446-2020-11-11.

*Corresponding Author (Автор ответственный за переписку): dr.philippov@gmail.com

Received/Поступила: 20.11.2020

Accepted/Принята в печать: 25.11.2020

Введение

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) является редким тяжелым заболеванием, распространенность которого достигает 15-60 случаев на миллион популяции в год [1]. Это заболевание чаще развивается у женщин (в 1,8 раза), чем у мужчин, и его инцидентность увеличивается с возрастом [1, 2].

В основе развития ЛАГ лежит сосудистое ремоделирование и дисфункция эндотелиальных клеток, при которой наблюдается повышение концентрации эндотелина и уменьшение уровня простациклина и оксида азота (NO). Эти механизмы обеспечивают стойкий вазоспазм, адгезию и активацию тромбоцитов, а также активацию целого ряда сигнальных путей, обеспечивающих развитие фиброза [3].

Роль метаболического пути NO в патогенезе легочной гипертензии

Метаболический путь NO является одним из основных в патогенезе ЛАГ [4]. В норме всегда имеется базовая концентрация NO, при наличии выраженного напряжения сдвига, гипоксии или воздействии нейрорегуляторных медиаторов (адреналин, ацетилхолин, брадикинин и др.) количество NO возрастает [5]. NO активирует фермент, растворимую гуанилатциклазу (рГЦ), что приводит к увеличению содержания циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) и увеличению активности протеинкиназы G. Такие изменения в свою очередь уменьшают концентрацию внутриклеточного кальция, что также обеспечивает развитие вазодилатации [6]. Однако это не единственный положительный эффект NO: в ряде экспериментальных исследований показано, что ингаляционный NO способен за счет подавления экспрессии мРНК эндотелина-1 подавлять пролиферацию фибробластов [6]. Также был продемонстрирован антиагрегационный и антиадгезивный эффект NO за счет стимуляции рГЦ и увеличения цГМФ в тромбоцитах. Клинически это выражается увеличением времени кровотечения [7].

У пациентов с легочной гипертензией наблюдается снижение продукции эндотелиального NO вследствие изменения активности ряда веществ в метаболическом каскаде реакций, что закономерно уменьшает благоприятные эффекты NO, направленные на поддержание сосудистого тонуса. В исследованиях с ингаляционным NO у пациентов с идиопатической легочной гипертензией II-IV функционального класса (ФК по ВОЗ) было показано, что он способен повышать толерантность к физической нагрузке, уменьшать одышку, воспалительный, цитокиновый и вазоактивный профили [4].

Таким образом, эндогенный NO играет важную роль в патогенезе легочной гипертензии, а воздействие на NO-зависимый путь у пациентов с ЛАГ способно

значимо улучшить не только биохимические параметры, но и клиническое состояние пациентов [1].

Путь NO, как мишень для терапевтического воздействия при легочной артериальной гипертензии

Следующим шагом в исследовании и воздействии на метаболический путь NO стало использование селективных ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа (ФДЭ-5). Этот фермент наиболее активен в легочных сосудах [8]. Единственным препаратом из класса ингибиторов ФДЭ-5, одобренным по показанию ЛАГ в Российской Федерации, является силденафил. Суть механизма действия этого препарата сводится к предотвращению деградации цГМФ, что приводит к вазодилатации, снижению легочного сосудистого сопротивления и перегрузки правого желудочка [9].

В целом данный препарат хорошо переносится, наиболее распространенными нежелательными явлениями, которые отмечались на фоне терапии силденафилом, были головная боль, приливы (гиперемия), диспепсия [10]. В ряде исследований у пациентов с ЛАГ, принимающих силденафил, отмечалось улучшение клинической картины, толерантности к физической нагрузке и гемодинамических параметров [10, 11]. Рекомендованная на сегодня стандартная доза препарата – 20 мг 3 р/сут, хотя иногда требуется ее увеличение [9].

Следует отметить, что около половины пациентов с ЛАГ не отвечают на терапию ингибитором ФДЭ-5 силденафилом [12, 13]. Этот факт может быть обусловлен тем, что у данных пациентов продукция эндогенного NO уменьшена до такой степени, что ингибирование деградации цГМФ не оказывает терапевтического влияния [14]. Учитывая важность достижения низкого риска летальности у пациентов с ЛАГ [1, 9], стал актуален вопрос о необходимости смены терапии на препарат, который мог бы привести к выраженному и стойкому эффекту, и таким образом возникли предположения для формирования гипотезы об актуальности применения у подобных пациентов стимуляторов рГЦ [13].

Стимуляторы рГЦ, как альтернатива ингибиторам ФДЭ-5

Поскольку одним из наиболее важных эффектов снижения NO является уменьшение активности рГЦ, ее стимуляция может селективно увеличивать уровень цГМФ, что ведет к вазодилатации [12]. В настоящее время единственным препаратом из класса стимуляторов рГЦ, одобренным для лечения ЛАГ, является риоцигуат [9].

