

Ляпина И. Н.¹, Валиева З. С.², Мартынюк Т. В.²

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний Минобрнауки РФ, Кемерово, Россия

² Научно-исследовательский институт клинической кардиологии имени А. Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е. И. Чазова» Минздрава РФ, Москва, Россия

ВЫБОР СТРАТЕГИИ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И НЕОПЕРАБЕЛЬНОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ: ПЕРЕКЛЮЧАТЬ ИЛИ ЭСКАЛИРОВАТЬ

В обзоре представлены основные подходы к интенсификации терапии у пациентов с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ) и хронической тромбоэмболической легочной гипертензией (ХТЭЛГ). Представлена позиция отечественных экспертов по стратегии переключения внутри одного класса ЛАГ-специфической терапии. Особое внимание уделено стратегии оптимизации терапии в виде замены ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа стимулятором растворимой гуанилатциклазы (риоцигуат) у пациентов с ЛАГ и неоперабельной/резидуальной ХТЭЛГ, не достигающих целей лечения на фоне приема ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа. Проанализированы и выделены критерии, обосновывающие выбор стратегии специфической терапии в пользу переключения с ингибитора фосфодиэстеразы 5-го типа на риюцигуат.

Ключевые слова	Легочная артериальная гипертензия; хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия; стратегия переключения; риюцигуат; оптимизация терапии; эскалация терапии
Для цитирования	Lyapina I.N., Valieva Z.S., Martynyuk T.V. Specific Therapy Strategy Choice for Patients With Pulmonary Arterial Hypertension and Inoperable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Switch or Escalate. <i>Kardiologiya</i> . 2025;65(1):50–57. [Russian: Ляпина И.Н., Валиева З.С., Мартынюк Т.В. Выбор стратегии специфической терапии у пациентов с легочной артериальной гипертензией и неоперабельной хронической тромбоэмболической легочной гипертензией: переключать или эскалировать. <i>Кардиология</i> . 2025;65(1):50–57].
Автор для переписки	Ляпина Ирина Николаевна. E-mail: zaviirina@mail.ru

Введение

Согласно современным европейским и отечественным рекомендациям, новыми гемодинамическими критериями легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) и хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ) как прекапиллярных форм легочной гипертензии (ЛГ) являются повышение среднего давления в легочной артерии (срДЛА) >20 мм рт. ст., давления заклинивания в легочной артерии (ЛА) <15 мм рт. ст. и легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) >2 ед. Вуда согласно данным катетеризации правых отделов сердца (КПОС) [1, 2].

Современная ЛАГ-специфическая терапия воздействует на три основных сигнальных пути: эндотелиновый путь, путь оксида азота (NO) – растворимой гуанилатциклазы (pГЦ) – циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) и путь простаглицлина [1, 2].

На территории Российской Федерации используются в клинической практике у пациентов с ЛАГ 8 ЛАГ-специфических препаратов: ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа – ИФДЭ-5 (силденафил, тадалафил), антагонисты эндотелиновых рецепторов – АЭР (бозентан, мацитентан, амбризентан), стимулятор pГЦ – риюцигуат и препараты, влияющие на путь простаглицлина (ингаляционный илопрост и пероральный селекспаг) [1].

В патогенезе ХТЭЛГ ведущая роль отводится не только обструкции тромботическими массами ЛА, но также микроваскулопатии в дистальном легочном русле, что схоже с теми процессами, которые происходят у пациентов с ЛАГ. Это и явилось обоснованием для назначения специфических препаратов у пациентов с неоперабельной/резидуальной ХТЭЛГ, которые применяются при лечении ЛАГ.

Согласно евразийским и российским рекомендациям, риюцигуат в свете доказательной базы, связанной с рандомизированным клиническим исследованием (РКИ) CHEST-1/2, является препаратом первого ряда для больных с этими формами ХТЭЛГ. В качестве препаратов второго и третьего ряда указаны ингаляционный илопрост, мацитентан, бозентан, силденафил [1, 3].

С учетом доказательной базы по применению ЛАГ-специфической терапии у больных ЛАГ начало терапии обосновано при прежних критериях ЛАГ (срДЛА >25 мм рт. ст. и выше), подтверждении прекапиллярного компонента (ЛСС 3 ед. Вуда и выше, давление заклинивания в ЛА <15 мм рт. ст. и ниже) согласно данным КПОС. Для пациентов с неоперабельной/резидуальной ХТЭЛГ ЛАГ-специфическая терапия осуществляется так же, как и при ЛАГ на основании вышеуказанных гемодинамических критериев [1, 3].

Центральная иллюстрация. Выбор стратегии специфической терапии у пациентов с легочной артериальной гипертензией и неоперабельной хронической тромбоэмболической легочной гипертензией: переключать или эскалировать

В пользу переключения с ИФДЭ-5 на риоцигуат у пациентов с ЛАГ

- ❖ Сохранение промежуточного риска летального исхода
- ❖ Непереносимость ИФДЭ-5
- ❖ «Феномен ускользания эффекта» при приеме ИФДЭ-5
- ❖ Коморбидность или пожилой возраст
- ❖ Лучшая приверженность лечению (меньше препаратов/препараты неингаляционные)

В пользу эскалации терапии ЛАГ

- ❖ Сохранение промежуточного/высокого риска летального исхода
- ❖ Непереносимость/нежелательные явления на фоне приема риоцигуата с невозможностью адекватной титрации дозы
- ❖ Артериальная гипотония с САД менее 95 мм рт. ст.
- ❖ Курение (действие риоцигуата уменьшается до 60%)

ЛАГ – легочная артериальная гипертензия; ИФДЭ-5 – ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа; САД – систолическое артериальное давление.

