Беленков Ю. Н.[1], Кожевникова М. В.[2]

[1] ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

[2] Институт клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, Москва, Россия

Растворимая гуанилатциклаза: восстановление активности сигнального пути NO–рГЦ–цГМФ: новая возможность в терапии сердечной недостаточности

Изучение ключевых механизмов развития сердечно-сосудистых заболеваний открыло новые возможности фармакологического воздействия на патофизиологические процессы, определяющие патогенез сердечной недостаточности (СН). Сигнальный путь оксид азота – растворимая гуанилатциклаза – циклический гуанозинмонофосфат (NO–рГЦ–цГМФ) обеспечивает нормальное функционирование сердечно-сосудистой системы у здоровых людей и служит одной из потенциальных мишеней для лекарственных средств при сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса (СНнФВ). При ее прогрессировании уменьшается активность растворимой гуанилатциклазы (рГЦ) вследствие дисфункции эндотелия и окислительного стресса. Увеличение синтеза цГМФ на фоне стимуляции рГЦ может приводить к уменьшению фиброза миокарда, снижению жесткости сосудистой стенки и вазодилатации; при этом механизм действия стимуляторов рГЦ не пересекается с другими терапевтическими мишенями. По результатам международного рандомизированного клинического исследования VICTORIA, применение стимулятора рГЦ верицигуата у пациентов с СН, фракцией выброса <45% и недавним эпизодом декомпенсации в анамнезе приводило к снижению риска повторной госпитализации и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, а также характеризовалось благоприятным профилем безопасности при добавлении к стандартной терапии.

Ключевые слова декомпенсация, хроническая сердечная недостаточность, патогенез, растворимая гуанилатциклаза, верицигуат, циклический гуанозинмонофосфат

Для цитирования Belenkov Yu.N., Kozhevnikova M.V. Soluble guanylate cyclase: restoration of the NO–sGC–cGMP signaling pathway activity. A new opportunity in the treatment of heart failure. Kardiologiia. 2023;63(5):68–76. [Russian: Беленков Ю.Н., Кожевникова М.В. Растворимая гуанилатциклаза: восстановление активности сигнального пути NO–рГЦ–цГМФ: новая возможность в терапии сердечной недостаточности. Кардиология. 2023;63(5):68–76].

Автор для переписки Кожевникова Мария Владимировна. E-mail: kozhevnikova-m@inbox.ru

Введение

Несмотря на различную этиологию сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), закономерным итогом их прогрессирования становится синдром сердечной недостаточности (СН). Синдром СН характеризуется множественной коморбидностью, частым развитием эпизодов декомпенсации и высокой летальностью (до 50% в течение 5 лет после постановки диагноза СН) [1]. Согласно данным Российского независимого регистра ОРАКУЛ-РФ, частота повторных госпитализаций по причине декомпенсации СН в течение 1-го месяца составляет 31%, в течение следующего года после госпитализации вырастает до 63,4% [2]. Для снижения риска госпитализаций и сердечно-сосудистой смерти (ССС) необходима постоянная комбинированная терапия, направленная на регуляцию различных патогенетических звеньев развития ССЗ. Одним из таких звеньев являются дисфункция эндотелия и окислительный стресс, в результате которых уменьшается активность сигнального пути оксид азота (NO) – растворимая гуанилатциклаза (рГЦ) – циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ).

Сигнальный путь NO–рГЦ–цГМФ

Сигнальный путь NO–рГЦ–цГМФ играет важную роль в обеспечении функционирования клеток. Научные исследования и разработки по восстановлению активности сигнального пути ведутся с середины 90-х годов прошлого века. В 2013 г. первый специфический стимулятор рГЦ риоцигуат был зарегистрирован для лечения больных легочной артериальной гипертензией (ЛАГ) и хронической тромбоэмболической легочной гипертензией (ХТЭЛГ), что отражено в Европейских [3] и Российских клинических рекомендациях [4].

Позднее были идентифицированы новые молекулы с различными физико-химическими и фармакокинетическими профилями, стимулирующие рГЦ, – верицигуат (средство терапии сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса – СНнФВ) и пралицигуат (в настоящее время лекарственное средство не зарегистрировано, проводятся клинические исследования в области терапии сердечно-сосудистых заболеваний, диабетической нефропатии). Согласно обзору научной литературы, проводятся доклинические и клинические исследования несколь-

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2023;63(5). DOI: 10.18087/cardio.2023.5.n2422