Первоначально были созданы активаторы (гем-независимые) и стимуляторы (гем-зависимые) рГЦ, обе

эти группы в экспериментах продемонстрировали положительные эффекты [12], однако до фазы клинических исследований и одобрения дошел только риоцигуат [9].

Эффекты препарата связаны с двойным механизмом действия: риоцигуат сенситизирует фермент рГЦ к эндогенному NO путем стабилизации связи NO-рГЦ, а также напрямую стимулирует последний через другой участок связи, независимо от NO [9]. В исследованиях I-II фазы был продемонстрирован благоприятный профиль безопасности и переносимости терапии риоцигуатом в разовой дозе до 2,5 мг у пациентов с легочной гипертензией [15, 16]. Кроме того, терапия приводила к значительному улучшению легочной гемодинамики, снижению среднего давления в легочной артерии, легочного сосудистого сопротивления и повышению сердечного индекса [16].

Программа изучения риоцигуата у пациентов с ЛАГ включала исследования PATENT [17, 18]. В рандомизированное клиническое исследование PATENT-1 было включено 443 пациента с ЛАГ, преимущественно II-III ФК ВОЗ. Популяции пациентов в группах были сбалансированы, у большинства (61%) была идиопатическая форма ЛАГ. Половина пациентов (50%) до включения в исследование не получала специфическую терапию. Через 12 нед терапии у 75% пациентов была достигнута максимальная доза препарата – 2,5 мг 3 р/сут [17].

На фоне терапии риоцигуатом наблюдался значительный прирост дистанции в тесте 6-минутной ходьбы (+36 м; 95% доверительный интервал [ДИ] 20-52; $p < 0,001$), причем, увеличение показателя наблюдалось в обеих подгруппах, независимо от ранее принимаемой терапии (+38 метров у лиц, не получающих ранее специфическую терапию, +34 метра у лиц, принимающих простаноиды или антагонисты эндотелиновых рецепторов [ЭРА]). Кроме того, при приеме риоцигуата значимо увеличивалось время до клинического ухудшения, улучшался функциональный

класс (ФК) по ВОЗ, снижались уровни легочного сосудистого сопротивления, NT-proBNP и одышки, оцененной по Боргу. Препарат также продемонстрировал благоприятный профиль безопасности и достаточно хорошо переносился пациентами, наиболее частыми нежелательными явлениями в группе риоцигуата были: головная боль, диспепсия, периферические отеки [17].

Следует отметить, что на фоне приема риоцигуата пациентами с ЛАГ достигнутые положительные эффекты оставались стабильными [18]. Формирование доказательной базы, подтверждающей благоприятный профиль эффективности риоцигуата, внесло свой вклад в дальнейшее изучение вопроса о целесообразности замены ингибиторов ФДЭ-5 на стимуляторы рГЦ. Поспособствовали этому и первые успехи в ранних экспериментальных работах, в исследовании на мышцах был продемонстрирован более выраженный эффект в отношении гемодинамических показателей и гипертрофии правого желудочка по сравнению с силденафилом [19].

Изучение смены терапии с ингибиторов ФДЭ-5 на стимулятор рГЦ риоцигуат

Жизнеспособность этой гипотезы была изучена и доказана в ряде клинических исследований. Так, целью пилотного исследования НМИЦ кардиологии, опубликованного в 2018 г., была оценка эффективности перевода с силденафила на риоцигуат пациентов с идиопатической ЛАГ. В исследовании приняли участие 20 госпитализированных пациентов II-III ФК ВОЗ, высокого (69%) и промежуточного риска, которые были разделены на две группы: «наивные» пациенты, не получавшие до скрининга специфическую терапию ($n=12$) и пациенты, получающие 20-80 мг силденафила 3 р/сут ($n=8$). Продолжительность исследования составила 12 нед, за это время доза риоцигуата титровалась до максимально переносимой. Так, за 12 нед терапии достигнутая медиана дозы ис-

Table 1. WHO functional class at baseline and after 12 weeks of therapy in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension in various subgroups (adapted from [20])

Таблица 1. ФК ВОЗ исходно и через 12 нед терапии у пациентов с идиопатической ЛАГ в различных подгруппах (адаптировано из [20])

ФК ВОЗ	Все пациенты (n=20)		Группа без предшествующего лечения (n=12)		Группа силденафила (n=8)	
	Визит включения	Через 12 нед	Визит включения	Через 12 нед	Визит включения	Через 12 нед
1, n (%)	0	2 (10)	0	1 (8,3)	0	1 (12,5)
2, n (%)	7 (35)	10 (50)	4 (33,3)	6 (50)	4 (50)	4 (50)
3, n (%)	13 (65)	8 (40)	8 (66,7)	5 (41,7)	4 (50)	3 (37,5)
WHO – World Health Organization						
ФК – функциональный класс, ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения						

следуемого препарата составила 6,8 мг [5,4;7,2], в группе ранее не леченных пациентов – 6,0 мг [4,5;6,0], в группе силденафила – 7,5 мг [6,3;7,5] [20].

