

Место риоцигуата в терапии легочной артериальной гипертензии и хронической тромбоэмболической легочной гипертензии

Д.Ю. Платонов^{1,2}, О.Э. Яковлева³, С.Н. Бельдиев^{1,2}, Н.В. Ильин⁴, Т.Ю. Томская⁴, К.И. Иванов⁴

¹ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, Тверь, Россия;

²ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница», Тверь, Россия;

³ГБУЗ «Челябинский областной кардиологический диспансер», Челябинск, Россия;

⁴ГАОУ РС (Я) «Республиканская больница №1 – Национальный центр медицины», Якутск, Россия

✉diplato64@mail.ru

Аннотация

Легочная гипертензия (ЛГ) – группа заболеваний, характеризующихся прогрессирующим повышением давления в легочных артериях и легочного сосудистого сопротивления, быстро приводящая к правожелудочковой сердечной недостаточности и гибели пациентов. Интерес к проблеме ЛГ обусловлен отсутствием точных эпидемиологических данных о распространенности ЛГ, быстро прогрессирующим течением с грозными осложнениями и внушительной смертностью. Если для одних групп (ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца или заболеваний легких) все сводится к лечению и контролю основного заболевания, то для других (легочная артериальная гипертензия – ЛАГ или хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия – ХТЭЛГ) привлекательным подходом является специфическая терапия, учитывающая злокачественный характер течения и сложность патогенеза ЛАГ. Риоцигуат – первый представитель нового класса ЛАГ-специфических препаратов, показанный для лечения некоторых форм ХТЭЛГ и ЛАГ, инновационное лекарственное средство, в исследованиях которого продемонстрирована высокая выживаемость пациентов. Целью статьи является предоставление современных данных по ведению и лечению пациентов, а также роли специфической терапии и месте риоцигуата в терапии пациентов с ЛАГ и ХТЭЛГ.

Ключевые слова: легочная гипертензия, легочная артериальная гипертензия, хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, ЛАГ-специфическая терапия, риоцигуат.

Для цитирования: Платонов Д.Ю., Яковлева О.Э., Бельдиев С.Н. и др. Место риоцигуата в терапии легочной артериальной гипертензии и хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. Consilium Medicum. 2019; 21 (10): 48–58. DOI: 10.26442/20751753.2019.10.190474

Review

The place of riociguat in the treatment of pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension

Dmitrii Iu. Platonov^{1,2}, Olga E. Iakovleva³, Sergei N. Bel'diev^{1,2}, Nikolai V. Il'in⁴, Tatiana Iu. Tomskaia⁴, Kiundi I. Ivanov⁴

¹Tver State Medical University, Tver, Russia;

²Regional Clinical Hospital, Tver, Russia;

³Chelyabinsk Regional Cardiological Dispensary, Chelyabinsk, Russia;

⁴Republican Hospital №1 – National Medical Center, Yakutsk, Russia

✉diplato64@mail.ru

Abstract

Pulmonary hypertension (PH) is a group of diseases characterized by a progressive increase of pressure in the pulmonary arteries and pulmonary vascular resistance, quickly leading to the right ventricular heart failure and patient death. Increasing interest in the PH problem is due to the lack of epidemiological data on the prevalence of PH, rapidly progressing diseases with severe complications and considerable mortality. If for some groups of PH (PH associated with the left heart failure or lung diseases) it all boils down to treatment and control of the underlying disease, for others (pulmonary arterial hypertension – PAH or chronic thromboembolic pulmonary hypertension – CTEPH), an attractive approach is the specific therapy, given the malignant nature of the course and the complexity of the pathogenesis of PAH. Riociguat is the first representative of a new class of PAH-specific drugs, indicated for the treatment of CTEPH, and some forms of PAH, an innovative drug that has shown a high survival rate for patients. The purpose of this article is to provide contemporary data on the management and treatment of patients, as well as the role of specific therapy and the place of riociguat in the treatment of patients with PAH and CTEPH.

Key words: pulmonary hypertension, pulmonary arterial hypertension, chronic thromboembolic pulmonary hypertension, PAH-specific therapy, riociguat.

For citation: Platonov D.Iu., Iakovleva O.E., Bel'diev S.N. et al. The place of riociguat in the treatment of pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Consilium Medicum. 2019; 21 (10): 48–58. DOI: 10.26442/20751753.2019.10.190474

Введение

После 1-го Всемирного симпозиума, посвященного легочной гипертензии – ЛГ (1973 г.), диагностический критерий ЛГ произвольно определен как повышение среднего давления в легочной артерии (ЛА) – ДЛА_{ср.} ≥ 25 мм рт. ст. в покое по данным манометрии, проведенной во время катетеризации правых отделов сердца (КПОС). Последние данные, полученные от здоровых добровольцев, свидетельствуют о том, что нормальное ДЛА_{ср.} – 14,0 ± 3,3 мм рт. ст. Два стандартных отклонения выше этого среднего значения указывает на то, что ДЛА_{ср.} > 20 мм рт. ст. выше верхней границы нормы (> 97,5 процентиля). Данный критерий уже не является произвольным и имеет обоснованный научный подход [1]. Разумеется, одного лишь повышения ДЛА_{ср.} недостаточно для определения ЛГ, необходима также оценка ряда других гемодинамических параметров, таких как давление заклинивания в ЛА –

15 мм рт. ст. и менее и легочное сосудистое сопротивление (ЛСС) более 3 ед. по Вуду [2, 3].

Помимо изменений гемодинамического определения ЛГ, которые предполагают включение ЛСС ≥ 3 ед. по Вуду всех прекапиллярных форм ЛГ с ДЛА_{ср.} > 20 мм рт. ст., на 6-м Всемирном симпозиуме по легочной гипертензии (2019 г.) обновлена и клиническая классификация ЛГ. Изменения коснулись 1-й группы, а именно включение в нее подгруппы «легочных артериальных гипертензий (ЛАГ), реагирующих на блокаторы кальциевых каналов» в связи с особенностями ведения и прогноза таких пациентов и подгруппы «ЛАГ с явными венозными/капиллярными поражениями (легочная веноокклюзионная болезнь/легочно-капиллярный гемангиоматоз)» в связи с имеющимися данными, свидетельствующими в пользу наличия континуума между артериальной, капиллярной и венозной вовлеченностью в ЛАГ [1].

Термин ЛАГ описывает группу пациентов с ЛГ, которые гемодинамически характеризуются наличием прекапиллярной ЛГ при отсутствии других причин, таких как ЛГ вследствие заболеваний легких, хронической тромбоэмболической ЛГ (ХТЭЛГ) или других редких заболеваний [4, 5]. Симптомы ЛАГ часто связаны с развитием правожелудочковой сердечной недостаточности (СН) [4].

ХТЭЛГ также прекапиллярная форма ЛГ, при которой хроническая обструкция крупных и средних ветвей ЛА и вторичные изменения микроциркуляторного русла легких приводят к прогрессирующему повышению ЛСС и давления в ЛА с развитием тяжелой дисфункции правых отделов сердца и СН [3, 6].

Эпидемиология

Точных эпидемиологических данных о распространенности ЛАГ и ХТЭЛГ в настоящее время нет [6]. Распространенность ЛАГ варьирует по разным оценкам от 2,4 до 15 случаев на 1 млн взрослого населения, достигая в странах Европы максимума – около 15–60 пациентов на 1 млн населения [3, 4].

По данным регистра (НИН, США) относительно идиопатической ЛАГ (иЛАГ), выживаемость пациентов с иЛАГ в течение 1, 3 и 5 лет до получения патогенетической (ЛАГ-специфической) терапии составляла 68, 48 и 34% соответственно. Обращает на себя внимание медиана выживаемости пациентов с иЛАГ, не получающих ЛАГ-специфическую терапию, – 2,8 года с момента верификации диагноза, а для пациентов с IV функциональным классом (ФК) по Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) – около 6 мес [5, 7–9].

В ряде исследований продемонстрирована клинически значимая корреляция между ФК и выживаемостью: выживаемость пациентов с иЛАГ хуже у пациентов с III–IV ФК (71%) – медиана выживаемости составила 7,3 года. Среди пациентов с I–II ФК выживаемость достоверно лучше и составила за 6,2 года 90% [3]. ФК является предиктором прогноза и одним из основных факторов, определяющих перспективы лечения на момент установления диагноза иЛАГ [3, 6]. Благодаря разработке и внедрению в клиническую практику ЛАГ-специфической терапии картина выживаемости пациентов с ЛГ существенно улучшилась. Согласно недавно опубликованным данным анализа Национального регистра больных ЛГ, на фоне современной таргетной терапии 6-летняя выживаемость пациентов с ЛАГ в России составляет 86% [10].

Заболеваемость ХТЭЛГ варьирует от 0,1 до 9,1% в течение первых 2 лет после перенесенной тромбоэмболии ЛА (ТЭЛА) [6], по данным одних источников, до 14,7% – среди выживших пациентов после перенесенной острой ТЭЛА, по данным других источников. М. Zhang и соавт. в своем систематическом обзоре и метаанализе 15 когортных исследований приходят к выводу, что ХТЭЛГ не является редким осложнением острой ТЭЛА [11]. Истинную распространенность ХТЭЛГ определить достаточно сложно, поскольку 50% больных могут не иметь в анамнезе перенесенной острой ТЭЛА или тромбоза глубоких вен нижних конечностей [4, 12].