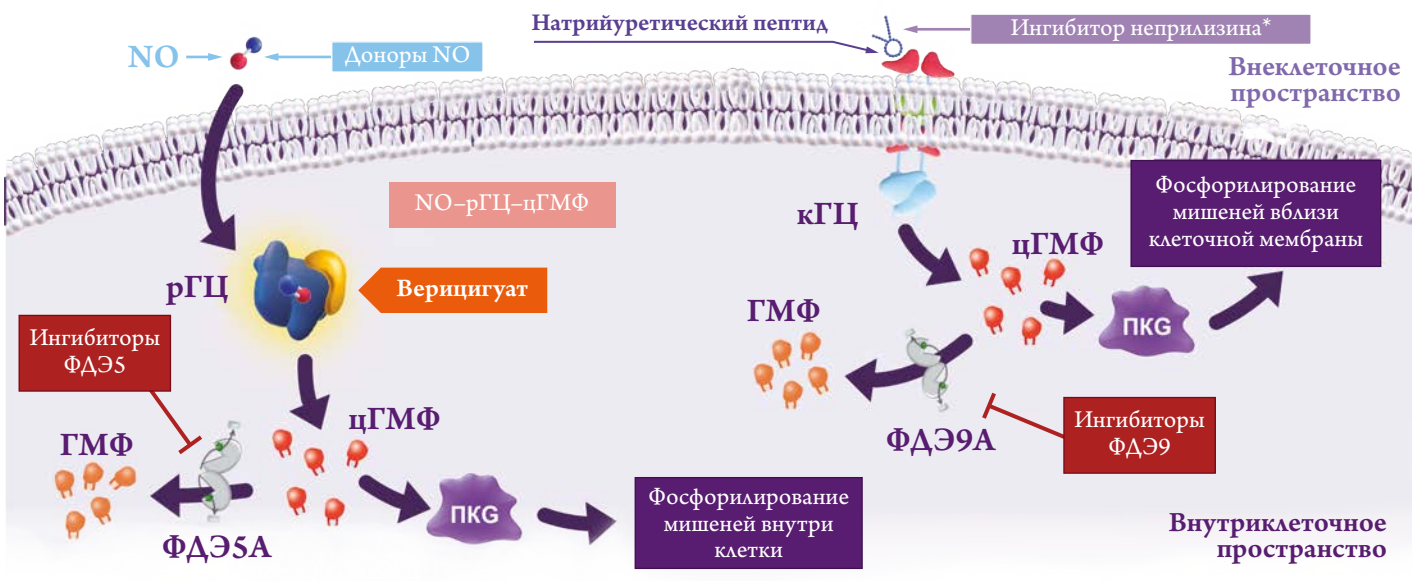
ких стимуляторов рГЦ не только при сердечно-сосудистой и сердечно-легочной патологии, но и при поражении почек, печени, головного мозга. Клинические данные немногочисленны, но результаты доклинических исследований указывают на потенциальную терапевтическую роль этого механизма при различных заболеваниях [5].

Сигнальный путь NO–рГЦ–цГМФ регулирует биоэнергетику клеток и представляет собой один из ключевых механизмов поддержания гомеостаза тканей и органов. Источниками энергии в кардиомиоцитах служат высокоэнергетические фосфаты – аденозинтрифосфат (АТФ), гуанозинтрифосфат (ГТФ), запасы которых в норме минимальны и постоянно должны восполняться для нормального функционирования сердца. В свою очередь АТФ служит источником и энергетическим субстратом для синтеза нуклеотидов – аденозинмонофосфата (АМФ) и гуанозинмонофосфата (ГМФ) [6]. Из ГМФ при участии гуанилатциклазы образуется цГМФ – активатор протеинкиназы G (ПКG). Этот фермент фосфорилирует белки, участвующие в регуляции гомеостаза кальция, адгезии лейкоцитов, сократимости гладкой мускулатуры и эластичности миокарда [6]. В условиях нейрогормональных нарушений, при развитии дисфункции эндотелия и окислительного стресса, на фоне низкоуровневого воспаления нарушается регуляция энергообмена клеток. В этих условиях анаэробный гликолиз становится доминирующим источником производства энергии, в то время как митохондриальное окисление жирных кислот снижается, нарушаются метаболизм и функции клеток. Эти процессы также связаны с ингибированием сигнального пути NO–рГЦ–цГМФ.

Гуанилатциклаза

Гуанилатциклазы (ГЦ) представляют собой рецепторные ферменты, которые в активированном состоянии производят из гуанозинтрифосфата вторичный мессенджер 3',5'–цГМФ. Основные биологические эффекты цГМФ опосредуются цГМФ-зависимыми протеинкиназами, ионными каналами и фосфодиэстеразой [7]. Существует два типа ГЦ, участвующих в превращении ГТФ в цГМФ: мембраносвязанная гуанилатциклаза (мГЦ), активируемая натрийуретическими пептидами типа A, B, C, и внутриклеточная, рГЦ (рис. 1). Ее активаторами служат оксид азота и монооксид углерода [8]. Несмотря на наличие общего вторичного мессенджера, активация различных цГМФ-зависимых путей не обязательно приведет к одинаковым эффектам. Рецепторы могут отличаться как по активности в различных органах и клетках, так и по внутриклеточному распределению. В исследованиях in vitro показано, что стимуляция мГЦ по сравнению со стимуляцией рГЦ приводит к увеличению различных пулов цГМФ (рис. 1, адаптировано по [9]). Существуют доказательства того, что клеточные эффекты стимуляции различных изоферментов гуанилатциклазы отличаются друг от друга. Таким образом, для восстановления синтеза цГМФ необходима активация как рГЦ, так и мГЦ. Двойное воздействие на один механизм для достижения эффекта не является чем-то особенным для данного сигнального пути, ту же самую ситуацию мы наблюдаем при применении блокаторов ренин-ангиотензиновой системы (РАС) – когда для достижения результата блокируется не только синтез альдостерона (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, бло-

Рисунок 1. Функции растворимой ГЦ и мембранной ГЦ



ГТФ – гуанозинтрифосфат; ГМФ – гуанозинмонофосфат; цГМФ – циклический гуанозинмонофосфат; кГЦ – мембранная (корпускулярная) гуанилатциклаза; рГЦ – растворимая гуанилатциклаза; ФДЭ – фосфодиэстераза; ПКG – протеинкиназа G; NO – оксид азота.

Таблица 1. Этиопатогенез сердечной недостаточности и потенциальные методы лечения

Терапевтическая мишень	Механизмы, участвующие в СН	Потенциальное лекарственное средство (препараты)
Ренин–ангиотензин–альдостероновая система	Активация (гиперактивация)	Ингибиторы ренин–ангиотензин–альдостероновой системы: ингибиторы АПФ, БРА, аМКР
Симпатическая нервная система	Активация (гиперактивация)	Бета-адреноблокаторы
Натрийуретические пептиды	Торможение	Ингибиторы неприлизина: активация натрийуретического пептида
Натрий-глюкозный котранспортер 2-го типа	Активация	Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа
Растворимая гуанилатциклаза	Торможение (низкая активность)	Стимуляция растворимой гуанилатциклазы: верицигуат

АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; БРА – блокатор рецепторов ангиотензина; аМКР – антагонист минералокортикоидного рецептора.