В результате на фоне терапии риоцигуатом в обеих группах отмечалось значимое улучшение ФК ВОЗ ($p=0,001$) (табл. 1). Кроме того, улучшались другие клинические и гемодинамические параметры, включая и увеличение дистанции теста 6-минутной ходьбы (+76,8 м в группе ранее не леченных пациентов, $p=0,01$; +71,6 м в группе силденафила, $p=0,03$). Следует отметить, что у 2 пациентов сохранялся высокий риск летальности через 12 нед терапии, титрация риоцигуата до дозы $>1,5$ мг 3 р/сут была невозможна из-за системной гипотензии [20].

Это исследование продемонстрировало возможные положительные эффекты применения риоцигуата у пациентов с неадекватным ответом на силденафил [20].

Другое исследование, проведенное в странах Европы и Северной Америки (RESPITE), также ставило своей целью оценку целесообразности смены терапии на риоцигуат у пациентов с ЛАГ, у которых наблюдался неадекватный клинический ответ на фоне ингибиторов ФДЭ-5. В него был включен 61 пациент с III ФК ВОЗ, продолжительность исследования составила 24 нед. На визите включения 40 пациентов (66%) принимали силденафил, а 21 пациент (34%) – тадалафил. В качестве второго компонента терапии 50 пациентов (82%) получали ЭРА. Исследование завершил 51 человек (84%). Максимальной дозы риоцигуата достигли 47 пациентов (92%), 4 пациента (8%) – 2,0 мг 3 р/сут. 10 человек были исключены из-за различных причин, включая смерть ($n=1$) и недостаточную эффективность терапии ($n=1$). Анализ эффективности проводился только у пациентов, достигших нед 12 и нед 24 [24].

Так же, как и в предыдущей работе в RESPITE на фоне регулярного приема риоцигуата было достигнуто улучшение клинических и гемодинамических параметров, что закономерно привело к улучшению ФК ВОЗ у пациентов с ЛАГ (табл. 2) [21].

Изучению смены терапии на риоцигуат в условиях реальной клинической практики было посвящено международное многоцентровое неконтролируемое ретроспективное исследование CAPTURE. Наиболее частой причиной смены терапии на риоцигуат была недостаточная эффективность предшествующей терапии, данная причина наблюдалась у 32 (80%) пациентов с ЛАГ. Большинство пациентов с ЛАГ получали комбинированную терапию на момент смены терапии: ЭРА+ингибиторы ФДЭ-5 (60% пациентов) и ЭРА+ингибиторы ФДЭ-5+простагландин-синтазы (23% пациентов). Всего в подгруппе ЛАГ 85% пациентов сменили тера-

Table 2. Change in WHO functional class in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension in the RESPITE study (adapted from [21]).

Таблица 2. Изменение ФК ВОЗ у пациентов с идиопатической ЛАГ в исследовании RESPITE (адаптировано из [21]).

ФК ВОЗ	Исходно (n=61)	Через 12 нед (n=54)	Через 24 нед (n=52 ^a)
1, %	0	2***	2***
2, %	0	48***	52***
3, %	100	50***	46***

WHO – World Health Organization
ФК – функциональный класс, ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения, ЛАГ – легочная артериальная гипертензия
*** $p<0,0001$ по сравнению с исходным уровнем
^a – $n=52$ в виду того, что 1 пациент выбыл из исследования ко дню +159 в процессе оценки состояния пациента на 24 нед

пию с ингибиторов ФДЭ-5 на риоцигуат. Смена терапии на риоцигуат хорошо переносилась пациентами, новые сигналы безопасности обнаружены не были [22].

Рандомизированное клиническое исследование REPLACE

Следующей работой, в которой оценивались положительные эффекты от переключения с ингибиторов ФДЭ-5 на риоцигуат у пациентов с ЛАГ, стало исследование REPLACE (NCT02891850). Это было многоцентровое открытое рандомизированное контролируемое исследование 4 фазы продолжительностью в 24 нед. В него включались пациенты с ЛАГ промежуточного риска, определенного показателем дистанции теста 6-минутной ходьбы (165–440 м) и III ФК ВОЗ, которые получали терапию ингибиторами ФДЭ-5 в стабильных дозах как в монотерапии, так и в комбинации с ЭРА. Пациенты были рандомизированы в 2 группы: группа ингибиторов ФДЭ-5 и группа переключения на риоцигуат. Следует отметить, что лечение ЭРА, назначенное до включения в исследование, сохранялось [23].