Цель

Анализ возможных терапевтических подходов для интенсификации терапии у больных ЛАГ и пациентов с неоперабельной/резидуальной формами ХТЭЛГ с помощью стратегии переключения с одного ЛАГ-специфического препарата на другой.

Варианты схем переключения с одного ЛАГ-специфического препарата на другой для пациентов с ЛАГ

Согласно национальным рекомендациям, стратегию переключения с одного препарата на другой внутри одного класса ЛАГ-специфической терапии или лекарственным препаратом из другого класса ЛАГ-специфической терапии возможно рассмотреть при развитии клинически значимого нежелательного эффекта и невозможности продолжения терапии [класс рекомендаций IIb, C (уровень убедительности рекомендаций (УУР) C, уровень достоверности доказательств (УДД)) 4] [1].

В качестве первого примера перевода пациента с приема одного препарата на другой в рамках одного класса представляется замена препарата внутри класса антагонистов эндотелиновых рецепторов. Из группы АЭР используются для лечения ЛАГ такие препараты, как бозентан, амбризентан, мацитентан. Существуют небольшие проспективные когортные исследования, демонстрирующие безопасность и эффект в виде улучшения функционального статуса пациента при замене терапии бозентаном или амбризентаном на мацитентан. Однако в этих работах не показано влияние данной стратегии оптимизации на улучшение параметров гемодинамики и уров-

ня маркеров напряжения миокарда, как и обратное ремоделирование правых камер сердца [4–6]. В настоящее время отсутствуют многоцентровые РКИ по изучению влияния переключения внутри класса АЭР на клиническое течение ЛАГ, поэтому замена внутри данного класса препаратов целесообразна только при развитии нежелательных реакций на прием данных лекарственных средств или неблагоприятных межлекарственных взаимодействиях [1].

Российскими экспертами сформулированы основные положения и клинические ситуации, при которых возможно рассмотреть замену АЭР внутри группы [7]:

1. Замена бозентана на мацитентан оправдана у лиц с ЛАГ, принимающих бозентан совместно с силденафилом. Это связано с снижением концентрации силденафила в виду его межлекарственного взаимодействия с бозентаном;
2. Прием сопутствующей терапии с возможным риском межлекарственных взаимодействий;
3. Прием гормональных контрацептивов у пациентов с ЛАГ;
4. У пациентов с впервые выявленной ЛАГ в качестве препарата первого выбора из группы антагонистов эндотелиновых рецепторов следует рассматривать мацитентан в связи с доказанным его эффектом на снижение риска, частоту госпитализаций и событий, связанных с прогрессированием ЛАГ и смертности;
5. У пациентов с наличием патологии печени, или функциональными нарушениями печени ранее на фоне приема бозентана или в настоящий момент, или невозможностью динамического контроля анализа кро-

ви с целью оценки уровня ферментов печени на фоне терапии бозентаном.

При этом согласно Консенсусу европейских и американских экспертов по ЛГ 2024 г. [8] не получено единого мнения о целесообразности перехода с одного препарата – представителя группы АЭР на другой препарат того же класса у пациентов с промежуточно низким риском только по соображениям безопасности.

Возможные стратегии переключения в сигнальном пути простациклина

В Российской Федерации возможности воздействия на путь простациклина представлены единственным аналогом простациклина – ингаляционным илопростом и пероральным агонистом IP-рецепторов – селексипагом.

Илопрост рекомендован для лечения больных с среднетяжелой и тяжелой формами ЛАГ и неоперабельных пациентов с ХТЭЛГ. Терапия илопростом у пациентов с ЛАГ и ХТЭЛГ III–IV функционального класса (ФК) по классификации NYHA сопровождалась не только улучшением клинической картины и функционального статуса, но также гемодинамических параметров (уменьшение ЛСС) [9]. Применение илопроста рекомендовано преимущественно в рамках комбинированной ЛАГ-специфической терапии. Основным ограничением использования ингаляционного илопроста является частота ингаляций до 9 раз в день с продолжительностью ингаляций за сутки 90 мин суммарно, что может снижать приверженность пациентов к лечению. Стоит отметить, что у пациентов на фоне ингаляции может возникать сухой кашель в связи с повышением реактивности верхних дыхательных путей, особенно при наличии синдрома бронхообструкции. Дезагрегантный эффект при назначении илопроста важно учитывать в случае повышенного риска кровотечений у больного.

В Евразийских рекомендациях по ЛГ 2023 г. на основании мнения экспертов впервые предложено применять два варианта тактики переключения препаратов, воздействующих на простациклиновый путь. Первый: у пациентов с ЛАГ при сохраняющемся высоком риске летального исхода на фоне трехкомпонентной терапии, включающей силденафил или риоцигуат, АЭР и селексипаг, целесообразно рассмотреть возможность замены селексипага ингаляционным илопростом (класс рекомендаций Па, С). Второй: у пациентов с ЛАГ, достигающих низкого риска летального исхода на фоне комбинированной терапии, включающей ингаляционный илопрост, возможно рассмотреть переключение на селексипаг в условиях экспертного центра (класс рекомендаций Pb, C) [10]. Этот вариант касается в основном пациентов, испытывающих выраженные нежелательные явления на фоне ингаляций илопроста.