Патогенез и клиника

В последние годы все большее внимание уделяется патологическим состояниям, приводящим к гипертензии в ЛА. Это связано с неясностью этиологии и патогенеза, многообразием клинических форм ЛГ, ее поздней диагностикой, трудностями терапии и неутешительным прогнозом данного состояния [3]. Большинство современных теорий патогенеза ЛГ фокусируется на дисфункции или повреждении эндотелия с дисбалансом вазоконстрикторных и вазодилатирующих факторов и вазоконстрикции [13]. Дисфункция эндотелия легочных сосудов рассматривается в

качестве интегрального патофизиологического фактора, способствующего развитию и прогрессированию ЛГ [14].

Для ЛГ характерны следующие патофизиологические процессы, независимо от вида первичного стимула:

- Вазоконстрикция.
- Ремоделирование и нарушение эластичности стенки легочных сосудов.
- Редукция легочного сосудистого русла вследствие облитерации легочных сосудов.

Нарушение баланса между вазодилатирующими и вазоконстрикторными веществами сопровождается активацией свертывающей системы крови и является причиной повышения ЛСС и ДЛА вследствие ремоделирования сосудов [15]. Еще один немаловажный момент – освобождение хемотаксических агентов вследствие повреждения клеток эндотелия, что в свою очередь вызывает миграцию гладкомышечных клеток в интиму легочных артериол [4]. В результате образуется порочный круг, когда постоянное повреждение эндотелия приводит к нарастанию сосудистой обструкции и облитерации и способствует прогрессирующему ремоделированию легочных сосудов [16]. Морфологические изменения касаются всех слоев сосудистой стенки и типов клеток. В плазме крови у больных ЛГ повышены уровни провоспалительных цитокинов, в тромбоцитах идет процесс метаболизма серотонина [17].

Ремоделирование легочных сосудов является результатом пролиферации эндотелиальных и гладкомышечных клеток, фибробластов. В адвентиции отмечается повышенная выработка внеклеточного матрикса, включая коллаген, эластин, фибронектин и тенасцин. У больных ЛАГ обнаруживаются тромботические изменения в дистальных ЛА и артериолах, а также ЛА эластического типа [5, 15].

Не менее сложным является патогенез ХТЭЛГ, который остается до конца не изученным. Основа патофизиологических процессов – формирование тромботических масс, не подвергшихся лизису, которые далее фиброзируются, что приводит к механической обструкции ЛА [12]. В отличие от острой ТЭЛА при ХТЭЛГ отсутствует линейная зависимость между степенью повышения ЛСС и выраженностью обструктивного поражения легочных сосудов [12, 18, 19]. Морфологическим субстратом ХТЭЛГ являются также генерализованный спазм артериол малого круга кровообращения вследствие высвобождения из тромбоцитов и эндотелия вазоконстрикторных субстанций, вторичное тромбообразование, прогрессивное ремоделирование дистальных легочных сосудов. Декомпенсация правого желудочка (ПЖ), как при других формах ЛГ, является наиболее частым финалом заболевания [3, 6]. Патология тромбоцитов и прокоагуляционные изменения могут играть потенциальную роль в формировании местных тромбозов при ХТЭЛГ [3, 12]. При изучении коагуляционных изменений примерно у 10% пациентов обнаруживается волчаночный антикоагулянт, у 20% выявляются антифосфолипидные антитела, у 39% пациентов с ХТЭЛГ обнаруживается повышенный плазменный уровень фактора VIII белка, связанного как с первичной, так и повторной венозной тромбоэмболией [3, 6, 7, 12].

Спектр клинических симптомов ЛАГ и ХТЭЛГ схож и включает в себя одышку, повышенную утомляемость и слабость, боль в груди, синкопальные состояния, перебои в работе сердца, кашель и кровохарканье, отеки нижних конечностей. У большинства пациентов может наблюдаться сочетание таких жалоб [5, 6]. Наиболее часто встречающиеся симптомы среди пациентов с иЛАГ приведены в табл. 1 (данные Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова в период 1991–2000 и 2001–2010 гг.) [3].

Одышка инспираторного характера является наиболее распространенным симптомом и возникает как при выполнении незначительной физической нагрузки, так и в покое (при разговоре, смене положения тела). С течением

Таблица 1. Часто возникающие первичные симптомы и симптомы к моменту верификации диагноза иЛАГ (%)
 Table 1. Frequently occurring primary symptoms and symptoms at the time of verification of the diagnosis of idiopathic pulmonary arterial hypertension (%)

Симптомы		Первые клинические симптомы		Симптомы к моменту установления иЛАГ	
		1991–2000 гг.	2001–2010 гг.	1991–2000 гг.	2001–2010 гг.
Одышка	при физической нагрузке	76	87	97	97
	в покое	11	8	29	15
Утомляемость		24	26	62	65
Головокружение		25	28	61	50
Сердцебиение		41	42	52	63
Боль в груди		16	20	53	50
Кашель		2	18	39	40
Отеки нижних конечностей		15	17	43	32
Синкопе		5	26	27	28
Кровохарканье		2	2	8	4

болезни одышка прогрессивно нарастает и часто сопровождается утомляемостью, болью в области сердца, головокружениями и синкопе [7]. Одышка связана с уменьшением минутного объема сердца, а также рефлекторным возбуждением дыхательного центра в ответ на увеличение ДЛА с барорецепторов сосудистой стенки. В дебюте заболевания присоединяются нарушения газового состава крови и кислотно-основного равновесия. По данным российских и американских регистров у более 60% пациентов с иЛАГ одышка является первым симптомом, а в дебюте заболевания (и на момент выставления окончательного диагноза) одышка отмечалась у 98% [7, 15, 20]. Приступов удушья у больных ЛГ обычно не наблюдается, однако могут периодически возникать усиление одышки, цианоз, боль в области сердца, очевидно, связанные с увеличением ДЛА и ЛСС – развитием криза по малому кругу кровообращения подобно гипертоническим кризам при АГ [5].

Боль в грудной клетке у пациентов с иЛАГ по характеру, интенсивности и продолжительности разнообразная. У одних пациентов она имеет давящий, ноющий, колющий характер с продолжительностью от нескольких минут до суток, у других – возникает без четкого начала и четкой локализации, часто усиливается при физической нагрузке. Такая боль не купируется приемом нитроглицерина [7]. Отдельно стоит выделить боль ангинозного характера, что может маскировать ишемическую болезнь сердца и даже острый инфаркт миокарда (синдром сдавления основного ствола левой коронарной артерии расширенным стволом ЛА). У некоторых пациентов отмечаются типичные приступы стенокардии: интенсивная приступообразная боль сжимающего характера, локализуемая за грудиной с иррадиацией в левую лопатку, левую руку, левый угол нижней челюсти [15, 21].

Головокружения и обмороки являются также достаточно распространенными симптомами и отмечаются более чем у 1/2 больных ЛГ и совпадают со значительным усилением одышки [20]. Наиболее вероятной причиной обмороков и головокружений является снижение сердечного выброса (СВ) и как следствие – гипоксия мозга, церебральный ангиоспазм и/или рефлекторный механизм с каротидных синусов в ответ на артериальную гипоксемию [5, 15].

Сердцебиения и перебои в работе сердца у 60–65% пациентов часто возникают на высоте физических нагрузок, при этом на ЭКГ даже в терминальной стадии заболевания не регистрируются «злокачественные нарушения ритма» [19]. Чаще всего регистрируется синусовая тахикардия или наджелудочковые нарушения ритма [5].

Кашель, чаще всего непродуктивного характера, отмечается у 1/3 больных иЛАГ и связан с рядом факторов: застойные явления в малом круге кровообращения, воспа-

лительные изменения в бронхах, легких – вероятно, раздражения возвратного гортанного нерва (при расширенном стволе ЛА) [7]. Дилатация ЛА может приводить к осиплости голоса вследствие сдавления возвратного гортанного нерва [5].

Отеки нижних конечностей, асцит, выраженная слабость являются скорее симптомами прогрессирования заболевания и свидетельствуют о ПЖ-дисфункции и нарастании степени трикуспидальной недостаточности [3, 15]. Отдельно следует отметить, что у некоторых больных симптоматика может быть связана с осложнениями, обусловленными компрессией или аномальным расположением кровотока в легких [5, 7].

Кровохарканье наблюдается не так часто, как большинство других симптомов (около 9% случаев), и может быть вызвано как разрывами мелких бронхиальных артерий слизистой бронхов на фоне высокой ЛГ, так и тромбозами в мелкие ветви ЛА (на фоне прокоагуляционных нарушений в системе гемостаза) [3, 7].

Подозрение на наличие ЛГ должно возникать в каждом случае появления одышки при отсутствии явных признаков заболеваний сердца или органов дыхания, а также при наличии клинических симптомов у пациентов с заболеваниями, которые обычно ассоциированы с ЛАГ (ВИЧ, системные заболевания, венозные тромбозы) [5].

В период верификации диагноза прицельное внимание следует обратить на осмотр пациентов. Около 70% больных иЛАГ имеют цианоз губ и акроцианоз в различной степени выраженности [22]. Причем интенсивный «черный» цианоз, изменения фаланг пальцев по типу «барабанных палочек» и ногтей по типу «часовых стекол», впервые пульсанный Аэрозом, в наступающее время наблюдается довольно редко, в основном в терминальной стадии болезни [15]. Такие изменения обусловлены гипоксией на фоне хронической СН и выраженными нарушениями газообмена [5].