Первичной комбинированной конечной точкой в исследовании REPLACE было клиническое улучшение через 24 нед терапии (достижение как минимум двух из трех следующих критериев: увеличение дистанции теста 6-минутной ходьбы на 10%/30 метров и более, достижение I-II ФК ВОЗ, снижение уровня NT-proBNP на 30% и более по сравнению с исходным уровнем) в отсутствие клинического ухудшения (смерть от любой причины, госпитализация по поводу ухудшения ЛАГ, прогрессирование заболевания). Вторичные конечные точки включали в себя изменение ряда показателей через 24 нед по сравнению с исходным уровнем: дистанцию теста 6-минутной ходьбы, NT-proBNP, ФК ВОЗ

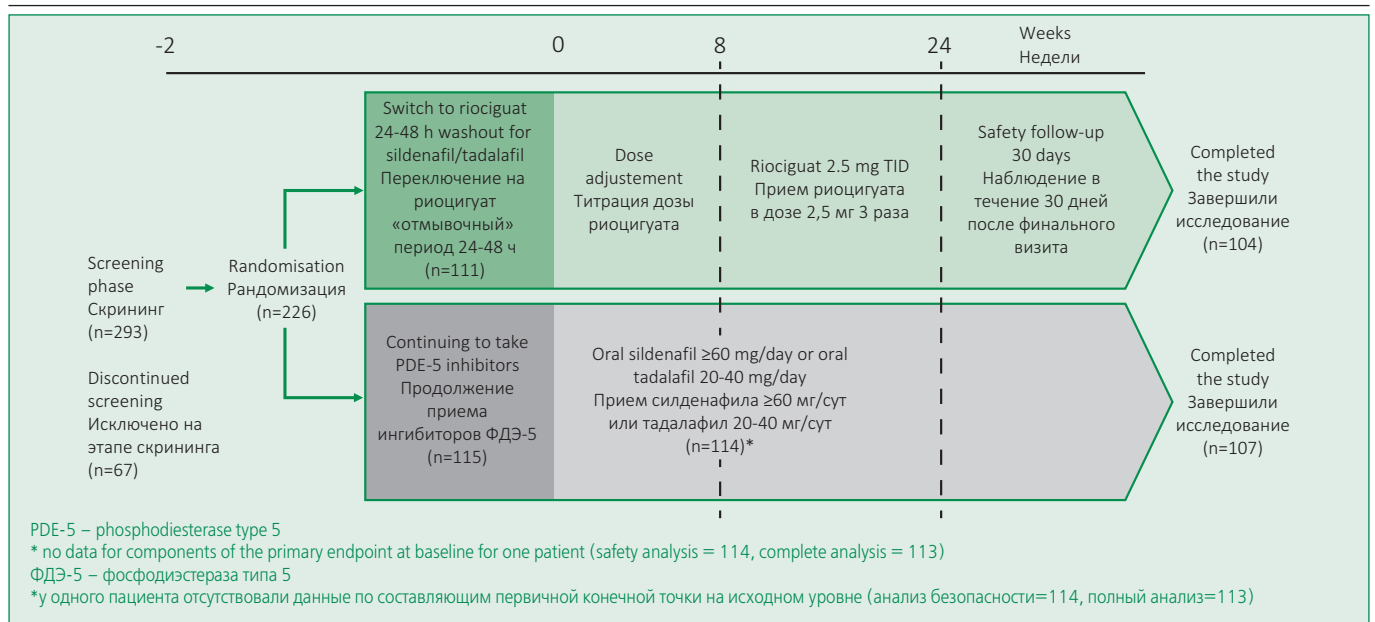


Figure 1. Design of the REPLACE study (adapted from [23])
Рисунок 1. Дизайн исследования REPLACE (адаптировано из [23])

и время до клинического ухудшения. Конечные точки оценивались независимым центральным комитетом. Кроме того, на протяжении всего исследования и в течение 30 дней после финального визита у всех пациентов изучались нежелательные явления [23]. Дизайн исследования представлен на рис. 1.

В исследовании в группу риоцигуата было включено 111 пациентов и 115 пациентов – в группу продолжения терапии ингибиторами ФДЭ-5 (рис. 1). Завершили исследование 104 и 107 пациентов, соответственно. Из группы риоцигуата после визита включения было выведено 7 пациентов по причине нежелательных явлений (n=3), отзыва согласия пациентом (n=2), решения исследователя (n=1) и беременности (n=1). Из группы ингибиторов ФДЭ-5 за время исследования было выведено 7 пациентов: нежелательные явления, завершившиеся смертью (n=3), смерть в периоде наблюдения за безопасностью (n=1), отзыв согласия пациентом (n=2), другие причины (n=1). На визите включения группы были сравнимы, их характеристики представлены в табл. 3. За время исследования в группе риоцигуата 78% пациентов достигли максимальной дозы 7,5 мг/сут, 8% – 6,0 мг/сут и 14% принимали меньшие дозы препарата [23].