катор рецепторов ангиотензина), но и непосредственно сам минералокортикоидный рецептор (антагонист минералокортикоидного рецептора). Молекулярные исследования показывают, что рГЦ является одним из наиболее важных ферментов сердечно-сосудистой системы и мишенью для возможного фармакологического вмешательства (табл. 1).

Растворимая ГЦ представлена четырьмя субъединицами – альфа-1, альфа-2, бета-1 и бета-2. Эти субъединицы по-разному экспрессируются в различных тканях [10]. Эксперименты, проведенные на мышах, показывают, что субъединица альфа-1 является основной в тромбоцитах и легких, субъединица альфа-2 ответственна примерно за 6% активности рГЦ в сосудистой сети. Субъединица бета-1 представляет собой аксиальный лиганд пентакоординированного восстановленного железа гема [11]. Связывание NO с гемовым железом рГЦ изменяет конформацию этого фермента и резко повышает его активность. Нарушение функций сигнального пути NO–рГЦ–цГМФ связано с удалением NO, предотвращающим активацию рГЦ. Более поздние исследования показали, что не только дефицит NO, но и окисление или отсутствие фрагмента гема в структуре фермента делают рГЦ нечувствительной к NO [12].

Биологические эффекты цГМФ

Основными биологическими эффектами цГМФ в контроле работы сердечно-сосудистой системы принято считать участие в регуляции сосудистого тонуса, пролиферации и апоптоза гладкомышечных клеток (ГМК), эндотелиоцитов и кардиомиоцитов. цГМФ необходим для функционирования фибробластов, нейронов, тромбоцитов, иммунных клеток [12]. Таким образом, сигнальный путь NO–рГЦ–цГМФ не только регулирует тонус сосудов, но и участвует в регуляции фиброза, воспаления или нейротрансмиссии. Как следствие, молекулы, восстанавливающие цГМФ-сигнализацию, могут иметь широкий потенциал для лечения различных заболеваний [13].

Роль цГМФ в патофизиологии изменений сосудистого русла

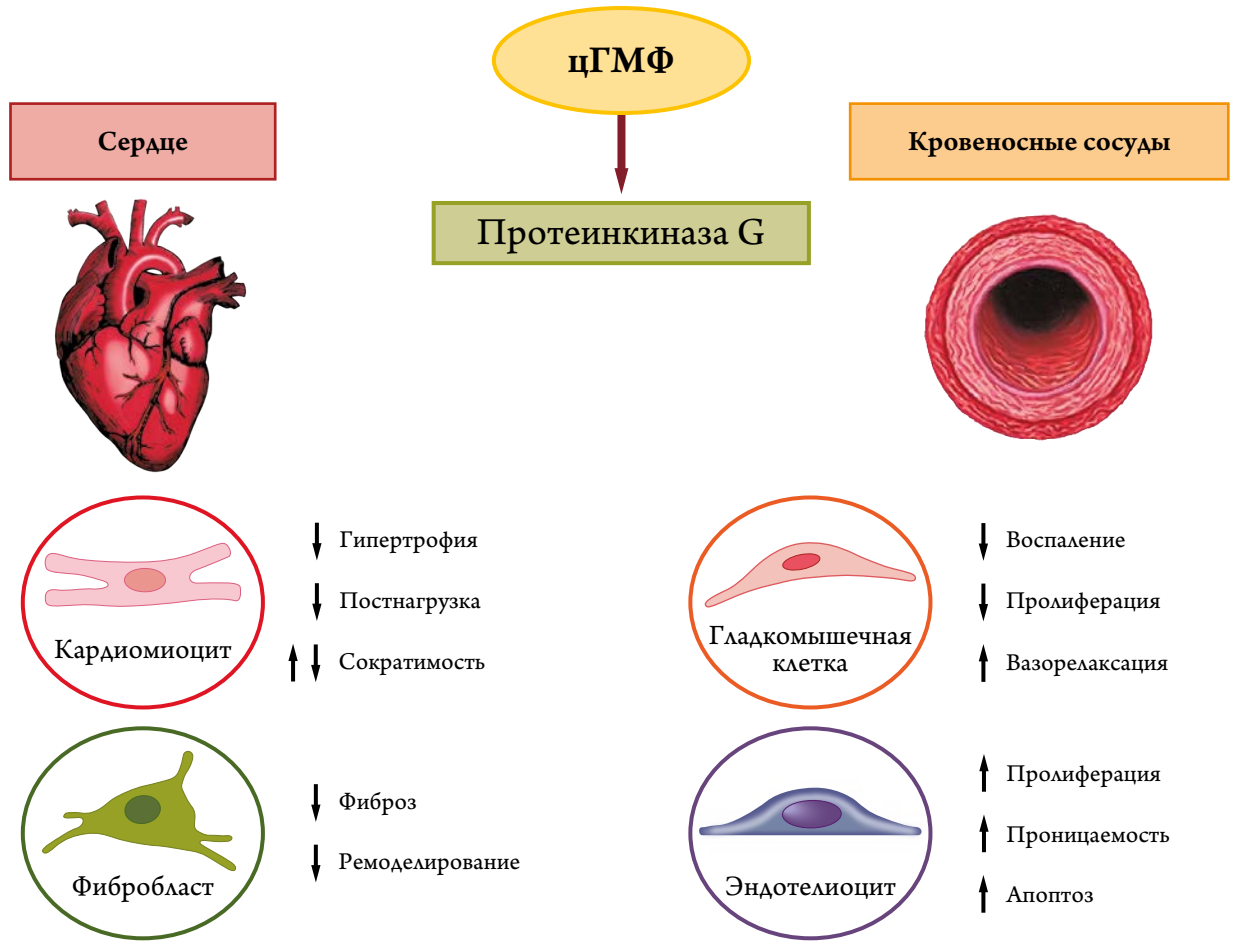
В настоящее время признано, что нарушение баланса вазоконстрикции и вазодилатации, активация эндотелия и усиление пролиферации вследствие дисфункции эндотелия являются одним из основополагающих звеньев в патогенезе развития и прогрессирования хронической СН [6]. При нарушении эндотелийзависимого расширения коронарных сосудов ухудшается перфузия миокарда кровью и, как следствие, нарушаются диастолическая и систолическая функции сердца. Таким образом, регуляция вазомоторной функции играет важную роль в формировании микроциркуляторных нарушений, изменений системной гемодинамики и в значительной степени способствует увеличению системного сосудистого сопротивления и постнагрузки, что дает возможность развитию СН [14, 15].