Переключение внутри класса ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа

Еще одним вариантом является замена внутри класса ИФДЭ-5: силденафила на тадалафил. Этот подход характеризуется меньшей выраженностью побочных эффектов, одновременно улучшая удовлетворенность лечением, соблюдение режима лечения (ввиду уменьшения числа принимаемых таблеток в сутки с 3–12 до 2) и снижая потенциальное лекарственное взаимодействие (например, снижение концентрации силденафила в плазме при одновременном применении с бозентаном) [11]. Согласно национальным рекомендациям замена силденафила тадалафилом может быть рассмотрена при выраженных побочных эффектах при приеме силденафила у пациента с ЛАГ [1].

Однако к настоящему времени отсутствуют исследования, напрямую сравнивающие эффективность и безопасность терапии силденафилом и тадалафилом, поэтому внутриклассовое переключение между ИФДЭ-5 не следует рекомендовать с целью достижения именно клинического улучшения [8].

Однако наиболее изученной среди всех возможных стратегий переключения, имеющей обширную доказательную базу, является переход с терапии ИФДЭ-5 на стимулятор растворимой гуанилатциклазы (риоцигуат).

Замена ИФДЭ-5 на риоцигуат как ключевой подход стратегии переключения

У пациентов с ЛАГ дисфункция эндотелия выражается в снижении продукции NO. Дефицит эндогенного NO у пациентов с ЛАГ можно связать со снижением экспрессии NO-синтазы на фоне повышенной концентрации в легких самого весомого ее ингибитора – асимметричного диметиларгинина [12].

NO регулирует дилатацию легочных сосудов, активируя рГЦ в гладких мышечных клетках артерий и артериол, повышая уровень цГМФ. При ЛАГ и ХТЭЛГ обнаруживается недостаток цГМФ в легочных сосудах за счет снижения активации рГЦ – фермента, которой катализирует синтез вторичного мессенджера NO – цГМФ. Основными биологическими эффектами цГМФ являются вазорелаксация и ингибирование фиброза, а также пролиферативных процессов в гладкомышечной стенке, апоптоза, процесса воспаления и агрегации тромбоцитов [12, 13].

Существует два класса препаратов, воздействующих на один биохимический путь NO–рГЦ–цГМФ: препараты группы ИФДЭ-5 (силденафил и тадалафил) и стимуляторы рГЦ (риоцигуат).

ИФДЭ-5 увеличивают содержание цГМФ в легочных сосудах, но ввиду наличия в легких других изоферментов ФДЭ, в отношении которых активность ИФДЭ-5 невелика или отсутствует, возможна сниженная концентрация

цГМФ, что обуславливает в 60% случаев недостижение желаемого ответа на терапию ИФДЭ-5 [14].

В клинической практике у пациентов с ЛАГ, несмотря на терапию ИФДЭ-5, нередко цели лечения не достигаются или отмечается феномен «ускользания» эффекта, что требует усиления ЛАГ-специфической терапии. Это связано с особенностями механизма действия, которые обуславливают некоторые преимущества прямого стимулятора рГЦ (риоцигуата) над ИФДЭ-5 [13]: терапевтическое действие ИФДЭ-5 зависит от исходной концентрации NO, которая снижена у пациентов с ЛАГ. В противоположность ИФДЭ-5, риоцигуат за счет NO-независимого механизма действия может сохранять профиль эффективности даже при заметно сниженной продукции NO; ИФДЭ-5 влияют на предотвращение деградации цГМФ, но при наличии заболеваний, когда уровень цГМФ низкий, как при ЛАГ, эффективность ИФДЭ-5 заметно ограничена [12–14]. Более того, в условиях блокады фосфодиэстеразы 5-го типа с помощью ИФДЭ-5 сохраняется активность фосфодиэстераз других типов, способствующих деградации цГМФ; в экспериментальных работах по изучению ЛАГ выявлено, что рГЦ активируется в артериях малого калибра как компенсаторный механизм, повышая возможность усиления терапевтических действий стимуляторов рГЦ.

Убедительные доказательства благоприятного профиля эффективности и переносимости риоцигуата у пациентов с ЛАГ получены в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании III фазы PATENT-1 (Pulmonary Arterial Hypertension Soluble Guanylate Cyclase-Stimulator Trial 1). В исследовании PATENT-1 лечение риоцигуатом значительно улучшало функциональный статус пациентов, как и ряд вторичных конечных точек, включая гемодинамические показатели, а также время до клинического ухудшения [15].* Долгосрочное открытое расширенное исследование PATENT-2 продемонстрировало устойчивые преимущества лечения риоцигуатом в течение 2 лет со средним увеличением на 47 м расстояния, проходимого в тесте с 6-минутной ходьбой (Т6МХ), по сравнению с исходным уровнем. Двухлетняя выживаемость составила 93%, выживаемость без клинического ухудшения – 79% [16, 17].

В международном многоцентровом открытом неслепом исследовании IIIb фазы RESPITE изучали эффективность и безопасность перехода с силденафила или тадалафила на риоцигуат у 61 пациента с ЛАГ, у которых не удалось достичь целей лечения на фоне терапии ИФДЭ-5. Из этих пациентов 50 (82%) одновременно получали терапию АЭР. На 24-й неделе после замены силденафила/тадалафила на риоцигуат у 52% пациентов отмечалось снижение ФК по классификации ВОЗ с III до II (2% ФК I). Наблюдалось статистически значимое уве-

личение расстояния, проходимого в Т6МХ, на 31 ± 63 м, снижение ЛСС на 103 ± 296 дин·с·см⁻⁵, увеличение сердечного индекса на $+0,3 \pm 0,5$ л/мин/м² и снижение уровня N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) на 347 ± 1235 пг/мл [18].* Кроме того, переход с терапии ИФДЭ-5 на риоцигуат показал благоприятный профиль безопасности.