Анализ первичной конечной точки продемонстрировал, что клиническое улучшение при отсутствии клинического ухудшения наблюдалось у 41% пациентов в группе риоцигуата и у 20% – в группе ингибиторов ФДЭ-5 (табл. 4). Отношение шансов (ОШ) клинического улучшения составило 2,78; 95% ДИ 1,526-5,060; p=0,0007. Клиническое улучшение не было ассоциировано с видом предыдущей терапии, вклю-

чая комбинированную терапию, что свидетельствует о преимуществе риоцигуата и важности перевода пациентов с ингибиторов ФДЭ-5 на этот препарат. Клиническое ухудшение у пациентов с ЛАГ значительно чаще наблюдалось в группе ингибиторов ФДЭ-5 по сравнению с группой риоцигуата (9% против 1%, ОШ 0,10, 95% ДИ 0,013-0,725, p=0,0047) и не зависело от типа легочной гипертензии [23].

Оценка вторичных точек также продемонстрировала значимое улучшение ФК ВОЗ в группе риоцигуата (средняя разница -0,26; 95%ДИ -0,42-0,11; p=0,0007) и тенденцию к увеличению дистанции теста 6-минутной ходьбы (средняя разница 23 м; 95%ДИ 5-40 м; p=0,0542) по сравнению с группой ингибиторов ФДЭ-5 (табл. 4) [23].

Риоцигуат продемонстрировал благоприятный профиль переносимости. Частота развития нежелательных явлений была сопоставима между группами, но случаи серьезных нежелательных явлений отмечались реже в группе риоцигуата, чем в группе ингибиторов ФДЭ-5 (7% против 17%, соответственно) [23].

Таким образом, исследование REPLACE продемонстрировало значительно большую вероятность достижения клинического улучшения и значительное снижение темпов развития клинического ухудшения при переключении пациентов с ЛАГ с ингибиторов ФДЭ-5 на риоцигуат. Кроме того, данная терапия хорошо переносится, и может быть рассмотрена как стратегия ведения пациентов промежуточного риска при недостаточном ответе пациента на ингибиторы ФДЭ-5 [23].

Результаты вышеуказанных исследований были отражены в клинических рекомендациях по ведению пациентов с ЛАГ в разделе «стратегия переключения при

Table 3. Clinical and demographic characteristics of patients included in the REPLACE study (adapted from [23]).

Таблица 3. Клинические и демографические характеристики пациентов, включенных в исследование REPLACE (адаптировано из [23]).

Характеристика	Общая группа (n=224)	Риоцигуат (n=111)	Ингибиторы ФДЭ-5 (n=113)
Возраст, лет	49±16	49±16	49±16
<65 лет/≥65 лет, n (%)	172 (77)/ 52 (23)	81 (73)/ 30 (27)	91 (81)/ 22 (19)
Женский пол, n (%)	176 (79)	82 (74)	94 (83)
ИМТ, кг/м ²	26,5±5,1	26,3±5,0	26,7±5,2
Классификация ЛАГ			
Идиопатическая ЛАГ, n (%)	142 (63)	69 (62)	73 (65)
Наследственная ЛАГ, n (%)	8 (4)	4 (4)	4 (4)
ЛАГ, индуцированная приемом лекарств и токсинов, n (%)	5 (2)	1 (1)	4 (4)
ЛАГ, ассоциированная с СЗСТ, n (%)	43 (19)	24 (22)	19 (17)
Портолегочная гипертензия, n (%)	13 (6)	7 (6)	6 (5)
ЛАГ, ассоциированная с ВПС, n (%)	13 (6)	6 (5)	7 (6)
Клинические характеристики			
Время, от установления диагноза до рандомизации, лет	6±7	6±8	6±7
Монотерапия ингибиторами ФДЭ-5, n (%)	64 (29)	32 (29)	32 (28)
Комбинированная терапия (ингибитор ФДЭ-5+ЭРА), n (%)	160 (71)	79 (71)	81 (72)
Д6МХ, м	370±61	374±60	367±62
NT-proBNP, пг/мл	352 [51-9365] ^a	290 [51-4771] ^b	395 [51-9365]
III ФК ВОЗ, n (%)	224 (100)	111 (100)	113 (100)
Данные представлены в виде M±SD или Me [range], если не указано иное			
^a n=221; ^b n=108			
ФК – функциональный класс, ФДЭ-5 – фосфодиэстераза типа 5, NT-proBNP – N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида, ЭРА – антагонисты рецепторов эндотелина, Д6МХ – дистанция в тесте 6-минутной ходьбы, ЛАГ – легочная артериальная гипертензия, ВПС – врожденный порок сердца, СЗСТ – системные заболевания соединительной ткани, ИМТ – индекс массы тела, SD – стандартное отклонение			

применении специфической терапии», где отмечается, что перевод с ингибиторов ФДЭ-5 на риоцигуат может быть безопасным и целесообразным [9]. Данные, полученные уже в результате рандомизированного клинического исследования REPLACE, вносят свой весомый вклад в пользу важности этого терапевтического подхода.