Основное место в регуляции сосудистого тонуса отводится концентрации внутриклеточного свободного кальция в ГМК. Существует несколько способов контроля уровня ионов кальция в цитозоле при участии цГМФ: ингибирование опосредованного инозитол-1,4,5-трифосфатом (IP3) высвобождения ионов кальция из внутриклеточных депо; удаление и секвестрация внутриклеточного кальция с помощью кальциевого насоса; ингибирование притока внеклеточного кальция через потенциалзависимые кальциевые каналы [16]. Таким образом, цГМФ расширяет сосуды в результате снижения концентрации внутриклеточного кальция в ГМК.

Другой важный компонент воздействия на сосудистую стенку сигнального пути цГМФ–ПКG в ГМК заключается в антипролиферативном действии. Активация цГМФ–ПКG сопровождается ингибированием митоген-активируемых протеинкиназ и усилением экспрессии миокардина, что приводит к снижению связывания E-26-подобного белка 1-го типа с сывороточным фактором ответа и усилению экспрессии генов, участвующих в клеточной пролиферации [17, 18].

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2023;63(5). DOI: 10.18087/cardio.2023.5.n2422

Рисунок 2. Роль цГМФ в патофизиологии хронической сердечной недостаточности



цГМФ – циклический гуанозинмонофосфат.

Наконец, экспериментальные исследования демонстрируют участие сигнального пути NO–рГЦ–цГМФ в подавлении низкоуровневого воспаления [19].

Роль цГМФ в патофизиологии ремоделирования сердца

Способность цГМФ предотвращать ремоделирование миокарда определяется как гемодинамическими эффектами – снижением пред- и постнагрузки на сердце в результате вазодилатации, так и прямым вовлечением ПКG в уменьшение гипертрофии и опосредование апоптоза. Растяжимость миокарда и пассивная жесткость определяются соединительным филаментом саркомера, основу которого представляет титин. Диастолический тонус, скорость расслабления и растяжимость левого желудочка (ЛЖ) могут также изменяться при активации ПКG. цГМФ-активированная ПКG снижает жесткость миокарда посредством фосфорилирования остатка серина в кардиоспецифичной изоформе титина N2-BUS с улучшением диастолической функции сердца [20]. Другим потенциальным механизмом развития гипертрофии и фиброза является активация миофибробластов при участии семейства неселективных катионных каналов переходного рецепторного потенциала (TRPC). ПКG-зависимое фосфорилирование канала TRPC6 снижает его проводимость, что препятствует гипертрофии миокарда. Таким образом, значимая роль цГМФ в физиологии и патофизиологии сердца показывает необходимость фармакологического влияния на восстановление активности сигнального пути, связанного с рГЦ, и синтеза цГМФ при лечении ССЗ (рис. 2).

Стимуляторы рГЦ

С учетом роли рГЦ в регуляции работы сердечно-сосудистой системы был разработан новый класс лекарственных средств – стимуляторы рГЦ. Действие стимуляторов рГЦ направлено как на прямую стимуляцию нативной формы фермента, что приводит к увеличению продукции цГМФ, так и на сенсибилизацию рГЦ к NO, что позволяет поддерживать рГЦ в активной форме [21, 22]. Стимуляторы рГЦ и активаторы рГЦ связываются непосредственно с восстановленной (содержащей гем) и окисленной (свободной от гема) формой рГЦ, что приводит к увеличению образования цГМФ. Дей-

ствие стимуляторов рГЦ на фермент, содержащий гем, не зависит от NO, но усиливается в присутствии NO, тогда как активаторы рГЦ взаимодействуют с безгемовой формой рГЦ [23–25].

Риоцигуат

Это первый стимулятор рГЦ, который успешно перешел от экспериментов на животных к контролируемым клиническим исследованиям на пациентах и вошел в клинические рекомендации по лечению ЛАГ. Первоначально сосудорасширяющая активность риоцигуата была продемонстрирована на экспериментальных моделях. Было установлено, что ежедневное введение риоцигуата в желудок крысам с вызванной монокроталином моделью ЛАГ и мышам с экспериментальной ЛАГ, вызванной гипоксией, снижало выраженность легочной гипертензии, гипертрофию правого желудочка (ПЖ) и ремоделирование легочных сосудов без существенного влияния на системное артериальное давление (АД) [26].

Клиническая эффективность риоцигуата при ЛАГ была продемонстрирована в двух рандомизированных контролируемых исследованиях PATENT (Pulmonary Arterial Hypertensions GC-Stimulator Trial) и CHEST (Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Soluble Guanylate Cyclase-Stimulator Trial) [27, 28]. В Российской Федерации риоцигуат зарегистрирован для терапии ХТЭЛГ (группа 4 по классификации ВОЗ) и ЛАГ (группа 1 по классификации ВОЗ) [29].

Положительные гемодинамические и клинические эффекты риоцигуата в исследованиях II фазы у пациентов с ЛАГ на фоне систолической или диастолической дисфункции ЛЖ и ПЖ [30–33] послужили поводом для дальнейшего поиска терапевтических молекул, направленных на стимуляцию рГЦ с более устойчивым клиническим эффектом и более длительным периодом полувыведения, чем у риоцигуата.

Дальнейшие исследования привели к разработке верицигуата – лекарственного средства для приема внутрь с более благоприятной фармакокинетикой и небольшим риском лекарственных взаимодействий.

Верицигуат

Обладает высокой биодоступностью (абсолютная биодоступность при приеме во время еды составляет 93%) [21, 34] и не ингибирует изоферменты цитохрома P450 в печени. После доклинических исследований фармакокинетики верицигуат был выбран в качестве потенциальной терапевтической стратегии для лечения СН [35].

Исследованием II фазы для оценки переносимости и выбора оптимальной дозы верицигуата у пациентов с СНнФВ, перенесших эпизод декомпенсации, стало SOCRATES-REDUCED. В исследование были включены 456 пациентов с фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) <45% и недавним эпизодом декомпенсации СН. Пациенты были рандомизированы в 5 групп с приемом верицигуата 1 раз в день в целевой максимальной дозе 1,25, 2,5 и 5 мг (титрование от 2,5 до 5 мг) или 10 мг (титрование от 2,5 до 5 мг, затем до 10 мг), пациенты контрольной группы получали плацебо. Первичной конечной точкой исследования стала разница уровня N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), преобразованного в log, до начала терапии и после 12-недельного лечения. Статистически значимых различий по первичной конечной точке между пациентами объединенной группы, получавших верицигуат в дозах 2,5/5/10 мг по сравнению с плацебо, не достигнуто. В группе пациентов, получавших верицигуат, отмечено снижение уровня NT-proBNP с 2 890 до 1932 пг/мл через 12 мес, что в логарифмическом преобразовании составило 7,969 и 7,567 соответственно (разница –0,402). В группе плацебо установлено снижение уровня NT-proBNP с 3 955 до 2 988 пг/мл (логарифмически преобразованные значения 8,283 и 8,002 соответственно; разница – 0,280). В то же время сравнение между группой, получавшей верицигуат в целевой дозе 10 мг, и группой плацебо достигло статистической значимости (p=0,048). Терапия верицигуатом в этой же дозе приводила к самому значимому повышению ФВ (p=0,02). Верицигуат в дозе 10 мг статистически значимо больше снижал содержание циркулирующего NT-proBNP (по сравнению с плацебо на 12-й неделе; p=0,048). Исследование выявило благоприятный профиль безопасности верицигуата [36].

В международном рандомизированном двойном слепом исследовании III фазы VICTORIA (Vericiguat Global Study in Subjects with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction) была проведена оценка эффективности и безопасности верицигуата при добавлении к стандартной терапии пациентам с СНнФВ и недавним эпизодом декомпенсации СН [37]. В исследование были включены 5 050 пациентов с ХСН (функциональный класс II, III или IV по Нью-Йоркской ассоциации сердца) из 616 центров. Критерии включения в исследование: наличие СН с ФВ ЛЖ менее 45% в течение 12 мес до рандомизации, наличие эпизода декомпенсации (декомпенсация определялась как госпитализация в течение 3 мес до рандомизации, госпитализация за 3–6 мес до рандомизации или внутривенная диуретическая терапия без госпитализации в течение предыдущих 3 мес), расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) не менее 15 мл/мин/1,73 м^2. Для пациентов с синусовым ритмом критерием включения был уровень мозгового натрийуретического пептида (BNP) в плазме не менее 300 пг/мл

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2023;63(5). DOI: 10.18087/cardio.2023.5.n2422

Эпизоды декомпенсации сердечной недостаточности — почему это важно?

- **Ежегодно у ~30% пациентов** с симптоматической ХСН развиваются **эпизоды декомпенсации**[1]
- **Каждый второй или третий пациент** с эпизодом декомпенсации ХСН нуждается в **повторном стационарном лечении в течение 30 дней** после госпитализации[2,3]
- **Доля повторных госпитализаций** по поводу СН **за два года** наблюдения достигает **78,0%** в реальной практике[4]
- Несмотря на доступность современных методов лечения, у пациентов после эпизода декомпенсации СН сохраняется **высокий риск смерти**: он составляет **около 25% в течение 1 года**[5]

Узнайте больше о ХСН
www.saveheart.esculap-med.ru*

* Информационно-образовательный проект.

MA-M_VER-RU-0093-1 от 31.05.2022

СН — сердечная недостаточность; ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

1. Butler J et al. Adv Ther. 2020; 37 (9): 4015–4032. 2. Butler J, et al. J Am Coll Cardiol. 2019; 73 (8): 935-944. 3. Арутюнов А. Г. и др. Кардиология. 2015; 55 (5): 12-21. 4. Виноградова НГ и др. Кардиология. 2020; 60 (3): 59-69. 5. Поляков В. С., Фомин И. В., Вайсберг А. Р. Кардиология. 2019; 59 (4S): 33-43.

При поддержке АО «Байер». 107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., дом 18, строение 2; тел.: 8 (495) 231-12-00.
Для специалистов здравоохранения.

или уровень NT-proBNP не менее 1000 пг/мл. Для пациентов с фибрилляцией предсердий – уровень BNP не менее 500 пг/мл или уровень NT-proBNP не менее 1600 пг/мл. Все пациенты получали медикаментозную терапию в соответствии с рекомендациями по лечению ХСН. Терапия верицигуатом в стационаре могла быть начата после стабилизации состояния пациента (критерием стабилизации состояния в исследовании VICTORIA был уровень систолического артериального давления – САД ≥100 мм рт. ст., отсутствие внутривенной терапии в течение ≥24 ч). Первичной конечной точкой явилась комбинация таких событий, как смерть по причине ССЗ или госпитализация по причине СН. После рандомизации пациенты основной группы получали 1 раз в день терапию верицигуатом в дозе 2,5 мг с последующим увеличением до 5 мг и целевой дозой 10 мг 1 раз в день (дозу увеличивали примерно через каждые 2 нед).

По результатам исследования, верицигуат в целевой дозе 10 мг 1 раз в сутки при добавлении к доступным препаратам, используемым в настоящее время для лечения СН, статистически значимо снижал риск комбинированной первичной конечной точки по сравнению с плацебо. Медиана периода наблюдения составила 10,8 мес. Первичная конечная точка зарегистрирована у 897 (35,5%) пациентов при лечении верицигуатом по сравнению с конечной точкой у 972 (38,5%) пациентов, получавших плацебо. Относительное снижение частоты событий комбинированной первичной конечной точки на 10% привело к абсолютному снижению риска в размере 4,2 события на 100 пациенто-лет среди пациентов, получавших верицигуат, по сравнению с риском при приеме плацебо. Разница в пользу верицигуата появилась примерно через 3 мес лечения и сохранялась на протяжении всего исследования.

Основными нежелательными явлениями были симптоматическая артериальная гипотензия и синкопальные состояния, частота развития которых была сопоставима в исследуемых группах. При лечении верицигуатом симптоматическая артериальная гипотензия развивалась у 9,1% пациентов, обмороки – у 4,0%, при приеме плацебо АД снижалось у 7,9% пациентов (p=0,12), обмороки – у 3,5% (p=0,30). Для уточнения профиля безопасности верицигуата был проведен дополнительный анализ. В результате ни в одной из подгрупп не было выявлено чрезмерного снижения АД при терапии верицигуатом по сравнению с приемом плацебо. В эти подгруппы вошли пациенты пожилого возраста, пациенты с более низким исходным САД, а также пациенты, получающие одновременную терапию сакубитрилом в комбинации с валсартаном. Важно отметить, что, несмотря на изначально небольшое снижение САД (1,5–2 мм рт. ст.) во всех подгруппах, продолжение лечения верицигуатом сопровождалось восстановлением и стабилизацией САД [38]. Оценка эффективности верицигуата в зависимости от уровня исходного АД показала, что исходные уровни АД не влияли на профиль эффективности верицигуата даже при исходном САД менее 110 мм рт. ст.

Важно отметить, что верицигуат был одинаково эффективен у пациентов с СН вне зависимости от уровня СКФ. На фоне терапии верицигуатом не отмечено увеличения уровня креатинина и ухудшения функции почек [39]. Результаты исследования VICTORIA свидетельствуют о появлении новой возможности терапии у пациентов с СНнФВ, перенесших недавно эпизод декомпенсации. Лечение верицигуатом позволяет снижать риск госпитализации по причине СН и ССС. Верицигуат продемонстрировал благоприятный профиль эффективности и безопасности в достаточно уязвимой популяции больных с СН, с высокой приверженностью к терапии (90% пациентов получали верицигуат в целевой терапевтической дозе 10 мг через 1 год терапии).

Заключение

Важная роль в развитии и прогрессировании сердечной недостаточности отводится окислительному стрессу и дисфункции эндотелия на фоне низкоуровневого воспаления. Эти нарушения способствуют повышенному образованию активных форм кислорода и снижению биодоступности оксида азота NO с ослаблением функций сигнального пути оксид азота–растворимая гуанилатциклаза–циклический гуанозинмонофосфат. В доклинических исследованиях установлено активирующее влияние стимуляторов растворимой гуанилатциклазы на продукцию циклического гуанозинмонофосфата и восстановление биологических эффектов протеинкиназы G. Клинические испытания терапевтического потенциала стимуляторов растворимой гуанилатциклазы демонстрируют эффективность риоцигуата для лечения больных легочной артериальной гипертензией и хронической тромбоэмболической легочной гипертензией, верицигуата – для улучшения прогноза у пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса. Эффективность двух молекул при различных заболеваниях еще раз подтверждает значение восстановления физиологической работоспособности сигнального пути оксид азота–растворимая гуанилатциклаза–циклический гуанозинмонофосфат. При этом стимуляторы растворимой гуанилатциклазы обладают благоприятным профилем безопасности и хорошей переносимостью, что крайне важно при лечении пациентов с сочетанными заболеваниями. Результаты исследования VICTORIA подтверждают возможность использования верицигуата в дополнение к стандартной терапии у пациентов с сер-

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2023;63(5). DOI: 10.18087/cardio.2023.5.n2422

дечной недостаточностью с низкой фракцией выброса после эпизода декомпенсации. Появление стимулятора растворимой гуанилатциклазы в арсенале врача позволяет расширить возможности фармакологического воздействия на основные патогенетические звенья развития и прогрессирования сердечной недостаточности.

При поддержке компании АО «Байер».
PP-M_VER-RU-0011-1

Конфликт интересов авторами не заявлен.

Статья поступила 05.02.23

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP et al. Heart Disease and Stroke Statistics–2020 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation. 2020;141(9):e139–596. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000757
2. Arutyunov A.G., Dragunov D.O., Arutyunov G.P., Rylova A.K., Pashkevich D.D., Viter K.V. et al. First open study of syndrome of acute decompensation of heart failure and concomitant diseases in Russian Federation: independent registry ORAKUL. Kardiologiia. 2015;55(5):12–21. [Russian: Арутюнов А.Г., Драгунов Д.О., Арутюнов Г.П., Рылова А.К., Пашкевич Д.Д., Витер К.В. и др. Первое открытое исследование синдрома острой декомпенсации сердечной недостаточности и сопутствующих заболеваний в Российской Федерации. Независимый регистр ОРАКУЛ–РФ. Кардиология. 2015;55(5):12-21]
3. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. European Heart Journal. 2022;43(38):3618–731. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac237
4. Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical guidelines Pulmonary hypertension, including chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Av. at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/159_1. [Russian: Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. Доступно на: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/159_1]
5. Friebe A, Sandner P, Schmidtko A. cGMP: a unique 2nd messenger molecule – recent developments in cGMP research and development. Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology. 2020;393(2):287–302. DOI: 10.1007/s00210-019-01779-z
6. Kolwicz SC, Purohit S, Tian R. Cardiac Metabolism and its Interactions With Contraction, Growth, and Survival of Cardiomyocytes. Circulation Research. 2013;113(5):603–16. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.113.302095
7. Grześk G, Nowaczyk A. Current Modulation of Guanylate Cyclase Pathway Activity—Mechanism and Clinical Implications. Molecules. 2021;26(11):3418. DOI: 10.3390/molecules26113418
8. Dove S. Mammalian Nucleotidyl Cyclases and Their Nucleotide Binding Sites. Handbook of Experimental Pharmacology. 2015;238:49–66. DOI: 10.1007/164_2015_34
9. Potter LR. Guanylyl cyclase structure, function and regulation. Cellular Signalling. 2011;23(12):1921–6. DOI: 10.1016/j.cellsig.2011.09.001
10. Lee DI, Kass DA. Phosphodiesterases and Cyclic GMP Regulation in Heart Muscle. Physiology. 2012;27(4):248–58. DOI: 10.1152/physiol.00011.2012
11. Mergia E, Friebe A, Dangel O, Russwurm M, Koesling D. Spare guanylyl cyclase NO receptors ensure high NO sensitivity in the vascular system. Journal of Clinical Investigation. 2006;116(6):1731–7. DOI: 10.1172/JCI27657
12. Costell MH, Ancellin N, Bernard RE, Zhao S, Upson JJ, Morgan LA et al. Comparison of Soluble Guanylate Cyclase Stimulators and Activators in Models of Cardiovascular Disease Associated with Oxidative Stress. Frontiers in Pharmacology. 2012;3:128. DOI: 10.3389/fphar.2012.00128
13. Sandner P, Vakalopoulos A, Hahn MG, Stasch J-P, Follmann M. Soluble guanylate cyclase stimulators and their potential use: a patent review. Expert Opinion on Therapeutic Patents. 2021;31(3):203–22. DOI: 10.1080/13543776.2021.1866538
14. Kireeva V.V., Koch N.V., Lifschitz G.I., Apartsin K.A. Endothelial dysfunction as cornerstone of cardiovascular events: molecular and pharmaceutic aspects. Russian Journal of Cardiology. 2015;19(10):64–8. [Russian: Киреева В.В., Кох Н.В., Лифшиц Г.И., Апарцин К.А. Дисфункция эндотелия как краеугольный камень сердечно-сосудистых событий: молекулярно- и фармакогенетические аспекты. Российский кардиологический журнал. 2015;19(10):64-8]. DOI: 10.15829/1560-4071-2014-10-64-68
15. Safonova J.I., Kozhevnikova M.V., Danilogorskaya Yu.A., Zheleznykh E.A., Zektser V.Yu., Shchendrygina A.A. et al. Positive Effects of Perindopril on Microvascular Vessels in Patients With Chronic Heart Failure. Kardiologiia. 2020;60(8):65–70. [Russian: Сафонова Ю.И., Кожевникова М.В., Данилогорская Ю.А., Железных Е.А., Зекцер В.Ю., Щендрыгина А.А. и др. Положительное влияние периндоприла на сосуды микроциркуляторного русла у больных с хронической сердечной недостаточностью. Кардиология. 2020;60(8):65-70]. DOI: 10.18087/cardio.2020.8.n1216
16. Tsai EJ, Kass DA. Cyclic GMP signaling in cardiovascular pathophysiology and therapeutics. Pharmacology & Therapeutics. 2009;122(3):216–38. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2009.02.009
17. Barman SA. Effect of Nitric Oxide on Mitogen-Activated Protein Kinases in Neonatal Pulmonary Vascular Smooth Muscle. Lung. 2005;183(5):325–35. DOI: 10.1007/s00408-005-2545-4
18. Zhou W, Dasgupta C, Negash S, Raj JU. Modulation of pulmonary vascular smooth muscle cell phenotype in hypoxia: role of cGMP-dependent protein kinase. American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology. 2007;292(6):L1459–66. DOI: 10.1152/ajplung.00143.2006
19. Rizzo NO, Maloney E, Pham M, Luttrell I, Wessells H, Tateya S et al. Reduced NO-cGMP Signaling Contributes to Vascular Inflammation and Insulin Resistance Induced by High-Fat Feeding. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2010;30(4):758–65. DOI: 10.1161/ATVBAHA.109.199893
20. Shieh JTC, Srivastava D. Heart Malformation: What Are the Chances It Could Happen Again? Circulation. 2009;120(4):269–71. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.878637
21. Follmann M, Ackerstaff J, Redlich G, Wunder F, Lang D, Kern A et al. Discovery of the Soluble Guanylate Cyclase Stimulator Vericiguat (BAY 1021189) for the Treatment of Chronic Heart Failure. Journal of Medicinal Chemistry. 2017;60(12):5146–61. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.7b00449
22. Sandner P. From molecules to patients: exploring the therapeutic role of soluble guanylate cyclase stimulators. Biological Chemistry. 2018;399(7):679–90. DOI: 10.1515/hsz-2018-0155
23. Schmidt HW, Schmidt PM, Stasch J-P. NO- and Haem-Independent Soluble Guanylate Cyclase Activators. Handbook of Experimental Pharmacology. 2009;191:309–39. DOI: 10.1007/978-3-540-68964-5_14
24. Breitenstein S, Roessig L, Sandner P, Lewis KS. Novel sGC Stimulators and sGC Activators for the Treatment of Heart Failure. Handbook of Experimental Pharmacology. 2017;243:225–47. DOI: 10.1007/164_2016_100
25. Bykov V.V., Vengerovsky A.I., Udut V.V. Soluble guanylate cyclase as a drug target. Experimental and Clinical Pharmacology. 2022;85(7):45–9. [Russian: Быков В.В., Венгеровский А.И., Удут В.В. Растворимая гуанилатциклаза как мишень лекарственных средств. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2022;85(7):45-9]. DOI: 10.30906/0869-2092-2022-85-7-45-49
26. Dumitrascu R, Weissmann N, Ghofrani HA, Dony E, Beuerlein K, Schmidt H et al. Activation of Soluble Guanylate Cyclase Revers-

es Experimental Pulmonary Hypertension and Vascular Remodeling. Circulation. 2006;113(2):286–95. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.581405
27. Shmal'ts A.A., Gorbachevskiy S.V. Riociguat and sildenafil for pulmonary hypertension: similarity and difference. Russian Pulmonology. 2016;26(1):85–91. [Russian: Шмальц А.А., Горбачевский С.В. Риоцигуат и силденафил в лечении легочной гипертензии: сходства и различия. Пульмонология. 2016;26(1):85–91]. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-1-85-91
28. Valieva Z.S., Taran I.N., Martynyuk T.V., Chazova I.E. Modern view on the place of riociguat in the treatment of pulmonary hypertension. Therapeutic Archive. 2018;90(4):55–9. [Russian: Валиева З.С., Таран И.Н., Мартынюк Т.В., Чазова И.Е. Современный взгляд на место риоцигуата в лечении легочной гипертензии. Терапевтический архив. 2018:90(4);55-9]. DOI: 10.26442/terarkh201890455-59
29. State Register of Medicines. Instructions for medical use of drug. Adempas. LP-№(00764)-(RG-RU). Av. at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=25990db0-6a4c-43b4-a0cb-277fc2ff0d9c. [Russian: Государственный реестр лекарственных средств. Адемпас - инструкция по применению. ЛП-№(000764)-(РГ-RU). Доступно на: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=25990db0-6a4c-43b4-a0cb-277fc2ff0d9c]
30. Chazova I.E., Arkhipova O.A., Martynyuk T.V. Pulmonary arterial hypertension in Russia: six-year observation analysis of the National Registry. Therapeutic Archive. 2019;91(1):25–31. [Russian: 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]. DOI: 10.26442/00403660.2019.01.000024
31. Hoeper MM, Simonneau G, Corris PA, Ghofrani H-A, Klinger JR, Langleben D et al. RESPITE: switching to riociguat in pulmonary arterial hypertension patients with inadequate response to phosphodiesterase-5 inhibitors. European Respiratory Journal. 2017;50(3):1602425. DOI: 10.1183/13993003.02425-2016
32. Ghio S, Bonderman D, Felix SB, Ghofrani HA, Michelakis ED, Mitrovic V et al. Left ventricular systolic dysfunction associated with pulmonary hypertension riociguat trial (LEPHT): rationale and design. European Journal of Heart Failure. 2012;14(8):946–53. DOI: 10.1093/eurjhf/hfs071
33. Bonderman D, Pretsch I, Steringer-Mascherbauer R, Jansa P, Rosenkranz S, Tufaro C et al. Acute Hemodynamic Effects of Riociguat in Patients With Pulmonary Hypertension Associated With Diastolic Heart Failure (DILATE-1). Chest. 2014;146(5):1274–85. DOI: 10.1378/chest.14-0106
34. Sandner P, Stasch JP. Anti-fibrotic effects of soluble guanylate cyclase stimulators and activators: A review of the preclinical evidence. Respiratory Medicine. 2017;122(Suppl 1):S1–9. DOI: 10.1016/j.rmed.2016.08.022
35. Sandner P, Zimmer DP, Milne GT, Follmann M, Hobbs A, Stasch J-P. Soluble Guanylate Cyclase Stimulators and Activators. Handbook of Experimental Pharmacology. 2018;264:355–94. DOI: 10.1007/164_2018_197
36. Gheorghiade M, Greene SJ, Butler J, Filippatos G, Lam CSP, Maggioni AP et al. Effect of Vericiguat, a Soluble Guanylate Cyclase Stimulator, on Natriuretic Peptide Levels in Patients With Worsening Chronic Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: The SOCRATES-REDUCED Randomized Trial. JAMA. 2015;314(21):2251–62. DOI: 10.1001/jama.2015.15734
37. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, Ezekowitz J, Hernandez AF, Butler J et al. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. The New England Journal of Medicine. 2020;382(20):1883–93. DOI: 10.1056/NEJMoa1915928
38. Lam CSP, Mulder H, Lopatin Y, Vazquez-Tanus JB, Siu D, Ezekowitz J et al. Blood Pressure and Safety Events With Vericiguat in the VICTORIA Trial. Journal of the American Heart Association. 2021;10(22):e021094. DOI: 10.1161/JAHA.121.021094
39. Voors AA, Mulder H, Reyes E, Cowie MR, Lassus J, Hernandez AF et al. Renal function and the effects of vericiguat in patients with worsening heart failure with reduced ejection fraction: insights from the VICTORIA (Vericiguat Global Study in Subjects with HFrEF) trial. European Journal of Heart Failure. 2021;23(8):1313–21. DOI: 10.1002/ejhf.2221

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2023;63(5). DOI: 10.18087/cardio.2023.5.n2422