Данное исследование было одним из первых доказательств возможности успешного перехода с ИФДЭ-5 на риоцигуат у пациентов с ЛАГ, имеющих неадекватный ответ на терапию ИФДЭ-5. Стратегия переключения с ИФДЭ-5 на риоцигуат у пациентов с ЛАГ поддерживается как национальными, так и зарубежными рекомендациями, а также в обновленном консенсусе зарубежных экспертов 2024 г. для пациентов с ЛАГ промежуточного риска, имеющих недостаточный ответ/неадекватную реакцию на лечение ИФДЭ-5 [8].

В проспективном пилотном исследовании отечественных ученых И. Н. Таран и соавт. [13] дополнительно изучался эффект оптимизации терапии пациентов с ЛАГ в виде замены силденафила на риоцигуат у пациентов с ЛАГ II–III ФК по классификации Всемирной организация здравоохранения (ВОЗ) с позиции динамики структурно-функциональных особенностей сердца. Продemonстрировано, что терапия риоцигуатом через 6 месяцев лечения может привести к значительному улучшению систолической функции правого желудочка и улучшению сердечно-сосудистого сопряжения правого желудочка – ЛА за счет уменьшения эффективной жесткости стенки ЛА у пациентов с ИЛАГ как в группе ранее не получавших лечение, так и в группе пациентов, перешедших с терапии силденафилом на риоцигуат [19].*

Еще одно рандомизированное исследование REPLACE, посвященное изучению эффекта перехода с терапии ИФДЭ-5 на риоцигуат вместо продолжения длительной терапии ИФДЭ-5 (в сочетании с АЭР и без такового) у пациентов с ЛАГ промежуточного риска, продемонстрировало значительно меньшее число случаев клинического ухудшения в группе перехода на риоцигуат по сравнению с таковым у пациентов, продолжающих прием ИФДЭ-5 (отношение шансов – ОШ 0,10; 95% доверительный интервал – ДИ 0,01–0,73; $p=0,0047$) через 24 нед лечения.* Клиническое улучшение в отсутствие клинического ухудшения через 24 нед лечения наблюдалось у 41% пациентов группы, перешедшей на терапию риоцигуатом, по сравнению с 20% пациентами из группы, продолжавшей лечение ИФДЭ-5 (ОШ 2,78; 95% ДИ 1,53–5,06; $p=0,0007$) [20]. У пациентов, принимавших исходно силденафил и перешедших на риоцигуат, наблюдалась тенденция к достижению первичной конечной точки чаще, чем у пациентов, перешедших с тадалафила. Причем у этих пациентов с большей

вероятностью наблюдались клиническое ухудшение или смерть при предшествующей терапии тадалафилом, чем у пациентов, принимавших силденафил до перехода на риоцигуат [20].

Важно отметить, что результаты исследования REPLACE применимы только к пациентам с ЛАГ промежуточного риска и не должны экстраполироваться на другие подгруппы, особенно для ЛАГ высокого риска.

Клинический опыт отечественных ученых в оценке длительного эффекта терапии риоцигуатом у пациентов с ЛГ (n=39) и у пациентов, ранее принимающих силденафил и не достигших целей лечения на фоне терапии (n=16), продемонстрирован в проспективном исследовании С. А. Мусашайховой и соавт. [21]. В подгруппе переключения (n=16) замена на риоцигуат проводилась с монотерапии силденафилом (n=13), и у 3 пациентов на фоне двухкомпонентной терапии: силденафилом и бозентаном (n=2) и силденафилом в сочетании с илопростом (n=1). На фоне приема риоцигуата в течение 3 лет отмечалась стойкая положительная динамика функционального и гемодинамического статуса, ремоделирования правых отделов сердца как у ранее нелеченых пациентов, так и у пациентов из группы перехода с силденафила на риоцигуат.*

Согласно Консенсусу европейских и американских экспертов по ЛГ 2024 г. [8], было выражено согласие, что переход с терапии силденафилом на риоцигуат рекомендуется из-за его преимуществ и клинических конечных результатов. Единого мнения о том, что переход с тадалафила на риоцигуат является менее эффективным, чем переход с силденафила, получено не было. Таким образом, в клинической практике следует рассмотреть вопрос о начале лечения риоцигуатом независимо от типа ИФДЭ-5, назначенного исходно.

Основным критерием при выборе тактики оптимизации лечения является наличие промежуточного риска летального исхода у пациентов с ЛАГ, получающих более 3 мес двухкомпонентную терапию, одним из составляющих которой является ИФДЭ-5, что подчеркнуто как в национальных рекомендациях, так и в Консенсусе зарубежных экспертов по ЛГ 2024 г. [1, 8, 10].

За последние два десятилетия кардинально изменился «портрет» пациентов с ЛАГ, отражаясь в верификации диагноза у лиц более старшей возрастной группы с обширной сочетанной патологией, включающей не только компоненты метаболического синдрома, но и сопутствующие сердечно-легочные заболевания [22, 23]. В 2024 г. опубликованы объединенные результаты исследований TRITON и REPAIR, демонстрирующие сопоставимость по эффекту и безопасности начальной двухкомпонентной ЛАГ-специфической терапии мацитентаном и тадалафилом у пациентов с ЛАГ и наличием до двух кардиологических заболеваний по сравнению с пациентами с ЛАГ