Table 4. Proportion of patients who achieved the primary combined endpoint and improved WHO functional class in the REPLACE study (adapted from [23]).

Таблица 4. Доля пациентов, достигших первичной комбинированной конечной точки и улучшения ФК ВОЗ в исследовании REPLACE (адаптировано из [23]).

Параметр	Риоцигуат (n=111)	Ингибиторы ФДЭ-5 (n=113)
Достижение первичной комбинированной конечной точки (%)		
Конечная точка достигнута	41	20
Конечная точка не достигнута	59	80
Клиническое ухудшение ^a	1	9
Смерть ^b	0	3
Улучшение ФК ВОЗ (%)		
Ухудшение	2	5
Стабильное	54	72
Улучшение	44	23
^a Пациенты, у которых наблюдалось клиническое ухудшение относились к подгруппе тех, кто не достиг конечной точки		
^b Смерти относились к подгруппе клинического ухудшения. Еще один летальный исход был зафиксирован в группе ингибитора ФДЭ-5 в течение периода наблюдения за безопасностью		
ФК – функциональный класс, ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения, ФДЭ-5 – фосфодиэстераза типа 5		

Особенности лекарственного обеспечения пациентов с ЛАГ

Основным препятствием переключения, инициации моно- и комбинированной терапии является доступность лекарственных препаратов. Следует помнить, что ЛАГ относится к редким заболеваниям, и, как правило, закупка препаратов проводится под конкретных пациентов. Поэтому вопрос назначения специфической терапии должен решаться и согласовываться с регионом еще до выписки пациента из экспертного центра. Важно понимать, каким образом пациент может быть обеспечен необходимым лекарственным препаратом.

Пациенты с идиопатической формой легочной артериальной гипертензии обеспечиваются назначенной лекарственной терапией за счет бюджетов субъектов Российской Федерации, то есть, находятся под защитой со стороны государства, т.к. идиопатическая ЛАГ входит в перечень жизнеугрожающих и хронических прогрессирующих редких (орфанных) заболеваний, приводящих к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности [24].

Пациенты с другими формами ЛАГ (ассоциированными) не входят в данный перечень, и могут быть обеспечены необходимыми лекарственными препаратами лишь при наличии группы инвалидности. В этом случае получение специфической терапии может

Table 5. Low risk criteria for pulmonary arterial hypertension (adapted from [9]).

Таблица 5. Критерии низкого риска при ЛАГ (адаптировано из [9]).

Предиктор	Низкий риск (<5% годичной летальности)
Клинические признаки правожелудочковой недостаточности	Отсутствуют
Прогрессирование симптомов	Нет
Синкопальные состояния	Нет
Функциональный класс (ВОЗ)	I-II
Тест 6-минутной ходьбы	> 440 метров
Кардиореспираторный тест с физической нагрузкой	Пиковое $\text{VO}_2 > 15$ мл/мин/кг (>65% от прогнозируемого) VE/VCO_2 эквивалент <36
Натрийуретический пептид	$\text{BNP} < 50$ нг/л $\text{NT-proBNP} < 300$ нг/л
Визуализация (МРТ, ЭхоКГ, другие методы)	Площадь ПП <18 см ² Перикардиальный выпот отсутствует
Гемодинамические параметры	$\text{ДПП} < 8$ мм рт.ст. $\text{СИ} \geq 2,5$ л/мин/м ² $\text{SvO}_2 > 65\%$
ЛАГ – легочная артериальная гипертензия, ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения, BNP – натрийуретический пептид, NT-proBNP – N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида, VO_2 – потребление кислорода, VE/VCO_2 – вентиляционный эквивалент, ПП – правое предсердие, МРТ – магнитно-резонансная томография, ЭхоКГ – эхокардиография, ДПП – давление в правом предсердии, СИ – сердечный индекс, SvO_2 – сатурация смешанной венозной крови	

осуществляться не только в рамках регионального льготного лекарственного обеспечения, но и за счет федеральной льготы, т.к. риоцигуат включен в перечни жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) и Федеральной программы «Обеспечение необходимыми лекарственными препаратами» (ОНЛП) [25,26].

Препараты пациентам с идиопатической ЛАГ или другими формами ЛАГ с инвалидностью можно вы-

давать, как и всем лицам с хроническими неинфекционными заболеваниями (особенно в условиях неблагоприятной эпидемиологической ситуации), на 90-180 дней, что в значительной степени может гарантировать непрерывность назначенной терапии.

Очевидно, что пациенты с ассоциированными формами ЛАГ, у которых нет инвалидности, остаются без лекарственного обеспечения до ее наступления, что в значительной степени противоречит предназначению терапии как таковой – предотвращать наступление инвалидизации и смерти пациента.