В некоторых случаях при осмотре больных с выраженной гипертрофией и дилатацией ПЖ можно верифицировать усиленную эпигастральную пульсацию, нередко усиленную пульсацию над ЛА во II–III межреберье слева. При выраженной гипертрофии ПЖ-пульсация перемещается к верхушечной области (в результате ротации ПЖ является верхушкой сердца) [3, 5]. Следствие этого – расширение перкуторной границы сердца вправо, расширение относительной сердечной тупости вправо и влево, хотя при иЛАГ левый желудочек не только не увеличен, но и, как правило, уменьшен в размерах [15]. Типичным признаком остаются аускультативные шумы (табл. 2) [15, 23].

Типичным аускультативным признаком остаются акцент II тона над ЛА, который определяется у подавляюще-

Таблица 2. Данные аускультации пациентов с иЛАГ (%)
Table 2. Auscultation data of patients with iPAH (%)

Признак	Частота выявления у пациентов с иЛАГ в период 1991–2010 гг.
Акцент II тона над ЛА	100
Систолический шум	94
Диастолический шум	32

Таблица 3. Основные этапы диагностического алгоритма ЛГ (легочной гипертензии)
Table 3. The main stages of the diagnostic algorithm for pulmonary hypertension

Этап	Диагностические параметры
Подозрение на ЛГ	- Клиническая картина - Результаты физикального обследования - Данные анамнеза - Факторы риска
Верификация диагноза	- ЭхоКГ (неинвазивный скрининговый метод) - КПОС
Определение класса ЛГ	- Функциональные легочные тесты - V/Q-сканирование легких - МСКТ/МРТ (КТ/МР-ангиопульмонография) - Ангиопульмонография
Оценка ЛАГ	- Определение типа ЛАГ (иЛАГ, наследственная ЛАГ, ассоциированные формы) - Определение ФК
Примечание. МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография. Note. MScT – multislice computed tomography.	

Таблица 4. Степени ЛГ по расчетным данным ЭхоКГ
Table 4. The degree of PH according to the calculated data of echocardiography

Показатель, мм рт. ст.	Умеренная	Значительная	Высокая
СДЛА	30–50	50–80	>80
ДЛА _{ср.}	20–40	40–60	>60
ДДЛА	<14	14–35	>35

го большинства пациентов с иЛАГ, и систолический шум трикуспидальной регургитации над мечевидным отростком с проведением вдоль правого края грудины и на верхушку сердца. При гипертрофии ПЖ шум может смещаться влево [5]. Частота выявления систолического и диастолического шумов у пациентов с иЛАГ варьирует, по данным работ разных авторов, от 62 до 78% и от 15 до 32% соответственно [15]. Признаками декомпенсации у пациентов с иЛАГ по большому кругу кровообращения являются отеки голеней и стоп, гепатомегалия, симптом «головы медузы» (расширение кожных вен вокруг пупка). По данным Российского регистра, у 37% пациентов с ЛАГ диагноз устанавливается при появлении признаков хронической СН [23].

Диагностика и лечение

С учетом отсутствия патогномоничных симптомов ранняя диагностика крайне затруднена. Нарушение транспорта кислорода и снижение СВ зачастую имитируют многие другие заболевания дыхательной и сердечно-сосудистой системы [6, 15]. Для верификации диагноза ЛАГ требуется последовательное исключение всех возможных более распространенных форм ЛГ (табл. 3) [2]. У всех пациентов необходимо исключить патологию, прежде всего левых отделов сердца, как наиболее распространенную причину ЛГ (около 75%), легких, ХТЭЛГ и прочие редкие заболевания, приводящие к повышению ДЛА [5, 6]. Задача ранней диагностики остается актуальной проблемой во всем мире,

а выявление ЛГ на ранних стадиях является залогом успешного лечения, так как лечение патогенетической терапии начинается в условиях сохранной функции ПЖ [3, 5].

Современные возможности неинвазивных методов диагностики в обследовании пациентов с ЛГ достаточно известны и широко распространены. Известно, что диагностика ЛГ основана главным образом на данных КПОС, однако инвазивность этого метода и определенный уровень осложнений являются сдерживающими факторами. На сегодняшний день эхокардиография (ЭхоКГ) – неинвазивный скрининговый метод обследования пациентов с ЛГ, позволяющий определить не только ДЛА, но и ряд других параметров и ответить на целый спектр дифференциально-диагностических вопросов [3]. Трансторакальная ЭхоКГ дает возможность измерить уровень систолического (СДЛА), диастолического давления в ЛА (ДДЛА), ДЛА_{ср.}, давления в легочных капиллярах, а также провести дифференциальный диагноз с другими группами ЛГ (2-я группа), обнаружив врожденные пороки сердца, исключить поражения митрального и аортального клапанов, заболеваний миокарда, установить причину застойной СН [3, 5]. С внедрением доплер-ЭхоКГ значительно расширились и возможности неинвазивной оценки гемодинамических показателей, таких как СДЛА, ДДЛА и ДЛА_{ср.}, а также давление заклинивания в легочных капиллярах (ДЗЛК), что позволяет определить степень повышения давления в ЛА и дифференцировать прекапиллярный гемодинамический тип ЛГ от посткапиллярного (табл. 4) [3, 24].

При сравнении значений ДЛА, полученных по данным КПОС и ЭхоКГ, продемонстрировано, что значения коррелируют между собой, особенно тесно – СДЛА и ДДЛА [24]. Однако у пациентов с тяжелой трикуспидальной регургитацией не следует полностью полагаться на использование упрощенной формы расчета СДЛА (часто отмечается превышение СДЛА более чем на 10 мм рт. ст. по сравнению с данными, полученными при КПОС). Поэтому пороговые значения СДЛА не всегда могут быть достоверно определены методом ЭхоКГ, что не позволяет проводить надежный скрининг малосимптомных и бессимптомных случаев ЛГ [5].

Для определения вероятности ЛГ у пациентов с симптомами заболевания на этапе скрининга используется показатель скорости трикуспидальной регургитации, а также дополнительные признаки повышения ДЛА при оценке правых отделов сердца, ЛА и нижней полой вены. При скорости трикуспидальной регургитации более 2,8 м/с и наличии дополнительных ЭхоКГ-признаков ЛГ или скорости 3,4 м/с без них – такая ЭхоКГ-вероятность ЛГ считается высокой, и данных пациентов следует дообследовать в объеме КПОС [3–6, 11].

КПОС – «золотой стандарт» в диагностике ЛГ. Первоочередными задачами, стоящими перед данным методом, являются [25]:

- Измерение основных параметров гемодинамики правых отделов сердца и ЛА.
- Исключение внутрисердечного шунта слева направо.
- Определение острой фармакологической пробы (ОФП).

Стандартные измерения во время КПОС включают целый ряд параметров: давление в правом предсердии и ПЖ, ДЛА, ЛСС, ДЗЛК, системное артериальное давление и частоту сердечных сокращений, СВ, сатурацию [11, 26]. Величина ДЗЛК позволяет дифференцировать прекапиллярную и посткапиллярную ЛГ [6, 27]. Важным компонентом в КПОС является оценка вазореактивности (ОФП), которая выполняется с помощью ингаляционного илопроста или оксида азота (NO). Критериями положительной ОФП являются снижение ДЛА_{ср.} >10 мм рт. ст., при достижении абсолютной величины менее 40 мм рт. ст. и увеличении или неизменном СВ. Около 10–25% пациентов с иЛАГ имеют положительную пробу и, как правило,

многие из них – ответчики на блокаторы кальциевых каналов [6, 26].

ХТЭЛГ всегда следует учитывать у всех пациентов с одышкой или другими симптомами неизвестного происхождения, особенно у тех, кто имеет венозную тромбоэмболию/ТЭЛА и прочие осложнения в анамнезе [28]. При подозрении на ХТЭЛГ следует использовать следующий набор диагностических инструментов: ЭхоКГ, кардиопульмональный тест с нагрузкой, V/Q-сканирование, компьютерную (КТ), магнитно-резонансную томографию (МРТ), КПОС. При подтверждении ХТЭЛГ или получении противоречивых результатов пациенты обычно направляются в федеральные экспертные ЛГ-центры для подтверждения диагноза и выбора тактики ведения. Диагноз ХТЭЛГ выставляется на основании следующих результатов, полученных по крайней мере через 3 мес эффективной антикоагулянтной терапии [6, 14]:

- ДЛА_{ср.} ≥ 25 мм рт. ст.
- давление заклинивания в ЛА ≤ 15 мм рт. ст.
- обнаружен как минимум один (сегментарный) дефект перфузии по данным перфузионного сканирования легких, обструкция ЛА по данным КТ-ангиографии или некоторым другим методам [12, 29].

Дисбаланс между эндогенными медиаторами, препятствующими развитию легочно-сосудистой болезни (NO и простагландин) и потенцирующими ее (эндотелин, тромбоксан A₂ и серотонин), является причиной и следствием патологических процессов. Медикаментозное воздействие на некоторые из указанных мишеней лежит в основе современной ЛАГ-специфической терапии простаноидами, антагонистами рецепторов эндотелина (АРЭ), ингибиторами фосфодиэстеразы-5 (иФДЭ-5) и стимуляторами растворимой гуанилатциклазы (рГЦ) [5, 6, 30]. Теоретическая база в пользу применения ЛАГ-специфической терапии при ХТЭЛГ основывается на физиологических, патоморфологических, а также функциональных сходствах этих форм ЛГ [12, 26, 31, 32]. Помимо обструкции проксимального русла морфологическая картина ХТЭЛГ характеризуется поражением микрососудистого русла легких, что служит обоснованием для применения препаратов, используемых для лечения ЛАГ [7, 33]. ХТЭЛГ среди выделенных 5 групп клинической классификации ЛГ является уникальной формой ЛГ, поскольку потенциально излечима с помощью хирургических методов (легочная тромбэктомия – ТЭЭ) [7, 18, 26]. Легочная ТЭЭ стала стандартом лечения ХТЭЛГ и, как показывают данные регистра ХТЭЛГ, является залогом благоприятного прогноза. После оперативного лечения у большинства больных удается значительно снизить ЛСС и уменьшить риск развития декомпенсации ПЖ [6, 12, 26]. Без лечения прогноз у пациентов неблагоприятный. Так в одном исследовании оценивали клинический исход пациентов с ХТЭЛГ, которым выполнена легочная ТЭЭ и назначена только медикаментозная терапия. Общее число пациентов с ХТЭЛГ, включенное через 35 мес (0–128 мес) после диагностики заболевания в период с 1998 по 2008 г., составляло 112 человек. Несмотря на периоперационную смертность 9,1%, пациенты, которым выполнена ТЭЭ, продемонстрировали более низкий уровень долгосрочной смертности по сравнению с неоперированными пациентами (12,7% против 34,8%; $p=0,003$), а выжившие после ТЭЭ показали устойчивое клиническое улучшение. Все усилия должны быть предприняты для выполнения ТЭЭ у всех операбельных пациентов с ХТЭЛГ [34]. Решение о проведении операции ТЭЭ должен принимать междисциплинарный консилиум специалистов экспертного хирургического центра, исходя из данных комплексного обследования больного. Соблюдение принципов отбора и лечения больных позволяет обеспечить высокую эффективность этих операций ТЭЭ и в будущем ангиопластики ЛА. Показанием к ТЭЭ является доказанная ХТЭЛГ с

величиной ЛСС, превышающей 300 дин/см/с⁻⁵, при этом ДЛА_{ср.} обычно превышает 25 мм рт. ст., а при нагрузке – 30–35 мм рт. ст. [31, 35].

Однако проведение оперативного лечения возможно не у всех пациентов. У 20–50% больных проведение хирургического лечения ХТЭЛГ не представляется возможным из-за дистального поражения ЛА, когда крайне высок риск рецидива ЛГ в раннем послеоперационном периоде; при выраженной дисфункции ПЖ; тяжелых заболеваниях легких, способствующих нарушению вентиляционно-перфузионного соотношения в послеоперационном периоде; риске развития посткапиллярной ЛГ в послеоперационном периоде или полиорганной недостаточности; риске кровотечения в послеоперационном периоде; наличии других противопоказаний к проведению искусственного кровообращения с циркуляторным арестом; отказе пациента от операции [3, 35]. По данным другого источника, легочная ТЭЭ может быть выполнена примерно у 60% пациентов, в зависимости от клинического случая [28].

Одним из альтернативных хирургических методов лечения ХТЭЛГ при невозможности выполнения ТЭЭ является легочная баллонная ангиопластика [3, 26]. В случае неоперабельной ХТЭЛГ следует рассмотреть возможность назначения медикаментозной терапии, которая может значительно улучшить прогноз заболевания [33]. Так, по некоторым данным, 3-летняя выживаемость пациентов, перенесших легочную ТЭЭ, по сравнению с медикаментозной ЛАГ-специфической терапией составляет 89% против 70% [28]. При этом примерно у 17–31% прооперированных пациентов после ТЭЭ зарегистрирована резидуальная ЛГ. Примерно у 40% пациентов отсутствуют показания к оперативному лечению. Консервативная альтернатива для этих пациентов – легочная баллонная ангиопластика и медикаментозная терапия, возможно, их сочетание [7, 28].

Роль консервативного лечения и место риоцигуата в лечении ЛАГ

За последние 10–15 лет в клиническую практику внедрены новые лекарственные препараты специфической терапии ЛАГ – легочные сосудистые вазодилататоры, доказавшие эффективность и безопасность в значительном числе рандомизированных клинических исследований (РКИ) [6, 36]. Патогенетическая терапия направлена на улучшение и стабилизацию клинического состояния, переносимости физических нагрузок и гемодинамических показателей, позитивную динамику качества жизни больных, замедление темпов прогрессирования заболевания, снижение потребности в госпитализациях, а также улучшение прогноза больных [3, 4].

Эффективность риоцигуата изучалась в РКИ III фазы PATENT-1 не только среди «наивных» пациентов с ЛАГ, но и пациентов, ранее леченных специфической терапией: АРЭ или неинтравенные простаноиды. На 2, 4, 6 и 8-й неделе (период титрования) и через 12 нед терапии (конец поддерживающей фазы исследования) производилась оценка состояния пациентов. Первичной конечной точкой PATENT-1 являлось изменение дистанции теста 6-минутной ходьбы (Т6МХ) к концу 12-й недели исследования от исходного уровня. Также изучались некоторые вторичные показатели эффективности, например: ЛСС, N-терминальный фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), ФК (ВОЗ), время до развития клинического ухудшения, одышка по Боргу. По данным, полученным в результате проведения исследования PATENT-1, риоцигуат значительно улучшил переносимость физических нагрузок у пациентов с ЛАГ и ряд вторичных показателей эффективности. Дистанция Т6МХ увеличилась в среднем на 30 м среди пациентов, получавших максимальную разовую дозировку риоцигуата (2,5 мг), и уменьшилась в группе плацебо в среднем на 6 м

через 12 нед исследования (средняя разница, посчитанная методом наименьших квадратов, – 36 м; 95% доверительный интервал – ДИ 20–52; $p < 0,001$). Отмечены также значимые улучшения ЛСС ($p < 0,001$), NT-proBNP ($p < 0,001$), ФК по ВОЗ ($p = 0,003$), времени до развития клинического ухудшения ($p = 0,005$), одышки по Боргу ($p = 0,002$). Безопасность также изучалась в данном РКИ, где обмороки были наиболее частым серьезным нежелательным явлением в группе плацебо и группе риоцигуата с максимально возможной разовой дозировкой (4 и 1% соответственно) [37]. С целью оценки эффективности и безопасности длительного приема риоцигуата пациентам, завершившим PATENT-1, было предложено продолжить лечение риоцигуатом в длительном открытом неконтролируемом исследовании PATENT-2, где в качестве первичной конечной точки была выбрана оценка безопасности и переносимости длительной терапии этим препаратом. Стоит отметить, что подавляющее большинство пациентов, завершивших PATENT-1, – 396 (98%) приняли участие в PATENT-2, из них у 97% пациентов был II–III ФК (ВОЗ), у 62% – иЛАГ. Частота выживаемости пациентов с ЛАГ через 1 год составила 97% (95% ДИ 94–98) [38]. Двухлетняя выживаемость пациентов с ЛАГ в исследовании PATENT-2 составила 93% (90–95) [39].

Согласно другому исследованию II фазы, целью которого стало изучение долгосрочной безопасности и переносимости риоцигуата (первичная конечная точка) как среди пациентов с ЛАГ ($n = 27$), так и ХТЭЛГ ($n = 41$), а также дистанция Т6МХ, ФК по ВОЗ, выживаемость и выживаемость без клинического ухудшения (вторичная конечная точка), медиана продолжительности лечения на момент финального анализа составляла 77 мес. Частота выживаемости без событий клинического ухудшения в общей популяции через 9 мес, 3 года и 6 лет составила 73, 49 и 35% соответственно. Частота выживаемости в общей популяции через 9 мес, 3 года и 6 лет составила 97, 91 и 81% соответственно [40].

Смертность как обратный показатель выживаемости довольно часто используется в клинических исследованиях. В метаанализе только РКИ пациентов с ЛАГ Н. Liu и соавт. (2016 г.) изучали влияние препарата на смертность, а также отдельно – эффект от монотерапии и комбинированной специфической терапии наряду с эффективностью и безопасностью терапии ЛАГ. Изучались различные группы ЛАГ-специфических препаратов. В данный метаанализ вошли иФДЭ-5 (силденафил, тадалафил, варденафил), стимулятор рГЦ (риоцигуат), АРЭ (бозентан, амбризентан, мацитентан), простаноиды (эпопростенол, трепростинил, илопрост, берапрост и селексипаг) и ингибитор Rho-киназы (фасудил). В соответствии с дизайном метаанализа включено 35 РКИ, которые представляли собой сравнения монотерапии с плацебо (или базовой терапией) или сравнение монотерапии с комбинированной терапией (в общей сложности 6702 пациента). В сравнении с контрольной группой ЛАГ-специфическая терапия в целом ассоциирована со статистически значимым снижением смертности (отношение шансов – ОШ 0,71, 95% ДИ 0,56–0,90; $p = 0,004$). Данные 18 РКИ позволили сделать сравнение монотерапии ЛАГ с плацебо или базисной терапией, и получен статистически значимый результат в плане снижения смертности (ОШ 0,50, 95% ДИ 0,33–0,76; $p = 0,001$). Для оценки комбинированной терапии по сравнению с монотерапией подходили 15 РКИ, в которых продемонстрировано, что комбинация препаратов в сравнении с монотерапией не приводит к снижению смертности (ОШ 0,98, 95% ДИ 0,57–1,68; $p = 0,94$), однако связана со значительным улучшением функционального и гемодинамического статуса [27, 41]. Цифры выживаемости пациентов с ЛАГ, полученные в результате большого количества РКИ, конечно, не подлежат прямому сравнению, однако представляют исследовательский инте-

рес [42]. Несмотря на сообщения об ассоциации комбинированной терапии со значительным увеличением частоты отмены из-за неблагоприятных эффектов в сравнении с монотерапией, комбинированная специфическая терапия является привлекательным подходом, учитывая злостный характер течения и сложность патогенеза ЛАГ, а также успешный опыт применения комбинации препаратов в лечении системной АГ и СН [27].