без сопутствующей кардиологической патологии [24]. Однако пациенты пожилого возраста с 3 и более сердечно-легочными заболеваниями не включались в РКИ, поэтому эффективность и безопасность последовательной комбинированной терапии у данных пациентов изучены недостаточно, что требует дальнейшего изучения вопроса о лечении пациентов с сочетанными заболеваниями. Согласно мнению авторов этого обзора, а также недавно опубликованной работе [25], оптимизация терапии в виде замены ИФДЭ-5 на риоцигуат может являться подходом с более благоприятным профилем безопасности вне зависимости от риска у пациентов с ЛАГ пожилого возраста и/или с 2 и более сердечно-легочными патологиями, чем добавление дополнительного препарата ЛАГ-специфической терапии, способного также скомпрометировать посткапиллярный компонент и увеличить риск развития отека легких.*

Важно отметить, что оптимизация терапии ЛАГ в виде перехода с препарата группы ИФДЭ-5 на риоцигуат позволяет иметь «запасные шаги» для последующей интенсификации терапии в виде ее эскалации, позволяющего влиять на потенциально новый путь патогенетического звена ЛАГ в случае недостижения целей лечения.

На Центральной иллюстрации суммированы основные факторы, позволяющие осуществить выбор в пользу оптимизации терапии (переключения с ИФДЭ-5 на риоцигуат) или в пользу пути эскалации терапии у пациентов с ЛАГ.

Стратегия переключения с ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа на риоцигуат у пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ

Стратегия комбинированной специфической терапии широко используется у пациентов с ЛАГ, однако у пациентов с ХТЭЛГ такая стратегия не регламентирована. Нет данных РКИ относительно эффективности и безопасности начальных схем комбинированной терапии по сравнению со стандартной монотерапией у пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ, не получавших лечение. Только в исследованиях с мацитентаном и трепростинилом была отработана стратегия последовательной комбинированной терапии [26, 27]. В связи с этим крайне важна возможность замены терапии ИФДЭ-5 на риоцигуат для пациентов не только с ЛАГ, но и с ХТЭЛГ при неоперабельных или резидуальных/персистирующих формах [2, 3].

В рамках ретроспективного многоцентрового исследования CAPTURE оценивалось то, как врачи осуществляют перевод пациентов с ЛАГ (n=40) или неоперабельной/резидуальной ХТЭЛГ (n=82) на риоцигуат с другой медикаментозной терапии в клинической практике; 80% пациентов в исследовании перешли с ИФДЭ-5 на риоцигуат, и наиболее распространенной причиной перехода

было отсутствие эффективности. Уже к 8-й неделе лечения в клинической практике была достигнута максимальная доза препарата у 77% пациентов, как и в клинических исследованиях PATENT и CHEST. Смена неэффективной предшествующей терапии на риоцигуат обеспечила благоприятный профиль безопасности [28].

Гипотеза о целесообразности и клинической возможности перевода пациентов с ИФДЭ-5 на риоцигуат была подтверждена в основном у пациентов с ЛАГ. Положительные результаты, свидетельствующие в пользу данной терапевтической опции, продемонстрированы в упомянутых исследованиях RESPITE [18] и REPLACE [20]. Однако данные о применении стратегии переключения у пациентов с ХТЭЛГ ограничены.

В небольшом исследовании R. Davey и соавт. [29] на смешанной когорте пациентов с ЛАГ и резидуальной ХТЭЛГ после легочной тромбэндартерэктомии замена ИФДЭ-5 на риоцигуат сопровождалась увеличением сердечного индекса ($2,6$ и $3,1$ л/мин/м² соответственно; $p=0,026$), снижением АСС (649 и 524 дин·с·см⁻⁵; $p=0,037$), а также снижением ФК по ВОЗ со среднего $2,8 \pm 0,1$ до $2,5 \pm 0,2$ ($p=0,018$). Стратегия переключения хорошо переносилась пациентами и имела благоприятный профиль безопасности.

S. Darocha и соавт. [30] в 2018 г. проанализировали данные 28 пациентов с ХТЭЛГ (средний возраст 65 ± 15 лет). Исходно все пациенты получали силденафил в дозе 25 мг 3 раза в сутки в течение 16,5 [8,0; 33,6] мес. После перехода на риоцигуат и завершения фазы титрования 20 пациентов получили дозу 2,5 мг 3 раза в сутки, а 8 пациентов – дозу 2,0 мг 3 раза в сутки. Медиана времени наблюдения от начала приема риоцигуата до момента окончания наблюдения составила 5,8 [3,6; 7,9] мес. Отмечалась клинически значимая положительная динамика основных гемодинамических показателей на фоне замены силденафила на риоцигуат: снижение АСС на 25%, среднего давления в правом предсердии на 15% при увеличении сердечного выброса на 11%. Кроме того, удалось достигнуть улучшения функционального статуса: доля пациентов с III и IV ФК по классификации ВОЗ сократилась с 71,4 до 57,1% ($p=0,02$) [30].

После перехода с силденафила на риоцигуат наиболее частыми нежелательными явлениями (НЯ) были впервые возникшая симптомная гипотензия (25%), головная боль (14%) и дисфагия (14%). Случаев кровохарканья и легочного кровотечения не наблюдалось, но было два случая внутричерепного кровотечения (субдуральная гематома). В период титрации риоцигуата дозы ряда гипотензивных препаратов пришлось уменьшить или отменить у 17 пациентов. Однако ни одно из вышеперечисленных НЯ не потребовало прекращения приема риоцигуата и повторного назначения силденафила.