Переоценка риска пациента с ЛАГ и оценка необходимости эскалации терапии должна проводиться на каждом визите к врачу. Целью специфической терапии является достижение низкого риска смерти у пациента (табл. 5) [9]. Однако даже клинически компенсированный пациент может иметь промежуточный или высокий риск, что требует изменения терапевтического подхода [1,27]. Это необходимо учитывать при планировании использования различных лекарственных препаратов у пациентов с ЛАГ и при формировании потребности в них в регионе.

Заключение

Таким образом, исследования, завершившиеся в последние несколько лет, демонстрируют положительные эффекты переключения пациентов с ЛАГ промежуточного риска с ингибиторов ФДЭ-5 на риоцигуат, что сопровождается увеличением шансов достижения клинического улучшения и снижением риска клинического ухудшения, но такой подход может быть эффективным только в случае правильного формирования потребности ЛАГ-специфической терапии в регионе.

Конфликт интересов. Статья опубликована при поддержке компании АО «БАЙЕР».

Disclosures. Article supported by Bayer, JSC.

References / Литература

- 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(1):67-119. DOI:10.1093/eurheartj/ehv317.
- Lam C.S., Borlaug B.A., Kane G.C., et al. Age-associated increases in pulmonary artery systolic pressure in the general population. Circulation. 2009;119(20):2663-70. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.838698.
- Humbert M., Guignabert C., Bonnet S., et al. Pathology and pathobiology of pulmonary hypertension: state of the art and research perspectives. Eur Respir J. 2019;53:1801887. DOI:10.1183/13993003.01887-2018.
- Chazova I.E., Martynyuk T.V. Pulmonary Hypertension. Moscow: Practice; 2015 (In Russ.) [Чазова И.Е., Мартынюк Т.В. Легочная Гипертензия. Москва: Практика; 2015].
- Moncada S., Palmer R.M., Higgs E.A. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. Pharmacol Rev. 1991;43(2):109-42. PMID: 1852778.
- Lambert L.E., French J.F., Whitten J.P., et al. Characterization of cell selectivity of two novel inhibitors of nitric oxide synthesis. Eur J Pharmacol. 1992;216(1):131-4. DOI:10.1016/0014-2999(92)90221-o.
- Högman M., Frostell C., Arnberg H., et al. Bleeding time prolongation and NO inhalation. Lancet. 1993;341(8861):1664-5. DOI:10.1016/0140-6736(93)90802-n.
- Hemnes A.R., Champion H.C. Sildenafil, a PDE5 inhibitor, in the treatment of pulmonary hypertension. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2006;4(3):293-300. DOI:10.1586/14779072.4.3.293.
- Chazova I.E., Martynyuk T.V., Valieva Z.S., et al. Eurasian Association of Cardiology. Clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension (2019) [cited by Sep 09, 2020]. Available at: http://cardio-eur.asia/media/files/clinical_recommendations/Klinicheskiye_rekomendatsii_Yevraziyskoy_assotsiatsii_kardiologov_po_diagnostike_i_lecheniyu_legochnoy_gipertenzii_2019.pdf (In Russ.) [Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Валиева З.С., и др. Евразийская ассоциация кардиологов. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии (2019) [цитировано 09.09.2020]. Доступно на: http://cardio-eur.asia/media/files/clinical_recommendations/Klinicheskiye_rekomendatsii_Yevraziyskoy_assotsiatsii_kardiologov_po_diagnostike_i_lecheniyu_legochnoy_gipertenzii_2019.pdf].
- Galiè N., Ghofrani H.A., Torbicki A., et al. Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER) Study Group. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med. 2005;353(20):2148-57. DOI:10.1056/NEJMoa050010.
- Michalakis E.D., Tymchak W., Noga M., et al. Long-term treatment with oral sildenafil is safe and improves functional capacity and hemodynamics in patients with pulmonary arterial hypertension. Circulation. 2003;108(17):2066-9. DOI:10.1161/01.CIR.0000099502.17776.C2.