Эти же подтверждения можно встретить в обновленных рекомендациях консенсусной конференции в Кельне 2018 г., согласно которым для вновь диагностированных пациентов с классическими формами ЛАГ, а именно для молодых пациентов без значимых (серьезных) сердечно-легочных коморбидных состояний/заболеваний рекомендуют использовать начальную комбинированную терапию в качестве стандарта лечения. Назначение препаратов в качестве монотерапии больше не считается оптимальным подходом у таких пациентов. Так, пациенту с вновь диагностированной «классической» ЛАГ низкого или промежуточного риска должна быть назначена двойная пероральная комбинированная терапия АРЭ+иФДЭ-5 или АРЭ + стимуляторы рГЦ соответственно. Монотерапия больше не считается подходящим режимом лечения таких пациентов («классическая» ЛАГ), хотя при необходимости не исключается такая возможность. Пациентам с «классической» ЛАГ, которые находятся в зоне высокого риска, рекомендуется тройная стартовая комбинированная терапия, состоящая из внутривенных или подкожных аналогов простаглицина, АРЭ и иФДЭ-5. Иная тактика выбрана для лечения пациентов с иЛАГ старшей возрастной группы, которые имеют серьезные сердечно-легочные коморбидности. Для пациентов с ЛАГ и значимыми (серьезными) кардиопульмональными коморбидными состояниями/заболеваниями рекомендуется начинать лечение в режиме монотерапии. Назначение комбинированной терапии у таких пациентов необходимо рассматривать на индивидуальной основе. Данные рекомендации также предусматривают смену препаратов с иФДЭ-5 на стимуляторы рГЦ на индивидуальной основе, что в ряде случаев может являться оптимальным подходом в сравнении с эскалацией терапии [43].

Несмотря на тот факт, что силденафил является наиболее изученным иФДЭ-5, клиническая эффективность которого в отношении ЛАГ изучалась в РКИ: SUPER-1, PACES, Sastry и Singh, в настоящее время продемонстрировано, что часть пациентов с ЛАГ (по некоторым данным – до 60%) недостаточно отвечает на терапию иФДЭ-5. В исследовании SERAPHIN (в контрольной группе) лишь у 1/2 пациентов, получавших монотерапию иФДЭ-5 в течение 3 лет, не отмечалось прогрессирования заболевания [30].

Концепция преимущества стимуляторов рГЦ над иФДЭ-5 изучалась в ряде исследований. Одним из них является международное многоцентровое. Открытым исследованием IIIb фазы RESPITE, целью которого стала оценка эффективности и безопасности перехода с терапии иФДЭ-5 на риоцигуат у пациентов с ЛАГ, не достигших целей лечения при применении иФДЭ-5 [27]. В исследование включены пациенты, принимающие стабильные дозировки иФДЭ-5 (силденафил до 80 мг 3 раза в сутки или тадалафил 40 мг 1 раз в сутки). Многие больные получали также АРЭ. Для пациентов были характерны: ДЛА_{ср.} > 30 мм рт. ст., ДЗЛК ≤ 15 мм рт. ст., ЛСС > 400 дин/см/с⁻⁵, III ФК (ВОЗ), дистанция Т6МХ 165–440 м, СИ < 3,0 л/мин/м². Конечными точками являлись дистанция Т6МХ и ряд гемодинамических параметров к 24-й неделе. Оценивались и динамика ФК (ВОЗ), уровень NT-proBNP, качество жизни, доля больных с развитием клинического ухудшения к 12 и 24-й неделе наблюдения. После отмены иФДЭ-5 больные получали риоцигуат. По данным промежуточного анализа, к 24-й неделе у 50% пациентов отмечались улучшение ФК (ВОЗ) с III до II, увеличение дистанции Т6МХ с 353±78 до

392±112 м (n=25); улучшение гемодинамических параметров и уровня NT-proBNP, что может указывать на то, что замена терапии иФДЭ-5 на риоцигуат у пациентов с недостаточным ответом является перспективной [2, 27].

Причины этого могут крыться в пониженной концентрации эндогенного NO в стенке легочных сосудов больных ЛАГ, а также в разрушении цГМФ изоферментами ФДЭ, в отношении которых активность силденафила невелика или отсутствует [8, 30]. В связи с этим высказано предположение, что хорошей альтернативой для больных ЛАГ, не отвечающих на терапию иФДЭ-5, могли бы стать стимуляторы рГЦ [44].

Риоцигуат обладает двойным механизмом действия: во-первых, способствует повышению синтеза цГМФ посредством прямой стимуляции рГЦ подобно NO и независимо от него; во-вторых, сенситизирует рГЦ к эндогенному NO путем стабилизации связи NO–рГЦ. Восстановление естественного метаболического пути NO–рГЦ–цГМФ вызывает увеличение продукции цГМФ. Способность риоцигуата стимулировать синтез цГМФ в условиях дефицита NO, часто наблюдаемого при ЛАГ, – потенциальное преимущество перед иФДЭ-5 [45, 34, 44].

Для лечения пациентов с ХТЭЛГ выделяют два основных направления лекарственной терапии [3, 33]: поддерживающая (антикоагулянты, диуретики, сердечные гликозиды, оксигенотерапия) и ЛАГ-специфическая – основной целью является компенсация правожелудочковой недостаточности и снижение ЛСС [7]. Медикаментозное лечение больных ХТЭЛГ может не сопровождаться выраженными изменениями показателей гемодинамики. Это и понятно: основные изменения затрагивают крупные сосуды и носят больше фиброзный характер, чем вазоспастический. Однако в сочетании с относительно менее измененным микрососудистым руслом при ХТЭЛГ медикаментозное лечение может внести существенный вклад в улучшение продолжительности и качества жизни [12].

Медикаментозная терапия актуальна для 3 групп больных [3].

1. Больные ХТЭЛГ, которым отказано в проведении операции.
2. Больные, перенесшие легочную ТЭЭ, но имеющие остаточную ЛГ.
3. Больные, которым требуется предоперационное назначение препаратов для улучшения состояния.

Простаноиды оказывают вазодилатирующее, антиагрегантное и антипролиферативное действие. Группа аналогов простаглицлина перспективна для лечения пациентов с ХТЭЛГ [7]. Простаглицлин – мощный эндогенный вазодилататор с антиагрегационными, антипролиферативными и цитопротективными свойствами, которые направлены на предотвращение ремоделирования легочных сосудов: уменьшение повреждения эндотелиальных клеток и гиперкоагуляции. Илопрост – химически стабильный аналог простаглицлина, единственный зарегистрированный в нашей стране препарат из группы простаноидов для лечения ЛГ. В ингаляционной форме илопрост рекомендован для лечения среднетяжелой и тяжелой форм ЛАГ (некоторые подтипы ЛАГ) и неоперабельных форм ХТЭЛГ [33, 46].

Ко 2-й группе препаратов, обладающих антифиброзным и антипролиферативным эффектом, относятся стимуляторы рГЦ. Риоцигуат – первый и пока единственный представитель этой группы. Препарат имеет двойной механизм действия: напрямую, независимо от уровня эндогенного NO, стимулирует рГЦ, а также повышает чувствительность рГЦ к эндогенному NO [47, 48]. За счет повышения уровня цГМФ риоцигуат приводит к вазорелаксации, подавлению пролиферации и оказывает антифиброзный эффект, что продемонстрировано на экспериментальных моделях ЛГ. В Российской Федерации зарегистрирован в 2014 г. по показаниям: ЛАГ (некоторые подтипы ЛАГ) и ХТЭЛГ (неоперабельная ХТЭЛГ; персистирующая или рецидивирующая ХТЭЛГ после оперативного лечения) [33].

Доказанным клиническим преимуществом риоцигуата является его эффективность при ХТЭЛГ, а потенциально выгодными особенностями механизма действия – независимость от уровня эндогенного NO при синтезе цГМФ и независимость от других (помимо ФДЭ-5) изоферментов ФДЭ [47].

Такие группы препаратов, как простаноиды, иФДЭ-5 и АРЭ, способствуют улучшению гемодинамики и/или функционального состояния, однако морфологические изменения ЛА, вероятно, ограничивают эффективность применения данной терапии [7].

Место риоцигуата в лечении ХТЭЛГ

Современные ЛАГ-специфические препараты обладают не только вазодилатирующей способностью, но и рядом дополнительных свойств [12, 14]. Поэтому ЛАГ-специфическая терапия показана больным ХТЭЛГ, которым отказано в проведении операции, и пациентам с остаточной (резидуальной) ЛГ после проведения ТЭЭ [3, 6]. Из-за сходства в патофизиологии ХТЭЛГ и ЛАГ, а также неблагоприятных исходов нелеченой ХТЭЛГ некоторые ЛАГ-специфические препараты зачастую используют по неза-регистрированным показаниям для лечения ХТЭЛГ, основываясь лишь на некоторых небольших исследованиях и клиническом опыте. В настоящее время только один препарат – риоцигуат (стимулятор рГЦ) одобрен Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (Food and Drug Administration). Эффективность и безопасность препарата продемонстрированы в целом ряде исследований для лечения дистальной, неоперабельной или резидуальной ХТЭЛГ после ТЭЭ [49].

Впечатляющими оказались результаты II фазы исследований риоцигуата, показавшие не только значимое снижение ЛСС к 12-й неделе терапии, но и значительный прирост дистанции Т6МХ [50].

В РКИ III фазы CHEST-1 впервые доказана возможность достижения целей терапии у неоперабельных больных ХТЭЛГ и пациентов с персистирующей или рецидивирующей ЛГ после ТЭЭ. Пациенты, ранее не получавшие ЛАГ-специфические препараты, были рандомизированы для получения риоцигуата или плацебо в соотношении 2:1 (261 пациент с неоперабельной ХТЭЛГ или персистирующей/рецидивирующей ЛГ после ТЭЭ). Первичной конечной точкой в исследовании CHEST-1 явилась динамика дистанции Т6МХ к 16-й неделе лечения. Вторичные конечные точки – целый ряд важнейших параметров, таких как: ЛСС, ФК (ВОЗ), NT-proBNP, индекс одышки по Боргу, время до развития клинического ухудшения, – в динамике к 16-й неделе [51].

В ходе исследования оценивалась также безопасность терапии. Стартовая доза риоцигуата составляла 1 мг 3 раза в сутки. Максимальная – 2,5 мг 3 раза в сутки. Титрование проводилось путем изменения дозы каждые 2 нед (в течение 8 нед). В результате титрования максимальная разовая доза риоцигуата 2,5 мг достигнута у 77% больных. К 16-й неделе лечения на фоне терапии риоцигуатом показан плацебо-корректированный прирост дистанции Т6МХ – 46 м (первичная конечная точка); $p < 0,001$. Причем улучшение результатов Т6МХ отмечалось как в группе неоперабельных больных (+54 м), так и при постоперационных формах заболевания (+27 м). При изучении вторичных конечных точек показан статистически значимый результат по целому ряду показателей, включая дистанцию Т6МХ, ЛСС, NT-proBNP, ФК (ВОЗ). Риоцигуат рекомендуется в качестве препарата первого выбора у больных с неоперабельными или резидуальными после проведенной ТЭЭ формами ХТЭЛГ [6, 33].

После положительных результатов исследования III фазы CHEST-1 у пациентов с неоперабельной или персистирующей/рецидивирующей ХТЭЛГ W. McLaughlin и

соавт. [52] провели исследование IIIb фазы (СТЕРН EAS) раннего доступа пациентов к риоцигуату перед одобрением, а также для оценки безопасности и переносимости риоцигуата в реальной клинической практике. СТЕРН EAS – открытое неконтролируемое исследование раннего доступа к риоцигуату с участием 300 пациентов с ХТЭЛГ, «наивных» или получавших ранее ЛАГ-специфическую терапию (иФДЭ-5, АРЭ, простаноиды). Все пациенты с неадекватным клиническим ответом на предшествующую ЛАГ-специфическую терапию (n=84) проходили как минимум 3-дневный период отмыывания до начала приема риоцигуата. За первичную конечную точку эффективности взяли ФК (ВОЗ) и дистанцию Т6МХ. Авторы пришли к выводу, что риоцигуат одинаково хорошо переносился как «наивными» пациентами с ХТЭЛГ, так и пациентами, ранее получавшими ЛАГ-специфическую терапию. Никаких новых сигналов безопасности не наблюдалось.

Пациенты, завершившие участие в исследовании CHEST-1, могли быть включены в долгосрочное исследование CHEST-2, первичной целью которого стала оценка профиля безопасности и переносимости долгосрочной терапии риоцигуатом. Около 98% (237) пациентов, завершивших исследование CHEST-1, были включены в CHEST-2. Через 1 год от начала терапии в исследовании CHEST-2 были стабильны прирост дистанции Т6МХ и динамика ФК, 97% больных остались в живых, при этом у 87% больных не отмечено признаков клинического ухудшения. В исследовании CHEST-2 общая выживаемость пациентов с ХТЭЛГ составила 93%, тогда как выживаемость без клинического ухудшения – 82% к концу 2-го года. В исследовании CHEST-2 получены данные (которые согласуются с исследованием CHEST-1) о том, что профиль эффективности риоцигуата позволил улучшить переносимость физических нагрузок и функциональный статус организма у пациентов с неоперабельной или рецидивирующей ЛГ. Профиль нежелательных явлений риоцигуата схож с таковым в CHEST-1. В исследовании CHEST-2 большинство пациентов получали максимальную дозировку риоцигуата через 1 год, при этом изменение дозировки наблюдалось нечасто, что свидетельствовало в пользу переносимости препарата при длительном применении [53].

Пожалуй, еще одним заслуживающим внимания исследованием является RIVER, целью которого стала ЭхоКГ-оценка размеров и функции правых отделов сердца во время длительного лечения риоцигуатом. RIVER – это ретроспективный анализ с использованием данных внутрительного количества проспективных рандомизированных двойных слепых многоцентровых параллельных плацебо-контролируемых клинических исследований. В данное исследование вошли пациенты с ЛАГ (45%) и ХТЭЛГ (55%), которые получали риоцигуат (1,0–2,5 мг 3 раза в сутки) на протяжении длительного периода – от 3 до 12 мес в рамках II фазы исследования с риоцигуатом, РКИ III фазы PATENT, PATENT plus, СТЕРН EAS, CHEST. ЭхоКГ выполнялась на 3, 6 и 12-й месяц. А. Магга и соавт. пришли к выводу, что у пациентов, длительно получающих риоцигуат, значительно уменьшился размер правых отделов сердца и улучшилась функция ПЖ при ЛАГ и ХТЭЛГ [54].

В некоторых исследованиях продемонстрирована прямая достоверная корреляционная связь между сатурацией кислорода, измеренной в покое, и дистанцией Т6МХ. Вероятно, главным лимитирующим фактором при нагрузочном тестировании у больных ЛГ является доставка кислорода, которая определяется сердечным выбросом и содержанием кислорода в артериальной крови. Оптимизация системы доставки кислорода достигается стимуляцией вентиляции, однако при гипервентиляции ее эффективность снижается. Сатурация кислорода наряду с Т6МХ, давлением в правом предсердии является независимым

фактором прогноза у пациентов [3]. У больных ХТЭЛГ во время физических нагрузок часто возникает гипоксия. Гипоксия существенно ограничивает физическую активность данных пациентов. Такие специфические вазодилататоры легочного артериального русла, как бозентан и силденафил, в исследованиях показали некоторые улучшения гемодинамики у больных ХТЭЛГ, однако упомянутые препараты не продемонстрировали благоприятный профиль эффективности относительно улучшения переносимости физических нагрузок [55].

Риоцигуат – препарат, который продемонстрировал благоприятный профиль эффективности не только в плане улучшения гемодинамики, но и относительно улучшения переносимости физических нагрузок у пациентов с ХТЭЛГ. По-видимому, риоцигуат способствует улучшению оксигенации крови у больных ХТЭЛГ во время физических нагрузок. Коллегами из Японии проведено исследование, в котором изучались эффекты риоцигуата относительно улучшения насыщения крови кислородом у пациентов с ХТЭЛГ во время физических нагрузок. В исследовании продемонстрировано, что риоцигуат статистически значительно улучшил периферическую кислородную сатурацию во время физической нагрузки у изучаемых пациентов [6, 55].

А. Kambakamba и соавт. провели проспективное исследование по изучению ранних гемодинамических эффектов применения риоцигуата у пациентов с ЛАГ и ХТЭЛГ в условиях реальной клинической практики. Измерение параметров гемодинамики проводилось у пациентов в ходе КПОС после приема риоцигуата в дозировке 1 мг каждые 15 мин (до 90 мин). Пр продемонстрировано, что на фоне приема 1 дозы (1 мг) риоцигуата наблюдались ранние гемодинамические эффекты как у пациентов с ЛАГ, так и ХТЭЛГ, при этом у пациентов с ХТЭЛГ уже через 90 мин наблюдались статистически значимое снижение ЛСС и увеличение СИ [56].

В России риоцигуат одобрен по показаниям ХТЭЛГ – 4-я группа по классификации ВОЗ (неоперабельная ХТЭЛГ, рецидивирующая или рецидивирующая ХТЭЛГ после оперативного лечения), иЛАГ – 1-я группа по классификации ВОЗ; II–III ФК (ВОЗ) в монотерапии либо в комбинации с АРЭ или простаноидами (иЛАГ, наследственная ЛАГ, а также ЛАГ, ассоциированная с болезнями соединительной ткани) [2, 33, 45].

В 2014 г. экспертами Европейского общества кардиологов одобрены рекомендации по лечению острой тромбоэмболии, в которых есть раздел, посвященный проблеме ХТЭЛГ [29]. Риоцигуат рекомендуется для улучшения переносимости физических нагрузок у больных неоперабельной или резидуальной ХТЭЛГ.

Обсуждение

Лечение пациентов с ЛАГ складывается из трех основных этапов: общие мероприятия, начальная лекарственная терапия, комбинированная лекарственная терапия и интервенционные методы при недостижении адекватного ответа на медикаментозную терапию [27]. Современные ЛАГ-специфические препараты для лечения некоторых форм ЛАГ позволяют улучшить функциональное состояние организма, гемодинамические и лабораторные показатели. Примечательно, что их применение ассоциировано с достаточно высокими цифрами выживаемости пациентов, что подтверждает ряд клинических исследований и регистров [42].

Публикация обновленных рекомендаций консенсусной конференции в Кельне стала знаковой для 2018 г. и изменила вектор ЛАГ-специфической терапии, в частности в отношении стартовой комбинированной терапии для «наивных» молодых пациентов и воздержания от таковой для пациентов пожилых с тяжелыми сопутствующими заболеваниями. ЛАГ-специфическая монотерапия больше не

считается оптимальным подходом у пациентов с впервые выявленной ЛАГ [43].

Рекомендации Кельнской конференции (2018 г.) предусматривают также смену препаратов с иФДЭ-5 на стимуляторы рГЦ на индивидуальной основе, что в ряде случаев может являться оптимальным подходом в сравнении с эскалацией терапии [43]. Безопасность и эффективность смены терапии с иФДЭ-5 на риоцигуат продемонстрированы в ряде исследований [30].

Несмотря на сложности определения истинной распространенности ХТЭЛГ, она уже не является редким осложнением острой ТЭЛА [11], и, конечно, за последние годы достигнут значительный успех в диагностике и лечении данной патологии [49].

«Золотой стандарт» лечения ХТЭЛГ – проведение легочной ТЭА, однако при невозможности выполнения оперативного лечения назначение современных и эффективных ЛАГ-специфических лекарственных препаратов позволит решать клинические задачи наилучшим образом [33]. Почти в 1/2 случаев данное вмешательство по разным причинам может быть не выполнено (40–50%) [3, 28, 35]. Весьма обнадеживают данные ЛАГ-специфической терапии, которая может быть хорошим вариантом лечения пациентов с ХТЭЛГ.

Следует отметить, что риоцигуат на сегодняшний день является единственным таблетированным ЛАГ-специфическим препаратом для перорального приема, который зарегистрирован в РФ и имеет прописанные в инструкции показания для терапии больных неоперабельной ХТЭЛГ или персистирующей/рецидивирующей ХТЭЛГ после оперативного лечения [45].

Конфликт интересов. Публикация при поддержке АО «Байер». Компания «Байер» поддерживала техническую редакцию статьи и обеспечивала взаимодействие между авторами настоящей публикации. Финансовая поддержка авторов за процесс/результат написания публикации не осуществлялась.

Conflict of interest. Publication with the support of Bayer Joint Stock Company. Bayer Company supported the technical edition of the article and provided interaction between the authors of this publication. The authors did not provide financial support for the process/result of writing the publication.

Литература/References

1. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019; 53: 1801913. <https://doi.org/10.1183/13993003.01913-2018>
2. Российское медицинское общество по артериальной гипертонии, РМОАГ. Клинические рекомендации «Легочная гипертензия», 2016 г. КР158 (доступно по ссылке: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/136>).
3. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В. Легочная гипертензия. М.: Практика, 2015; с. 17–108, 121–48, 189–227, 563–606. [Chazova I.E., Martyniuk T.V. Pulmonary hypertension. Moscow, 2015; p. 17–108, 121–48, 189–227, 563–606 (in Russian).]
4. Чазова И.Е., Авдеев С.Н., Царева Н.А. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. Терапевтический архив. 2014; 86 (9): 4–23. [Chazova I.E., Avdeev S.N., Tsareva N.A. et al. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu legochnoi gipertonii. Therapeutic Archive. 2014; 86 (9): 4–23 (in Russian).]
5. Мартынюк Т.В. Легочная гипертензия: диагностика и лечение. М., 2018; с. 148. [Martyniuk T.V. Pulmonary hypertension: diagnosis and treatment. Moscow, 2018; p. 148 (in Russian).]
6. Galie N, Humbert M, Vachiery JL et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). *Eur Respir J* 2015; 46 (4): 903–75.
7. Авдеев С.Н. и др. Легочная гипертензия: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019; с. 386–406.

- [Avdeev S.N. et al. Pulmonary hypertension: a guide for physicians. Moscow: GEOTAR-Media, 2019; p. 386–406 (in Russian).]
8. Taran I, Martyniuk T, Chazova I 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: 745–53. <https://doi.org/10.1007/s00408-018-0160-4>.
9. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM et al. Survival in patients with pulmonary hypertension: results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991; 115: 343–9.
10. Чазова И.Е., Архипова О.А., Мартынюк Т.В. Легочная артериальная гипертензия в России: анализ шестилетнего наблюдения по данным Национального регистра. Терапевтический архив. 2019; 91 (1): 25–31. [Chazova I.E., Arkhipova O.A., Martyniuk T.V. Legochnaia arterial'naia gipertenzia v Rossii: analiz shestiletneogo nabludeniia po dannym Natsional'nogo registra. Therapeutic Archive. 2019; 91 (1): 25–31 (in Russian).]
11. Zhang M, Wang N, Zhai Z et al. Incidence and risk factors of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Thorac Dis* 2018; 10 (8): 4751–63. DOI: 10.21037/jtd.2018.07.106
12. Hoeper MM, Mayer E, Simonneau G, Rubin L.J. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2006; 113: 2011–20.
13. Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1997; 336: 111–7.
14. Yu Y, Yang L, Zhang Y et al. Incidence and risk factors of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients with diagnosis of pulmonary embolism for the first time in real world. *Clin Respir J* 2018; 12: 2551–8. <https://doi.org/10.1111/crj.12955>
15. Беленков Ю.Н., Чазова И.Е. Первичная легочная гипертензия. М.: Нолидж, 1999. [Belenkov Ju.N., Chazova I.E. Primary pulmonary hypertension. Moscow: Nolidzh, 1999 (in Russian).]
16. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В. Легочная гипертензия. М.: Нолидж, 2016; с. 141. [Chazova I.E., Martyniuk T.V. Pulmonary hypertension. Moscow, Nolidzh, 2016; p. 141 (in Russian).]
17. Наконечников С.Н., Зыков К.А., Мартынюк Т.В. и др. Профиль провоспалительных маркеров у пациентов с различными формами легочной гипертензии. Системные гипертензии, 2010; 7 (3): 61–7. [Nakonechnikov S.N., Zykov K.A., Martyniuk T.V. et al. The proinflammatory markers pattern of patients with different forms of pulmonary. Systemic Hypertension. 2010; 7 (3): 61–7 (in Russian).]
18. Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2001; 345: 1465–72.
19. Pengo V, Lensing AW, Prins MH et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004; 350: 2257–64.
20. Rich S, Dantzker D, Ayres S et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med* 1987; 107: 216–23.
21. Godfrey A, Cajigas H et al. A 55-Year-Old Woman With Pulmonary Hypertension, Worsening Dyspnea, and Chest Pain CHEST 2014; 145 (3): 642–5.
22. Мартынюк Т.В. Идиопатическая легочная гипертензия: клинко-патофизиологические особенности и возможности патогенетически обоснованной терапии. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2013. [Martyniuk T.V. Idiopaticeskaja legochnaia gipertenzia: kliniko-patofiziologicheskie osobennosti i vozmozhnosti patogeneticheski obosnovannoii terapii. Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Moscow, 2013 (in Russian).]
23. Чазова И.Е., Архипова О.А., Валиева З.С. и др. Легочная гипертензия в России: первые результаты национального регистра. Терапевтический архив. 2014; 86 (9): 56–64. [Chazova I.E., Arkhipova O.A., Valieva Z.S. et al. Pulmonary hypertension in Russia: The first results of the national register. Therapeutic Archive. 2014; 86 (9): 56–64 (in Russian).]
24. Falletta C, Cascio C, Tuzzolino F et al. Accuracy of doppler echocardiography in measuring right heart pressure in patients with pulmonary hypertension. *Eur J Heart Fail* 2010; 9: S33.
25. Мартынюк Т.В., Чазова И.Е. Первые Российские рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. Болезни сердца и сосудов. 2007; 4: 45–51. [Martyniuk T.V., Chazova I.E. Pervye Rossiiskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu legochnoi gipertonii. Bolezni serdtsa i sosudov. 2007; 4: 45–51 (in Russian).]
26. Kim NH, Delcroix M, Jenkins DP et al. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62 (Suppl.): 92–9.
27. Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н., Чазова И.Е. Актуальные вопросы современной комбинированной специфической терапии легочной артериальной гипертензии: за и против. Мед. совет. 2017; 5: 3–10. [Martyniuk T.V., Nakonechnikov S.N., Chazova I.E. Aktual'nye voprosy sovremennoi kombinirovanoi spetsificheskoi terapii legochnoi arterial'noi gipertonii: za i protiv. Med. sovet. 2017; 5: 3–10 (in Russian).]
28. Albania S, Biondia F, Stolfoa D et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): what do we know about it? A comprehensive review of the literature. *J Cardiovasc Med* 2019; 00 (00). DOI: 10.2459/JCM.00000000000000774
29. Konstantinides CV, Torbick A, Giancarlo Agnelli G et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2014; 35: 3033–80.

30. Шмальц А.А., Горбачевский С.В. Биохимический путь оксида азота в терапии легочной артериальной гипертензии и результаты исследования RESPITE. Системные гипертензии. 2018; 15 (2): 72–6. DOI: 10.26442/2075-082X_2018.2.72-76 [Shmalts A.A., Gorbachevskii S.V. Nitrogen oxide biochemical pathway in pulmonary arterial hypertension therapy and REPLACE trial results. Systemic Hypertension. 2018; 15 (2): 72–6. DOI: 10.26442/2075-082X_2018.2.72-76 (in Russian).]
31. Wilkens H, Lang I, Behr J et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): Updated Recommendations of the Cologne Consensus Conference. Int J Cardiol 2011; 154 (Suppl. 1): S54–S60.
32. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2008; 28: 2276–315.
33. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии. Клинические рекомендации. Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. М., 2016. <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/137> [Russian Medical Society for Arterial Hypertension. Clinical guidelines. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Moscow, 2016. <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/137> (in Russian).]
34. Wieteska M et al. Outcome of medically versus surgically treated patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Clin Appl Thromb/Hemost 2016; 22 (1): 92–9.
35. Мартынюк Т.В., Дадачева З.Х., Чазова И.Е. Возможности медикаментозного лечения хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. Специализированный мед. журнал. Атеротромбоз. 2015; 1: 87–98. [Martyniuk T.V., Dadacheva Z.Kh., Chazova I.E. Vozmozhnosti medikamentoznogo lecheniia khronicheskoi tromboembolicheskoi legochnoi gipertenzii. Spetsializirovannyi med. zhurnal. Aterotromboz. 2015; 1: 87–98 (in Russian).]
36. McLaughlin W, Archer SL, Badesch DB et al.; ACCF/AHA.ACCF/AHA 2009 Expert Consensus Document on Pulmonary Hypertension. A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association. Developed in Collaboration With the American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Inc., and the Pulmonary Hypertension Association. Circulation 2009; 119 (16): 2250–94.
37. Ghofrani H-A et al. Riociguat for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. N Engl J Med 2013; 369: 330–40.
38. Rubin LJ et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a long-term extension study (PATENT-2). Eur Respir J 2015; 45: 1211–3.
39. Ghofrani H-A et al. Predictors of long-term outcomes in patients treated with riociguat for pulmonary arterial hypertension: data from the PATENT-2 open-label, randomised, long-term extension trial. Lancet Respir Med 2016; 4: 361–71. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)30019-4](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30019-4)
40. Halank M et al. Riociguat for pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Results from a phase II long-term extension study. Respir Med 2017; 128: 50–6.
41. Liu H 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): 353–66.
42. Платонов Д.Ю., Царева Н.А., Авдеев С.Н. Выживаемость пациентов с легочной артериальной гипертензией на фоне терапии таблетированными ЛАП-специфическими препаратами. Системные гипертензии. 2017; 14 (3): 58–64. [Platonov D.Yu., Tsareva N.A., Avdeev S.N. Survival of patients with pulmonary arterial hypertension during therapy PAH-specific drugs. Systemic Hypertension. 2017; 14 (3): 58–64. DOI: 10.26442/2075-082X_14.3.58-64 (in Russian).]
43. Hoeper MM et al. Targeted therapy of pulmonary arterial hypertension: Updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. Int J Cardiol 2018. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.08.082>
44. Guha M. First-in-class guanylate cyclase stimulator approved for PAH. Nat Biotechnol 2013; 31: 1064.
45. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Адемпас. ЛП-002639 от 05.10.2017 г. (доступно по ссылке: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=%d0%a0%d0%b8%d0%be%d1%86%d0%b8%d0%b3%d1%83%d0%b0%d1%82&f=&TradeNmR=&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0&isND=-1®type=1%2c&pageSize=10&order=RegDate&orderType=desc&pageNum=1>) [Instruktsiia po meditsinskomu primeneniiu lekarstvennogo preparata Adempas. LP-002639 ot 05.10.2017 g. (dostupno po ssylke: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=%d0%a0%d0%b8%d0%be%d1%86%d0%b8%d0%b3%d1%83%d0%b0%d1%82&f=&TradeNmR=&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0&isND=-1®type=1%2c&pageSize=10&order=RegDate&orderType=desc&pageNum=1>) (in Russian).]
46. Olschewski H, Simonneau G, Galie N et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. N Engl J Med 2002; 347 (5): 322–9.
47. Шмальц А.А., Горбачевский С.В. Риоцигуат и sildenafil в лечении легочной гипертензии: сходства и различия. Пульмонология. 2016; 26 (1): 85–91. [Shmalts A.A., Gorbachevskii S.V. Riotsiguat i sildenafil v lechenii legochnoi gipertenzii: skhodstva i razlichia. Pul'monologiya. 2016; 26 (1): 85–91 (in Russian).]
48. Мершин К.В., Мартынюк Т.В. Место медикаментозной терапии в лечении хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. Евразийский кардиол. журнал. 2014; 1: 113–8. [Mershin K.V., Martyniuk T.V. Mesto medikamentoznoi terapii v lechenii khronicheskoi tromboembolicheskoi legochnoi gipertenzii. Evraziiskii kardiolog. zhurnal. 2014; 1: 113–8 (in Russian).]
49. Hoeper MM. Pharmacological therapy for patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Eur Respir Rev 2015; 24: 272–82.
50. Ghofrani HA, Hoeper MM, Halank M et al. Riociguat for chronic Thromboembolic pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension: A phase II study. Eur Respir J 2010; 36: 792–9.
51. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. N Engl J Med 2013; 369: 319–29.
52. McLaughlin W, Jansa P, Jens E et al. Riociguat in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an early access study. BMC Pulmonary Med 2017; 17: 216.
53. Simonneau G, D'Armini AM, Ghofrani H-A et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a long-term extension study (CHEST-2). Eur Respir J 2014; in press. DOI: 10.1183/09031936.00087114
54. Marra AM, Halank M, Benjamin N et al. Right ventricular size and function under riociguat in pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension (the RIVER study). Respir Res 2018; 19: 258. <https://doi.org/10.1186/s12931-018-0957-y>
55. Hatano M et al. Significant Improvement Of Oxygen Saturation Of Peripheral Artery During Exercise In Patients With CTeph Treated With Riociguat. Am J Respir Crit Care Med 2016; 193: A5654. https://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm-conference.2016.193.1_MeetingAbstracts.A5654
56. Kambakamba A et al. Acute hemodynamic effects of riociguat in pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Eur Respir J 2018; 52 (Suppl. 62): PA3049. DOI: 10.1183/13993003.congress-2018.PA3049
57. Thenappan T et al. Survival in pulmonary arterial hypertension: a reappraisal of the NIH risk stratification equation. Eur Respir J 2010; 35: 1079–87.
58. European medicines agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) assessment report. EMA/CHMP/734750/2013. 23 January 2014. Adempas. Procedure No. EMEA/H/C/002737/0000.
59. Reichenberger F, Voswinckel R, Enke B et al. Long-term treatment with sildenafil in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Eur Respir J 2007; 30: 922–7.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Платонов Дмитрий Юрьевич – д-р мед. наук, магистр общественного здоровья (МРН), зав. каф. терапии и кардиологии ФГБОУ ВО ТГМУ, зав. кардиологическим отд-нием ГБУЗ ОКБ, гл. внештатный кардиолог Минздрава Тверской области. E-mail: diplato64@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0635-3571>

Яковлева Ольга Эдуардовна – рук. центра ЛГ, врач-кардиолог ГБУЗ ЧОКД. E-mail: olga-vasil75@mail.ru

Бельдиев Сергей Николаевич – канд. мед. наук, доц. каф. терапии и кардиологии ФДПО, интернатуры и ординатуры, кафедры терапии и кардиологии ФГБОУ ВО ТГМУ, ГБУЗ ОКБ. E-mail: abit@tvgmu.ru

Ильин Николай Васильевич – врач-кардиолог ГАУ РС (Я) РБ №1 – НЦМ, Республиканский кардиологический диспансер. E-mail: sulustan1981@gmail.com

Томская Татьяна Юрьевна – канд. мед. наук, зав. кардиологическим отд-нием, врач-кардиолог ГАУ РС (Я) РБ №1 – НЦМ, Клинический центр, гл. внештатный кардиолог Минздрава Республики Саха (Якутия). E-mail: Toms kayatu@mail.ru

Иванов Кюндюл Иванович – д-р мед. наук, дир. Республиканского кардиологического диспансера ГАУ РС (Я) РБ №1 – НЦМ. E-mail: kardio14@mail.ru

Dmitrii Iu. Platonov – D. Sci. (Med.), Tver State Medical University, Regional Clinical Hospital. E-mail: diplato64@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0635-3571>

Olga E. Iakovleva – cardiologist, Chelyabinsk Regional Cardiological Dispensary. E-mail: olga-vasil75@mail.ru

Sergei N. Bel'diev – Cand. Sci. (Med.), Tver State Medical University, Regional Clinical Hospital. E-mail: abit@tvgmu.ru

Nikolai V. Ilin – cardiologist, Republican Hospital №1 – National Medical Center Cardiological Dispensary. E-mail: sulustan1981@gmail.com

Tatiana Iu. Tomskaia – Cand. Sci. (Med.), Republican Hospital №1 – National Medical Center, Clinical Center. E-mail: Toms kayatu@mail.ru

Kiundiol I. Ivanov – D. Sci. (Med.), Republican Hospital №1 – National Medical Center, Republican Cardiological Dispensary. E-mail: kardio14@mail.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 18.07.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 19.08.2019