Опыт стратегии переключения также был применен в работе авторов из ФГБУ «НМИЦК им. академика Е. И. Чазова» МЗ РФ [21]. Из 82 пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ у 37 реализована стратегия переключения после 24-часовой отмены силденафила. Через 36 мес в группе ХТЭЛГ 94,8% пациентов получали риоцигуат в дозе 7,5 мг/сут. В подгруппе переключения статистически значимая динамика расстояния, пройденного в Т6МХ, отмечена к 1-му году наблюдения с достижением 136,6 м через 36 мес. За время лечения не наблюдалось серьезных НЯ, они не требовали прекращения лечения и не препятствовали титрации препарата [21].

В последние годы лечение ХТЭЛГ часто включает мультимодальный подход. Для терапии неоперабельных форм ХТЭЛГ, а также резидуальной/персистирующей ХТЭЛГ после легочной тромбэндартерэктомии (ЛТЭЭ) активно используется баллонная ангиопластика (БАП) ЛА. При признавая потенциал дополнительных методов борьбы с механической обструкцией при ХТЭЛГ, комбинированные операции ЛТЭЭ и БАП ЛА выполняли у отдельных пациентов с гемодинамикой высокого риска с односторонним операбельным и контралатеральным неоперабельным заболеванием [31].

В исследовании RACE неоперабельные пациенты с ХТЭЛГ были рандомизированы в группы БАП ЛА в качестве первой линии лечения и риоцигуата с возможностью перехода, если не были достигнуты предопределенные цели к 26-й неделе [32]. У пациентов, которым проводилась БАП ЛА первым этапом, достигнуто значительное снижение АСС по сравнению с теми, кому изначально назначался только риоцигуат, но у первых наблюдалась более высокая частота побочных эффектов, связанных с БАП ЛА. Однако частота побочных эффектов, связанных с БАП, значительно уменьшалась, если эндоваскулярному лечению предшествовало 6-месячное лечение риоцигуатом. Это исследование подчеркивает аддитивные и дополнительные преимущества мультимодальной терапии при ХТЭЛГ и концепцию персонализированного подхода, такого как предварительное лечение риоцигуатом у пациентов с высокой ЛГ до БАП ЛА.

Заключение

Для пациентов с легочной артериальной гипертензией выбор в пользу эталонной стратегии оптимизации терапии с переключением с ингибитора фосфодиэстеразы 5-го типа на риоцигуат или в пользу эскалации терапии с добавлением еще одного специфического препарата диктуется такими факторами, как переносимость терапии, статус курения и коморбидный статус пациента, межлекарственные взаимодействия, фармакоэкономическая составляющая и возможности лекарственного обеспечения, а также приверженность пациента к лече-

нию и выбор самого пациента. Основным залогом успеха специфической терапии для пациента с легочной артериальной гипертензией является персонализированный подход к выбору тактики лечения и его объема, а также своевременная динамическая оценка эффективности терапии и исключение признаков прогрессирования заболевания, как и недостижения целей лечения.

Для пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией из специфической терапии наибольшей доказательной базой, демонстрирующей эффективность и безопасность, обладает риоцигуат. И использование ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа не по назначению (off-label) у пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией определенно подразумевает необходимость замены препаратов данного класса на риоцигуат. У пациентов в состоянии тяжелой категории с неоперабельной хронической тромбоэмболической легочной гипертензией также может быть рассмотрено добавление илоprostа. Однако современная концепция лечения легочной артериальной гипертензии – это комбинированная терапия. Однако неясно, является ли она предпочтительнее монотерапии риоци-

гуатом при неоперабельной хронической тромбоэмболической легочной гипертензии перед проведением баллонной ангиопластики легочных артерий. Есть надежда, что исследование IMPACT-СТЕРН [33], цель которого – анализ стартовой двухкомпонентной пероральной комбинированной терапии (риоцигуатом и мацитентаном) по сравнению со стандартной первичной пероральной монотерапией риоцигуатом перед баллонной ангиопластикой легочных артерий у пациентов с неоперабельной хронической тромбоэмболической легочной гипертензией, предоставит дополнительную информацию.

Финансирование

Статья подготовлена при поддержке АО «БАЙЕР».

Конфликт интересов

Статья подготовлена при поддержке АО «БАЙЕР».

Номер одобрения материала:

COM-ADE-RUS-01.2025-34-1

Статья поступила 20.11.2024

* – В соответствии с общей характеристикой лекарственного препарата (13.07.2023) Адемпас® показан для лечения взрослых пациентов с ЛАГ (идиопатической, наследственной или ЛАГ, ассоциированной с заболеваниями соединительной ткани) II–III ФК по ВОЗ; неоперабельной ХТЭЛГ, персистирующей или рецидивирующей ХТЭЛГ после оперативного лечения, для улучшения переносимости физической нагрузки.

† – В соответствии с общей характеристикой лекарственного препарата (13.07.2023) Адемпас® противопоказан при легочной гипертензии, ассоциированной с идиопатическими интерстициальными пневмониями.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Avdeev S.N., Barbarash O.L., Valieva Z.S., Volkov A.V., Veselova T.N., Galyavich A.S. et al. 2024 Clinical practice guidelines for Pulmonary hypertension, including chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Russian Journal of Cardiology. 2024;29(11):6161 [Russian: Авдеев С. Н., Барбараш О. Л., Валиева З. С., Волков А. В., Веселова Т. Н., Галявич А. С. и др. Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал. 2024;29(11):6161]. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6161.
2. Humbert M., Kovacs G., Hoeper M.M., Badagliacca R., Berger R.M.F., Brida M. et al. ESC/ERS Scientific Document Group. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Heart J. 2022;43(38):3618–3731. doi: 10.1093/eurheartj/ehac237.
3. Chazova I.E., Martynyuk T.V., Valieva Z.S., Azizov V.A., Akchurin R.S., Ansheles A.A. et al. Eurasian association of cardiology (EAC) guidelines for the diagnosis and treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (2020). Eurasian Heart Journal. 2021;(1):6–43 [Russian: Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Валиева З.С., Азизов В.А., Акчурин Р.С., Аншелес А.А. и др. Евразийские рекомендации по диагностике и лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (2020). Евразийский кардиологический журнал. 2021;(1):6–43]. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2021-1-6-43>
4. Li J., Yang Z.Y., Wang S., Yuan P., Zhao Q.H., Gong S.G. et al. Efficacy and safety of switching from bosentan or ambrisentan to macitentan in pulmonary arterial hypertension: A systematic review and meta-analysis. Front Cardiovasc Med. 2022; 9:977110. doi: 10.3389/fcvm.2022.977110.
5. Safdar Z., Thakur A., Frost A. Tolerability of switch to Macitentan from Bosentan in pulmonary arterial hypertension, South. Med J. 2017; 110(3): 223–228. <https://doi.org/10.14423/smj.0000000000000607>.
6. Wu S., Hoang H.B., Yang J.Z., Papamtheakis D.G., Poch D.S., Alo-taibi M. et al. Drug-Drug Interactions in the Management of Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. Chest. 2022;162(6):1360–1372. doi: 10.1016/j.chest.2022.06.042.
7. Martynyuk T.V., Nakonechnikov S.N., Chazova I.Y. New horizons for the use of the second generation of endothelin receptor antagonist macitentan in patients with pulmonary hypertension. Ter Arkh. 2018;90(4):72–80. [Russian: Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н., Чазова И.Е. Новые горизонты применения антагониста рецепторов эндотелина второго поколения мацитентана у пациентов с легочной гипертензией. Терапевтический архив. 2018;90(4):72–80]. doi: 10.26442/terarkh201890472-80.
8. Manzi G., Benza R.L., Argiento P., Casu G., Corda M., Correale M. et al. Gaps in evidence in the treatment of prevalent patients with pulmonary arterial hypertension at intermediate risk: An expert consensus. Vasc Pharmacol. 2024;157:107432. doi: 10.1016/j.vph.2024.107432.
9. Olschewski H., Simonneau G., Galie N., Higenbottam T., Naeije R., Rubin L.J. et al. Aerosolized Iloprost Randomized Study Group. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. N Engl J Med. 2002;347(5):322–9. doi: 10.1056/NEJMoa020204.
10. Chazova I.E., Martynyuk T.V., Shmalts A.A., Gramovich V.V., Danilov N.M., Veselova T.N. et al. Eurasian guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension (2023). Eurasian Heart Journal. 2024;(1):6–85 [Russian: Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Шмальц А.А., Грамович В.В., Данилов Н.М., Веселова Т.Н. и др. Евразийские рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии (2023). Евразийский кардиологический журнал. 2024;(1):6–85]. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2024-1-6-85>
11. Lichtblau M., Harzheim D., Ehlen N., Marra A., Pinado F.P., Grünig E. et al. Safety and long-term efficacy of transition from sildenafil to

- tadalafil due to side effects in patients with pulmonary arterial hypertension. *Lung*. 2015;193(1):105-12. doi: 10.1007/s00408-014-9657-7.
12. Martynyuk T.V., Shmalts A.A., Gorbachevsky S.V., Chazova I.E. Optimization of specific therapy for pulmonary hypertension: the possibilities of riociguat. *Ter Arkh*. 2021;93(9):1117-1124. [Russian: Мартынюк Т.В., Шмальц А.А., Горбачевский С.В., Чазова И.Е. Оптимизация специфической терапии легочной гипертензии: возможности риоцигуата. *Терапевтический архив*. 2021;93(9):1117-1124]. doi: 10.26442/00403660.2021.09.201014.
13. Taran I.N., Martynyuk T.V., Nakonechnikov S.N., Chazova I.E. Innovation in the medical treatment of patients with pulmonary arterial hypertension and inoperable, persistent/recurrent chronic thromboembolic pulmonary hypertension: soluble guanylate cyclase stimulator – riociguat. *Complex issues of cardiovascular diseases*. 2016;(4):87-95. [Russian: Таран И.Н., Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н., Чазова И.Е. Инновация в медикаментозном лечении пациентов с легочной артериальной гипертензией и неоперабельной, персистирующей/резидуальной формами хронической тромбоэмболической легочной гипертензии: стимулятор растворимой гуанилатциклазы – риоцигуат. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2016;(4):87-95]. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2016-4-87-95>.
14. Stasch JP, Pacher P, Evgenov OV. Soluble guanylate cyclase as an emerging therapeutic target in cardiopulmonary disease. *Circulation*. 2011 May 24;123(20):2263-73. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.981738.
15. Ghofrani HA, Galie N, Grimminger F, Grünig E, Humbert M, Jing ZC et al. PATENT-1 Study Group. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369(4):330-40. doi: 10.1056/NEJMoa1209655.
16. Rubin LJ, Galie N, Grimminger F, Grünig E, Humbert M, Jing ZC et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a long-term extension study (PATENT-2). *Eur Respir J*. 2015 May;45(5):1303-13. doi: 10.1183/09031936.00090614
17. Ghofrani HA, Grimminger F, Grünig E, Huang Y, Jansa P, Jing ZC 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 May;4(5):361-71. doi: 10.1016/S2213-2600(16)30019-4.
18. Hoeper MM, Simonneau G, Corris PA, Ghofrani HA, Klinger JR, Langleben D et al. RESPITE: switching to riociguat in pulmonary arterial hypertension patients with inadequate response to phosphodiesterase-5 inhibitors. *Eur Respir J*. 2017; 50: 1602425 [https://doi.org/10.1183/13993003.02425-2016]
19. Taran IN, Belevskaya AA, Saidova MA, Martynyuk TV, Chazova IE. 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):745-753. doi: 10.1007/s00408-018-0160-4.
20. Hoeper MM, Al-Hiti H, Benza RL, Chang SA, Corris PA, Gibbs JSR et al. REPLACE investigators. Switching to riociguat versus maintenance therapy with phosphodiesterase-5 inhibitors in patients with pulmonary arterial hypertension (REPLACE): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2021 Jun;9(6):573-584. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30532-4.
21. Musashaykhova S.A., Valieva Z.S., Martynyuk T.V. Results of long-term riociguat therapy, including a switching strategy from sildenafil, in patients with pulmonary hypertension of various genesis. *Eurasian heart journal*. 2023;(4):42-55. [Russian: Мусашайхова С.А., Валиева З.С., Мартынюк Т.В. Результаты длительной терапии риоцигуатом, включая стратегию переключения с sildenafil, у пациентов с легочной гипертензией различного генеза. *Евразийский кардиологический журнал*. 2023;(4):42-55]. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-4-42-55>
22. Taran I.N., Belevskaya A.A., Valieva Z.S., Saidova M.A., Martynyuk T.V. "Portrait" of patients with idiopathic pulmonary hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension depending on comorbid status: current and prognosis features. *Pulmonologiya*. 2020;30(4):427-436 [Russian: Таран И.Н., Белевская А.А., Валиева З.С., Саидова М.А., Мартынюк Т.В. «Портрет» пациентов с идиопатической легочной гипертензией и хронической тромбоэмболической легочной гипертензией в зависимости от коморбидного статуса: особенности течения заболевания и прогноз. *Пульмонология*. 2020;30(4):427-436]. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-4-427-436>
23. Shariya A.M., Martynyuk T.V. Changing "portrait" of patients with newly diagnosed idiopathic pulmonary hypertension over the past two decades. *Eurasian heart journal*. 2024;(3):42-49. [Russian: Шария А.М., Мартынюк Т.В. Изменение «портрета» пациентов с впервые установленной идиопатической легочной гипертензией за последние два десятилетия. *Евразийский кардиологический журнал*. 2024;(3):42-49.] <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2024-3-42-49>
24. McLaughlin VV, Sitbon O, Chin KM, Galie N, Hoeper MM, Kiely DG et al. Initial combination therapy with macitentan and tadalafil in patients with pulmonary arterial hypertension, with and without cardiac comorbidities. *Eur J Heart Fail*. 2024; 26(11):2379-2391. doi: 10.1002/ehf.3319.
25. Rosenkranz S, Ghofrani HA, Hoeper MM, Langleben D, Hegab S, Rahner C et al. Safety and efficacy of riociguat in patients with pulmonary arterial hypertension and cardiometabolic comorbidities: Data from interventional clinical trials. *J Heart Lung Transplant*. 2024. 1053-2498(24)01807-2. doi: 10.1016/j.healun.2024.08.018.
26. Ghofrani HA, Simonneau G, D'Armini AM, Fedullo P, Howard LS, Jais X et al. MERIT study investigators. Macitentan for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (MERIT-1): results from the multicentre, phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Respir Med*. 2024 Apr;12(4):e21-e30. doi: 10.1016/S2213-2600(24)00027-4.
27. Sadushi-Kolici R, Jansa P, Kopec G, Torbicki A. Subcutaneous treprostinil for the treatment of severe non-operable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTREPH): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2019;7(3):239-248. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30367-9.
28. Gall H, Vachiéry JL, Tanabe N, Halank M, Orozco-Levi M, Mielniczuk L et al. Real-World Switching to Riociguat: Management and Practicalities in Patients with PAH and CTEPH. *Lung*. 2018;196(3):305-312. doi: 10.1007/s00408-018-0100-3.
29. Davey R., Benza R.L., Murali S., Raina A. Phosphodiesterase type 5 inhibitor to riociguat transition is associated with hemodynamic and symptomatic improvement in pulmonary hypertension. *Pulm. Circ*. 2017; 7(2):539-542. DOI: 10.1177/2045893217708566
30. Darocha S, Banaszkiwicz M, Pietrasik A, Piłka M, Florczyk M, Wieteska M. et al. Sequential treatment with sildenafil and riociguat in patients with persistent or inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension improves functional class and pulmonary hemodynamics. *Int J Cardiol*. 2018;269:283-288. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.07.015
31. Wiedenroth CB, Liebetrau C, Breithecker A, Guth S, Lautze HJ, Ortmann E et al. Combined pulmonary endarterectomy and balloon pulmonary angioplasty in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant*. 2016;35(5):591-6. doi: 10.1016/j.healun.2015.10.030
32. Jais X, Brenot P, Bouvaist H, Jevnikar M, Canuet M, Chabanne C et al. Balloon pulmonary angioplasty versus riociguat for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (RACE): a multicentre, phase 3, open-label, randomised controlled trial and ancillary follow-up study. *Lancet Respir Med*. 2022 Oct;10(10):961-971. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00214-4.
33. National Institutes of Health Clinical Center, National Institutes of Health; 2021. Initial dual oral combination therapy versus standard-of-care initial oral monotherapy prior to balloon pulmonary angioplasty in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (IMPACT-CTEPH). NCT04780932. [ClinicalTrials.gov. https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04780932](https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04780932) Updated October 25, 2022