12. Stasch J.P., Pacher P., Evgenov O.V. Soluble guanylate cyclase as an emerging therapeutic target in cardiopulmonary disease. *Circulation*. 2011;123(20):2263-73. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.981738.
13. Guha M. First-in-class guanylate cyclase stimulator approved for PAH. *Nat Biotechnol*. 2013;31:1064. DOI:10.1038/nbt1213-1064b.
14. 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 Sep;5(9):755-68. DOI:10.1038/nrd2038.
15. Frey R., Mück W., Unger S., et al. Single-dose pharmacokinetics, pharmacodynamics, tolerability, and safety of the soluble guanylate cyclase stimulator BAY 63-2521: an ascending-dose study in healthy male volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2008;48(8):926-34. DOI:10.1177/0091270008319793.
16. Grimminger F., Weimann G., Frey R., et al. First acute haemodynamic study of soluble guanylate cyclase stimulator riociguat in pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2009;33(4):785-92. DOI:10.1183/09031936.00039808.
17. Ghofrani H.A., Galiè N., Grimminger F., et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369(4):330-40. DOI:10.1056/NEJMoa1209655.
18. 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):1303-13. DOI:10.1183/09031936.00090614.
19. Lang M., Kojonazarov B., Tian X., et al. The soluble guanylate cyclase stimulator riociguat ameliorates pulmonary hypertension induced by hypoxia and SU5416 in rats. *PLoS One*. 2012;7(8):e43433. DOI:10.1371/journal.pone.0043433.
20. Taran, I.N., Belevskaya, A.A., Saidova, M.A., et al. Initial Riociguat Monotherapy and Transition from Sildenafil to Riociguat in Patients with Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension: Influence on Right Heart Remodeling and Right Ventricular-Pulmonary Arterial Coupling. *Lung*. 2018;196(6):745-53. DOI:10.1007/s00408-018-0160-4.
21. Hoeper M.M., Simonneau G., Corris P.A., et al. RESPIRE: switching to riociguat in pulmonary arterial hypertension patients with inadequate response to phosphodiesterase-5 inhibitors. *Eur Respir J*. 2017;50(3):1602425. DOI:10.1183/13993003.02425-2016.
22. Gall H., Vachiéry J.L., Tanabe N., et al. Real-World Switching to Riociguat: Management and Practicalities in Patients with PAH and CTEPH. *Lung*. 2018;196(3):305-12. DOI:10.1007/s00408-018-0100-3.
23. Hoeper M.M., Ghofrani H.A., Al-Hiti H., et al. Switching from phosphodiesterase type 5 inhibitors to riociguat in patients with pulmonary arterial hypertension: The REPLACE study. E-POSTER (Nr 3802) presented on the ERS 2020 International Conference Virtual Platform [cited by 09.09.2020] Available from: <https://ers.conference2web.com/#/resources/late-breaking-abstract-switching-from-pde5i-to-riociguat-in-patients-with-pah-the-replace-study-158fd49b-b44a-495f-929d-3d5212141655>.
24. Decree of the Government of the Russian Federation of 04/26/2012 N 403 (ed. Of 09/04/2012) "On the procedure for maintaining the Federal Register of persons suffering from life-threatening and chronic progressive rare (orphan) diseases leading to a reduction in the life expectancy of citizens or their disability, and its regional segment" [Cited 10.10.2020]. Available at: <https://base.garant.ru/70168888/> (In Russ.) [Постановление Правительства РФ от 26.04.2012 N 403 (ред. от 04.09.2012) «О порядке ведения Федерального регистра лиц, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности, и его регионального сегмента» [цитировано 10.10.2020]. Доступно на: <https://base.garant.ru/70168888/>].
25. Resolution of the Government of the Russian Federation of July 30, 1994 N 890 "On state support for the development of the medical industry and improving the provision of the population and healthcare institutions with medicines and medical products" [cited 10.10.2020]. Available at: <https://base.garant.ru/101268/> (In Russ.) [Постановление Правительство Российской Федерации от 30 июля 1994 г. N 890 «О государственной поддержке развития медицинской промышленности и улучшении обеспечения населения и учреждений здравоохранения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения» [цитировано 10.10.2020]. Доступно на: <https://base.garant.ru/101268/>].
26. Order of the Government of the Russian Federation of October 12, 2019 N 2406-r On approval of the list of vital and essential medicines for medical use for 2020, the list of medicines for medical use, including medicines for medical use, prescribed by decision of medical commissions medical organizations, a list of drugs intended to provide people with hemophilia, cystic fibrosis, pituitary dwarfism, Gaucher disease, as well as the minimum range of drugs required for the provision of medical care (with amendments and additions) [cited 10.10.2020]. Available at: <https://base.garant.ru/72861778/#friends> (In Russ.) [Распоряжение Правительства РФ от 12 октября 2019 г. N 2406-р Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2020 год, перечня лекарственных препаратов для медицинского применения, в том числе лекарственных препаратов для медицинского применения, назначаемых по решению врачебных комиссий медицинских организаций, перечня лекарственных препаратов, предназначенных для обеспечения лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, а также минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи (с изменениями и дополнениями) [цитировано 10.10.2020]. Доступно на: <https://base.garant.ru/72861778/#friends>].
27. Galiè N., Channick R.N., Frantz R.P., et al. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(1):1801889. DOI:10.1183/13993003.01889-2018.

About the Author:

Evgeny V. Filippov – MD, PhD, Professor, Head of the Chair of Polyclinic Therapy and Preventive Medicine, Ryazan State Medical University n.a. Academician I.P. Pavlov

Сведения об Авторе:

Филиппов Евгений Владимирович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой поликлинической терапии и профилактической медицины, Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова