



Стимулятор растворимой гуанилатциклазы риоцигуат в палитре современной специфической терапии прекапиллярной легочной гипертензии: от патофизиологического базиса к результатам актуальных исследований

*Мусайшова С.А.¹, Трухин Д.И.², Валиева З.С.¹, Мартынюк Т.В.¹

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, 3-я Черепковская, д. 15 А, г. Москва 121552, Российская Федерация

²ФГБУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова», ул. Делегатская, д.20, стр.1, г. Москва 127473, Российская Федерация

Аннотация

Среди форм прекапиллярной легочной гипертензии (ЛГ) выделяют легочную артериальную гипертензию (ЛАГ) и хроническую тромбоэмболическую ЛГ (ХТЭЛГ) с диагностической триадой гемодинамических параметров: среднее давление в легочной артерии > 25 мм рт.ст. (> 20 мм рт.ст. в новой версии Европейских рекомендаций 2022 г.), давление заклинивания в легочной артерии $\geq$ 15 мм рт.ст.; легочное сосудистое сопротивление > 3 единиц Вуда (> 2 единиц Вуда в новой версии Европейских рекомендаций 2022 г.) при катетеризации правых отделов сердца в покое. Ведущими факторами патогенеза ЛАГ являются дисфункция эндотелия с нарушением баланса между вазодилатирующими и вазоконстрикторными веществами, активация пролиферации эндотелия/гладкомышечных клеток и системы свертывания крови, что приводит к ремоделированию сосудов малого круга кровообращения. При ХТЭЛГ имеется морфологический субстрат в виде хронической обструкции крупных и средних ветвей легочных артерий, а также вторичные изменения микроциркуляторного русла легких, причем хронические/организованные тромбы/эмболы в легочных артериях эластического типа выявляются через три месяца эффективной антикоагулянтной терапии.

В результате значительных успехов в изучении патофизиологических аспектов ЛАГ за последние годы в клиническую практику внедрена специфическая терапия с воздействием на ключевые звенья патогенеза заболевания. При ХТЭЛГ легочная эндартерэктомия остается методом выбора для всех операбельных пациентов. При неоперабельных и резидуальных формах ХТЭЛГ в случае технической возможности проводится баллонная ангиопластика легочных артерий на фоне приема специфических препаратов, применяемых при ЛАГ, в особенности, единственного официально одобренного стимулятора растворимой гуанилатциклазы (рГЦ) риоцигуата.

В статье рассматриваются наиболее важные аспекты ЛАГ-специфической терапии у пациентов с ЛАГ, неоперабельных и резидуальных формах ХТЭЛГ; указаны мишени терапии, обсуждаются перспективные подходы терапии с фокусом на стимулятор рГЦ риоцигуат, возможности комбинированной терапии и стратегии переключения. Оптимальный профиль безопасности и эффективности риоцигуата, продемонстрированный в крупных международных исследованиях и рутинной клинической практике, позволяет широко применять препарат для лечения пациентов с ЛАГ и ХТЭЛГ. Перевод с ингибиторов фосфодиэстеразы типа 5 (ИФДЭ-5) на риоцигуат является безопасным и целесообразным, что подчеркивается в Евразийских и Российских клинических рекомендациях; в 2022 г. стратегия переключения на риоцигуат при неэффективности терапии ИФДЭ-5 в составе комбинированной терапии с антагонистами рецепторов эндотелина одобрена в новой версии Европейского документа. Оригинальность риоцигуата, обусловленная наличием двойного механизма действия за счет прямой стимуляции рГЦ и сенсibilизации фермента к эндогенному NO, позволяет его назначать не только в качестве длительной монотерапии, но также в составе комбинированной терапии, с реализацией стратегии переключения в случае неэффективности ИФДЭ-5.

Ключевые слова: прекапиллярная легочная гипертензия, легочная артериальная гипертензия, хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, специфическая терапия, риоцигуат, силденафил.

Вклад авторов: все авторы соответствуют критериям авторства ICMJE, принимали участие в подготовке статьи, наборе материала и его обработке.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила в редакцию / The article received: 16.11.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 05.12.2022

Для цитирования: Мусайшова С.А., Трухин Д.И., Валиева З.С., Мартынюк Т.В. Стимулятор растворимой гуанилатциклазы риоцигуат в палитре современной специфической терапии прекапиллярной легочной гипертензии: от патофизиологического базиса к результатам актуальных исследований. Системные гипертензии. 2022;19(4):45-52. <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2022-4-45-52>

Сведения об авторах:

***Автор, ответственный за связь с редакцией:** Мусайшова Сайна Абдулбасировна, врач-кардиолог приемного отделения, НИИ клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, 3-я Черепковская, д. 15 А, г. Москва 121552, Российская Федерация; тел.: +7(495)150-44-19, e-mail: saina170790@icloud.com, info@cardioweb.ru, ORCID: 0000-0003-3079-0341

Трухин Дмитрий Игоревич, студент 6-го курса лечебного факультета, ФГБУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова», ORCID: 0000-0002-0968-8994

Валиева Зарина Солтановна, к.м.н., старший научный сотрудник, отдел легочной гипертензии и заболеваний сердца, НИИ клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-9041-3604

Мартынюк Тамара Витальевна, д.м.н., руководитель отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца, НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России; профессор кафедры кардиологии, ФДПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, ORCID 0000-0002-9022-8097

Soluble guanylate cyclase stimulator riociguat in the palette of modern specific therapy for precapillary pulmonary hypertension: from the pathophysiological basis to the results of current research

*Sayna A. Musashaykhova¹, Dmitriy I. Trukhin², Zarina S. Valieva¹, Tamila V. Martynyuk¹

¹E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, 3rd Cherepkovskaya str., 15a, Moscow 121552, Russian Federation;

²A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Delegatskaya St., 20, p. 1, Moscow 127473, Russian Federation

Abstract

Among the forms of precapillary pulmonary hypertension (PH) are pulmonary arterial hypertension (PAH) and chronic thromboembolic PH (CTEPH) with a diagnostic triad of hemodynamic parameters: mean pulmonary artery pressure > 25 mm Hg (> 20 mm Hg according to the new version of European guidelines 2022), pulmonary artery wedge pressure $\geq$ 15 mm Hg; pulmonary vascular resistance > 3 Wood units (> 2 Wood units in the new version of European guidelines 2022) by right heart catheterization at rest. The leading factors in the pathogenesis of PAH are an endothelial dysfunction with an imbalance between vasodilating and vasoconstrictor substances, activation of endothelial/smooth muscle cell proliferation and the blood coagulation system, which lead to remodeling of the vessels of the pulmonary circulation. In CTEPH there is a morphological substrate as a chronic obstruction of large and medium branches of pulmonary arteries, as well as secondary changes in the microcirculatory bed of the lungs, and chronic/organized thrombi/emboli in the elastic type of pulmonary arteries are detected after three months of effective anticoagulant therapy.

As a result of a significant progress in the study of the pathophysiological aspects of PAH in recent years, specific therapy has been introduced into clinical practice with an impact on key targets of the pathogenesis of the disease. In CTEPH pulmonary endarterectomy remains the treatment of choice for all operable patients. In case of inoperable and residual forms of CTEPH, if technically feasible, pulmonary artery balloon angioplasty is performed while taking PAH-specific drugs, in particular, the only officially approved stimulator of soluble guanylate cyclase (sGC) riociguat.

The most important aspects of PAH-specific therapy of patients with PAH, inoperable and residual forms of CTEPH; the targets of therapy are indicated, promising approaches to therapy with a focus on the sGC stimulator riociguat, the possibilities of combination therapy and switching strategies are discussed in the article. The optimal safety and efficacy profile of riociguat, demonstrated in large international studies and routine clinical practice, allows the drug to be widely used in the treatment of patients with PAH and CTEPH. Switching from phosphodiesterase type 5 (PDE5) inhibitors to riociguat is safe and appropriate, which is emphasized in the Eurasian and Russian clinical guidelines, in 2022. the strategy of switching to riociguat is approved in case of failure of PDE5 inhibitors as part of combination therapy with endothelin receptor antagonists in the new version of the European document. The originality of riociguat due to the presence of a dual mechanism of action by direct stimulation of sGC and sensitization of the enzyme to endogenous NO, allows its use not only as a long-term monotherapy, but also as part of a combination therapy, with the implementation of a switching strategy in case of clinical failure of PDE5 inhibitors.

Keywords: precapillary pulmonary hypertension, pulmonary arterial hypertension, chronic thromboembolic pulmonary hypertension, specific therapy, riociguat, sildenafil.

Authors' contributions. All authors meet the ICMJE criteria for authorship, participated in the preparation of the article, the collection of material and its processing.

Conflict of Interest and funding for the article. The authors declare that there is not conflict of interest.

For citation: Sayna A. Musashaykhova, Dmitriy I. Trukhin, Zarina S. Valieva, Tamila V. Martynyuk. Soluble guanylate cyclase stimulator riociguat in the palette of modern specific therapy for precapillary pulmonary hypertension: from the pathophysiological basis to the results of current research. *Systemic Hypertension*. 2022;19(4):45-52 (in Russ.). <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2022-4-45-52>.

Information about authors:

***Corresponding author: Sayna A. Musashaykhova**, cardiologist of the reception department, A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Centre of Cardiology, 3rd Cherepkovskaya St., 15 a, Moscow 121552, Russian Federation, tel.: +7(495)150-44-19, saina170790@icloud.com, info@cardioweb.ru; ORCID: 0000-0003-3079-0341

Dmitriy I. Trukhin, 6th year student, Medical Faculty, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, ORCID ID: 0000-0002-0968-8994

Zarina S. Valieva, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Pulmonary Hypertension and Heart Diseases, A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Centre of Cardiology, Russian Federation; ORCID: 0000-0002-9041-3604

Tamila V. Martynyuk, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Pulmonary Hypertension and Heart Diseases, A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Centre of Cardiology, Russian Federation; Professor of the Department of Cardiology, Faculty of Additional Professional Education, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; ORCID: 0000-0002-9022-8097

Среди форм прекапиллярной легочной гипертензии (ЛГ) выделяют легочную артериальную гипертензию (ЛАГ) и хроническую тромбоэмболическую ЛГ (ХТЭЛГ) с диагностической триадой гемодинамических параметров, полученных при катетеризации правых отделов сердца в покое: среднее давление в легочной артерии (срДЛА) > 25 мм рт. ст. (> 20 мм рт. ст. в новой версии Европейских рекомендаций 2022 г.), давление заклинивания в легочной артерии < 15 мм рт. ст., легочное сосудистое сопротивление (ЛСС) > 3 единиц Вуда (> 2 единиц Вуда согласно новой версии Европейских рекомендаций 2022 г.) [1-3]. Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) – прогрессирующее жизнеугрожающее заболевание, которое развивается вследствие дисфункции эндотелия с нарушением баланса между вазодилатирующими и вазоконстрикторными веществами, активацией пролиферации эндотелиальных и гладкомышечных клеток, свертывающей системы крови, что приводит к обструктивному ремоделированию сосудов малого круга кровообращения как причины повышения ЛСС и давления в легочной артерии (ДЛА) [1, 4]. При ХТЭЛГ наблюдается хроническая обструкция крупных и средних ветвей легочных артерий (ЛА) эластического типа (легочный ствол, долевые, сегментарные), а также вторичные изменения микроциркуляторного русла легких. При этом хронические организованные тромбы/ эмболы в системе ЛА выявляются через три месяца от начала эффективной антикоагулянтной терапии [1, 2, 5].

За последние годы достигнуты значительные успехи в изучении патофизиологических аспектов ЛАГ, что позволило внедрить в клиническую практику специфическую терапию, воздействующую на основные звенья патогенеза. Медикаментозная специфическая терапия позволяет улучшить клинико- функциональный и гемодинамический статус больных, замедлить темп прогрессирования заболевания и увеличить выживаемость этой категории пациентов [1-3]. Ключевой целью лечения больных является достижение и поддержание статуса низкого риска годичной летальности (< 5%) [1, 2, 6]. В рекомендациях Европейского общества кардиологов и Европейского респираторного общества ESC/ERS 2015 г. стратификация риска осуществляется с применением комплекса параметров с оценкой клинической симптоматики, функционального класса (ФК) согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), толерантности к физической нагрузке, гемодинамики, биомаркеров, функции правого желудочка [6]. При прогностической оценке должны учитываться и другие факторы – возраст, пол, этиология ЛАГ, наличие явлений сердечной недостаточности [3, 4].

Лечение ЛАГ направлено на три пути патогенеза: сигнальный путь «оксид азота (NO) – растворимая гуанилатциклаза (рГЦ) – циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ)», сигнальные пути эндотелина и простагличина. Соответствующими вариантами терапии патогенетического воздействия являются антагонисты рецепторов эндотелина (АРЭ), блокирующие эффекты эндотелина-1; ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5 и стимуляторы рГЦ, оказывающие влияние на путь оксида азота; аналоги простагличина и агонисты рецепторов – с воздействием на путь простагличина [1-6].

Сигнальный путь NO-рГЦ-цГМФ

Нарушения в сигнальном пути NO-рГЦ-цГМФ играют важную роль в развитии и прогрессировании ЛГ. Влияние NO, синтезирующегося в клетках эндотелия, на сердечно-сосудистую систему реализуется путем связывания с рГЦ, которая служит единственным внутриклеточным рецептором NO – ферментом, катализирующим превращение гуанозинтрифосфата в цГМФ [1-3].

Физиологическое значение цГМФ – вторичного мессенджера NO – заключается во взаимодействии с тремя типами внутриклеточных белков: цГМФ-зависимыми протеинкиназами, цГМФ-регулируемыми ионными каналами и фосфодиэстеразами (ФДЭ). Каскад молекулярных реакций опосредует тканевые защитные физиологические эффекты, включая вазодилатацию, подавление пролиферации эндотелия, гладкомышечных клеток и миграции лейкоцитов, противовоспалительное, антифиброзное, дезагрегантное действие [7, 8].

Механизмы действия ингибиторов фосфодиэстеразы типа 5 и стимулятора рГЦ риоцигуата

Изоферменты семейства ФДЭ осуществляют деградацию цГМФ в органах и тканях; ФДЭ типа 5 – это изофермент с преимущественной локализацией в тканях легкого. Ингибиторы ФДЭ-5 (ИФДЭ-5) за счет ингибирования цГМФ-зависимой ФДЭ-5 способствуют повышению внутриклеточного содержания цГМФ, что вызывает вазодилатацию легочных сосудов вследствие расслабления гладкомышечных клеток и, за счет активации цГМФ-зависимых пептидных киназ и калиевых каналов, подавляет пролиферацию эндотелиальных и гладкомышечных клеток [9]. В российской практике с 2010 г. применяется силденафил – единственный препарат класса ИФДЭ-5, официально одобренный для лечения пациентов с ЛГ [1, 4, 10].

В ряде рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) показаны благоприятные клинические эффекты данного перорально активного ИФДЭ-5 у пациентов с ЛАГ и ХТЭЛГ. Силденафил в суточной дозе 60 мг в сутки по данным 4-х РКИ улучшал толерантность к физической нагрузке, клиническую симптоматику и/или гемодинамику у больных ЛАГ [6]. В РКИ SUPER-1 (Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension) осуществлялась титрация дозы препарата до 80 мг 3 раза в день, что привело к дозозависимому улучшению гемодинамики, а при открытом наблюдении за пациентами-участниками исследования SUPER-2 показано, что стабильный клинический эффект сохранялся на долгосрочной основе [6, 10].

В рутинной клинической практике у 20-60% пациентов отмечается недостаточный клинический ответ на терапию ИФДЭ-5. Риоцигуат имеет двойной механизм действия: с одной стороны, он напрямую, независимо от уровня эндогенного NO, стимулирует фермент, а с другой – повышает чувствительность рГЦ к эндогенному NO [7]. У пациентов с ЛГ приоритет риоцигуата в сравнении с ИФДЭ-5 связан с его способностью повышать продукцию цГМФ в условиях дефицита NO, а также в условиях окислительного стресса даже при сохранной продукции последнего [11].

Доказательная база по применению риоцигуата у пациентов ЛАГ и ХТЭЛГ

В многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом 12-недельном исследовании III фазы PATENT-1 (Pulmonary Arterial Hypertension sGC-Stimulator Trial 1) с участием 443 больных ЛАГ различной этиологии показано улучшение первичной (динамика дистанции в тесте 6-минутной ходьбы (Т6МХ) с плацебо-корригированным приростом 36 м; $p < 0,001$) и вторичных конечных точек (динамика ФК (ВОЗ), N-терминального прогормона мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), индекса одышки по Боргу, показателей качества жизни (Европейский опросник EuroQol/ The Living with Pulmonary Hypertension – «Жизнь с легочной гипертензией»), увеличение времени до развития клинического ухудшения и благоприятный профиль безопасности [12]. Примечательно, что 50% пациентов не получали предшествующую ЛАГ-специфическую терапию, 44% и 6% пациентов, соответственно, до включения в РКИ принимали АРЭ и протаноиды, за исключением внутривенных форм. Риоцигуат улучшал дистанцию в Т6МХ как у пациентов без предшествующей ЛАГ-специфической терапии (+38 м), так и у принимавших АРЭ или протаноиды (+34 м). По данным оценки вторичных конечных точек лечение риоцигуатом приводило к значительному снижению уровня NT-proBNP по сравнению с исходным (–432 пг/мл, $p < 0,001$); при катетеризации правых отделов сердца (КПОС) наблюдалось достоверное снижение срдЛА и ЛСС, прирост сердечного индекса (СИ) [12].

В РКИ CHEST-1 (Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Soluble Guanylate Cyclase-Stimulator Trial 1) у 261 больного с неоперабельными и персистирующими/ рецидивирующими формами ХТЭЛГ оценивались эффективность и безопасность лекарственной терапии риоцигуатом в сравнении с плацебо. Через 16 недель лечения отмечался плацебо-корригированный прирост дистанции в Т6МХ на 46 м (первичная конечная точка; $p < 0,001$) [13]. При изучении вторичных конечных точек статистически значимые результаты получены при оценке ЛСС, NT-proBNP, ФК (ВОЗ), индекса одышки по Боргу, показателей качества жизни (EuroQol/ The Living with Pulmonary Hypertension). В исследовании максимальная разовая доза риоцигуата (2,5 мг) была достигнута у 77% больных.

В 2013 г. на основании результатов успешных РКИ PATENT-1 и CHEST-1 риоцигуат был одобрен Администрацией по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (США) сразу по двум показаниям: с целью улучшения переносимости физических нагрузок и предотвращения прогрессирования ЛАГ (идиопатическая, наследуемая, ЛАГ вследствие системных заболеваний соединительной ткани); для улучшения переносимости физических нагрузок у больных с хронической тромбоэмболической ЛГ (резидуальная и неоперабельные формы) [14]. В 2014 г. по этим показаниям препарат был одобрен фармкомитетом МЗ РФ для применения в российской практике [4].

Представляют интерес результаты длительного лечения риоцигуатом. Так, в открытое длительное исследование PATENT-2 были включены 396 (98%) пациентов, завершивших участие в PATENT-1. К 1-му и 2-му году наблюдения у больных на фоне терапии риоцигуатом наблюдалось уве-

личение дистанции в Т6МХ на 50 м и 47 м, соответственно, с уменьшением выраженности одышки, улучшением ФК (ВОЗ) у 100 (33%) пациентов, его стабилизацией и ухудшением – у 179 (58%) и 27 (9%) пациентов, соответственно. В общей группе наблюдались изменения средней концентрации NT-proBNP по сравнению с исходным на –301 пг/мл к 1-му году ($n=321$) и –145 пг/мл ко 2-му году наблюдения ($n = 196$). Ко 2-му году наблюдения выявлено улучшение показателей качества жизни при оценке Европейского опросника со средним изменением на +0,06 ($n = 217$). Выживаемость к 1-му и 2-му году наблюдения составила 97% (95% ДИ 95–98%) и 93% (95% ДИ 90–95%). Доля пациентов без клинического ухудшения ко 2-му году наблюдения составила 79% [15,16]. Результаты исследования убедительно показали прогностическую ценность функциональных показателей и концентраций NT-proBNP: достоверные корреляционные взаимосвязи были обнаружены между исходной дистанцией в Т6МХ, ФК (ВОЗ) и NT-proBNP с общей выживаемостью как в начале исследования ($p = 0,0006$, 0,0225 и 0,0191, соответственно), так и при последующем наблюдении ($p = 0,021$, 0,0056 и 0,0048, соответственно).

В открытом исследовании CHEST-2 при оценке долгосрочной эффективности и безопасности риоцигуата в течение двух лет наблюдения у 237 больных, получавших риоцигуат, показан стабильный позитивный эффект терапии. К 1-му году наблюдения ФК (ВОЗ) улучшился/ стабилизировался/ ухудшился у 47/50/3% пациентов, соответственно, в общей группе ($n = 176$). Общая выживаемость пациентов в исследовании CHEST-2 составила 97% (95% ДИ 93–98%) и 93% (95% ДИ 89–96%) к концу 1-го и 2-го года исследования, соответственно [17].

У пациентов, завершивших участие в РКИ PATENT и CHEST, продолжавших принимать лечение риоцигуатом, в среднем в течение 8 лет выживаемость через 1, 3, 5 и 8 составила 97%, 86%, 72% и 61%, соответственно, без различий в группах ЛАГ и ХТЭЛГ. При максимальном сроке наблюдения сохранялось улучшение результатов Т6МХ, ключевых гемодинамических параметров – ЛСС и СИ. ФК по классификации ВОЗ улучшился/ стабилизировался/ ухудшился в 40%, 35% и 25% случаев, соответственно [18].

В проспективном многоцентровом открытом исследовании IV фазы MOTION (NCT02191137) у 66 пациентов с ЛАГ изучалось влияние 24-недельной монотерапии риоцигуатом на качество жизни (первичная конечная точка) с помощью опросника «Жизнь с легочной гипертензией» [19]. Улучшение общего балла опросника достоверно наблюдалось уже на 4-й неделе лечения риоцигуатом и сохранялось через 24 недели. Улучшение вторичных конечных точек – ФК (ВОЗ), показателей модифицированной шкалы одышки по Боргу и прирост дистанции в Т6МХ достигались к 24-й неделе. Таким образом, терапия риоцигуатом доказала благоприятное влияние на результат лечения и качество жизни пациентов.

В post-hoc анализе РКИ PATENT-1 и CHEST-1 у пациентов с ЛАГ и ХТЭЛГ оценивалась эластичность ЛА в динамике на фоне лечения риоцигуатом [20]. Расчет показателя пульсовой постнагрузки правого желудочка проводился по формуле как отношение ударного объема к пульсовому ДЛА – разницы между систолическим и диастолическим ДЛА. По сравнению с плацебо риоцигуат значительно улучшал эластичность ЛА как у пациентов с ЛАГ, так и ХТЭЛГ. В груп-

пе ЛАГ эластичность легочной артерии $> 1,6$ мл/мм рт. ст. при исходной оценке была связана с лучшими результатами выживаемости при последующем наблюдении [20]. В группе ХТЭЛГ анализ пропорциональных рисков Кокса не выявил тесной взаимосвязи величины податливости ЛА с клиническими исходами.

Для оценки эффективности ЛАГ-специфической терапии при ХТЭЛГ был проведен сетевой мета-анализ, включавший 703 пациентов в восьми РКИ для оценки семи лекарственных схем [21]. Риоцигуат оказался наилучшим препаратом в плане прироста дистанции в Т6МХ с вероятностью 80,4%. Силденафил был признан лучшим с точки зрения динамики ФК (ВОЗ) с вероятностью 87,3%. Трепростинил и мацитентан оказались наиболее эффективными для снижения ЛСС и частоты клинического ухудшения с вероятностью 86,2% и 79,2%, соответственно. В результате анализа выявлены преимущества применения ЛАГ-специфических препаратов у пациентов с ХТЭЛГ, причем трепростинил и риоцигуат превосходили все другие препараты [21].

За последнее десятилетие значительно возросла роль ЛАГ-специфической комбинированной терапии, действующей на несколько сигнальных путей. Galiè N. и соавт. в мета-анализе показали улучшение клинических результатов при реализации стратегии последовательной комбинированной терапии в случае субоптимального ответа на монотерапию [6]. В ретроспективном исследовании японской группы в университете Кейо Мотои М. и соавт. оценивали влияние тройной пероральной комбинированной терапии мацитентаном, риоцигуатом и селекспагом на гемодинамические и эхокардиографические параметры, общую смертность и потребность в назначении простациклина у 27 пациентов с ЛАГ в среднем возрасте 38 лет (73,1% женщин), треть из которых ранее принимали ЛАГ-специфическую терапию. Среднее время от начала приема первого ЛАГ-специфического препарата до назначения третьего препарата у ранее не получавших лечения пациентов составляло 24 дня (межквартильный размах 12-47 дней). Четыре пациента (15,0%) прекратили прием одного из трех ЛАГ-специфических препаратов по причине побочных явлений, а 17 пациентов (65,4%) достигли максимальной дозы всех трех препаратов. СрДЛА, ЛСС и сердечный выброс улучшились на 29%, 65% и 82%, соответственно (средний период наблюдения: 441 день), и аналогичные улучшения наблюдались у пациентов, ранее не получавших терапию. 3-летняя выживаемость при отсутствии потребности в назначении простациклина при назначении трех вазодилаторов составила 93,3% и 74,6% через 3 года, соответственно [22].

Стратегия замены ИФДЭ-5 на риоцигуат

При изучении возможностей оптимизации ЛАГ-специфической терапии наиболее перспективной и клинически целесообразной с позиции биохимического базиса является стратегия переключения на риоцигуат у пациентов с ЛАГ, не достигших целей лечения при приеме ИФДЭ-5. В открытом проспективном клиническом исследовании RESPITE (The Riociguat clinical Effects Studied in Patients with Insufficient Treatment response to PDE5 inhibitors) удалось впервые показать, что такая замена является эффективной и безопасной опцией эскалации терапии у пациентов ФК III

(ВОЗ) с дистанцией в Т6МХ 165-440 м, СИ $< 3,0$ л/мин/м² и ЛСС > 400 дин·с·см⁻⁵, несмотря на прием ИФДЭ-5 в высоких дозах [23]. Причем 8 из 10 пациентов продолжали прием АРЭ после отмены силденафила 240 мг/сутки или тадалафила 40 мг/сутки на 24 и 72 часов, соответственно. Конечные точки отражали изменение дистанции в Т6МХ (первичная конечная точка), ФК (ВОЗ), уровня NT-proBNP и оценку безопасности. Из 61 включенного пациента 51 (84%) пациент завершил участие в исследовании. Через 24 недели лечения увеличилась дистанция в Т6МХ на 31 ± 63 м с улучшением ФК (ВОЗ) у 28 пациентов (54%), наблюдалось достоверное снижение ЛСС и прирост СИ; уровень NT-proBNP снизился на 347 ± 1235 пг/мл [23].

Исследование RESPITE впервые показало, что замена ИФДЭ-5 на риоцигуат у больных ЛАГ III ФК с/без сопутствующей терапии АРЭ приводила к улучшению Т6МХ, ФК, NT-proBNP, ЛСС и СИ по данным КПОС; наблюдалась тенденция к улучшению комбинированной конечной точки и снижению риска прогрессирования ЛАГ. Это явилось основой для дальнейшего изучения стратегии переключения в РКИ REPLACE (Switching to riociguat versus maintenance therapy with phosphodiesterase-5 inhibitors in patients with pulmonary arterial hypertension) с применением инновационной первичной конечной точки – достижение клинического улучшения (наличие как минимум двух из трех параметров: прирост дистанции Т6МХ $\geq 10\%$ / ≥ 30 м, достижение ФК I/II (ВОЗ), снижение NT-proBNP $\geq 30\%$ по сравнению с исходным) при отсутствии клинического ухудшения (смерть по любой причине, госпитализация по причине ЛАГ, прогрессирование заболевания, определяемое как уменьшение дистанции Т6МХ $\geq 15\%$ при двукратном измерении в разные дни в сочетании с ухудшением ФК (ВОЗ), потребность в эскалации ЛАГ-специфической терапии или декомпенсация правожелудочковой сердечной недостаточности) [24].

Из 293 скринированных пациентов с ЛАГ промежуточного риска 226 больных были рандомизированы в группу риоцигуата ($n = 111$) или продолжения лечения ИФДЭ-5 ($n = 115$) при исходной дистанции в Т6МХ (165-440 м), ФК III (ВОЗ), приеме ИФДЭ-5 в стабильных дозах в виде монотерапии и в комбинации с АРЭ. К 24 неделе терапии клиническое улучшение было достигнуто у 45 (41%) пациентов в группе риоцигуата и у 23 (20%) – в группе ИФДЭ-5 (отношение шансов [ОШ] 2,78, 95% доверительный интервал [ДИ] 1,53–5,06, $p = 0,0007$) [24]. Благоприятный профиль эффективности риоцигуата наблюдался в подгруппах ЛАГ различной этиологии – идиопатической, наследуемой и ассоциированной с приемом лекарств и токсинов (ОШ 2,63, 95% ДИ 1,32–5,23), ассоциированной с ЗСТ (ОШ 1,78, 95% ДИ 0,38–8,30) или ВПС, при портальной ЛГ (ОШ 10,29, 95% ДИ 1,02–103,95). Клиническое ухудшение у пациентов с ЛАГ значительно чаще наблюдалось в группе ИФДЭ-5 по сравнению с группой риоцигуата (9% против 1%, $p = 0,0047$) и не зависело от формы ЛАГ. Эскалация терапии потребовалась у 2 (2%) пациентов в группе риоцигуата и у 9 (8%) больных в группе ИФДЭ-5. За период 24 недель наблюдения только в группе ИФДЭ-5 отмечались летальные случаи – у 3 больных в течение 24 недель наблюдения, еще 1 пациент – в период наблюдения за безопасностью. Важно подчеркнуть, что клиническое улучшение не было ассоциировано с видом предшествующей терапии, включая применение комбинации препаратов, что свидетельствует

ет о целесообразности переключения пациентов с недостаточной эффективностью ИФДЭ-5 на риоцигуат. При оценке вторичных точек также выявлено значимое улучшение ФК (ВОЗ) в группе риоцигуата и тенденцию к увеличению дистанции в Т6МХ по сравнению с группой ИФДЭ-5 [25].

Simonneau G. и соавт. провели ретроспективный анализ результатов РКИ PATENT-1 и PATENT-2 с применением комбинированной конечной точки клинического улучшения из РКИ REPLACE и показали, что через 12 недель лечения пациенты, получавшие риоцигуат, с большей вероятностью достигали этой комбинированной конечной точки по сравнению с группой плацебо ($p < 0,0001$) [25]. Сопоставимые результаты отмечались у пациентов, ранее получавших ЛАГ-специфическую терапию ($p = 0,0189$) и ранее не леченных больных ($p < 0,0001$). Достижение комбинированной конечной точки на 12-й неделе было связано со снижением относительного риска смерти на 45% и клинического ухудшения на 19% за двухлетний период PATENT-2. В целом, эти данные позволяют предположить, что использование комбинированной конечной точки REPLACE у пациентов с ЛАГ является достоверной оценкой клинического ответа на лечение.

Эффективность замены ИФДЭ-5 на риоцигуат подтверждена результатами оценки функциональных и гемодинамических показателей в целом ряде неконтролируемых исследований за период 2017-2020 гг. [4,26-31]. При замене силденафила на риоцигуат у пациентов с идиопатической ЛАГ в проспективном исследовании выявлено улучшение ФК, Т6МХ, систолической функции правого желудочка и его сопряжения с ЛА за счет уменьшения эффективной жесткости последней [32]. Основной причиной переключения на риоцигуат была недостаточная эффективность или нежелательные явления ИФДЭ-5.

Возможность переключения на риоцигуат после отмены силденафила, как минимум на 24 часа, прописана в Российских (уровень убедительности рекомендаций В, уровень достоверности доказательств 3) и Евразийских (класс и уровень доказательности IIb-B) клинических рекомендациях [1, 2]. В Европейских рекомендациях 2022 г. замена ИФДЭ-5 на риоцигуат рекомендуется при недостижении целей лечения при приеме начальной двойной терапии, включающей АРЭ и ИФДЭ-5 (класс и уровень доказательности IIb-B) [3].

Безопасность применения риоцигуата у пациентов с ЛАГ и ХТЭЛГ

Вопрос о выборе и коррекции ЛАГ-специфической терапии решается врачом-специалистом экспертного центра. Начальную дозу риоцигуата 1 мг 3 раза необходимо увеличивать на 0,5 мг 3 раза каждые две недели при отсутствии побочных явлений, индивидуальной непереносимости и симптомов артериальной гипотензии. Титрацию дозы до максимальной (7,5 мг/сутки) рекомендовано проводить с осторожностью в соответствии с установленной схемой, учитывая то, что в некоторых когортах пациентов – при наличии печеночной или почечной недостаточности, у пожилых людей, у пациентов, злоупотребляющих курением – экспозиция риоцигуата в организме может повышаться [33, 34].

В исследовании PATENT-1 прекращение лечения риоцигуатом из-за нежелательных явлений (НЯ) наблюдалось в

3% случаев в группе пациентов, принимающих риоцигуат 2,5 мг три раза в сутки, по сравнению с 7% в группе плацебо. Синкопальные состояния редко возникали в группе пациентов, получающих максимальную дозу риоцигуата (1%), по сравнению с группой плацебо (4%). Риск возникновения гипотонии (10%) и анемии (8%) оказался выше в группе 2,5 мг риоцигуата по сравнению с группой плацебо (3% и 2%, соответственно). НЯ, потребовавшие прекращения приема риоцигуата при достижении максимальной дозы, отмечались у 8 (3%) больных: диарея, синкопе, одышка, гипоксемия, ухудшение ЛГ. В группе риоцигуата наблюдалось два (1%) летальных случая, не связанных с приемом препарата, в группе плацебо отмечалось 3 (2%) случая смерти [12].

Серьезными НЯ в РКИ CHEST-1 были правожелудочковая сердечная недостаточность (у 3% пациентов в каждой группе) и обмороки (у 2% пациентов в группе риоцигуата и у 3% пациентов в группе плацебо). За период 16-недельного лечения умерли 2 пациента (1%) в группе риоцигуата (1 – по причине сердечной недостаточности, 1 – острой почечной недостаточности) и 3 пациента (3%) в группе плацебо (по одному случаю дыхательной недостаточности, остановки кровообращения и остановки сердца) [12].

В открытых исследованиях у больных ЛАГ и ХТЭЛГ PATENT-2 и CHEST-2 новых НЯ выявлено не отмечалось. Так, в PATENT-2 НЯ были зарегистрированы у 238 (60%) больных в общей когорте, 45 (11%) пациентов прекратили лечение по причине переносимости.

Профиль безопасности риоцигуата в целом ряде неконтролируемых исследований соответствовал таковому в регистрационных исследованиях PATENT и CHEST [35].

Kneidinger B.M. и соавт. показали сохранение благоприятного профиля безопасности риоцигуата при улучшении параметров, характеризующих качество жизни и риск отдаленных исходов у коморбидных пациентов с ХТЭЛГ разных возрастных групп [36]. В одноцентровом ретроспективном исследовании 47 пациентов с ХТЭЛГ, получавших риоцигуат в клинике Мюнхенского университета ($n = 47$) разделялись на группы в зависимости от возраста (< 65 лет, 65-79 лет и ≥ 80 лет) и числа факторов риска сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (CH-сФВ) (< 2 по сравнению с ≥ 2 факторами риска). Во время титрования дозы пациенты старше 80 лет чаще сообщали о побочных эффектах (40%) по сравнению с другими возрастными группами (23% и 21% для пациентов моложе 65 лет и пациентов 65-79 лет, соответственно). 26% когорты сообщили о каком-либо побочном эффекте в период титрования. При этом 87% пациентов в общей группе и все 80-летние больные достигли максимальной поддерживающей дозы 7,5 мг/сутки. Частота любого побочного эффекта была одинаковой у пациентов в обеих группах факторов риска, а артериальная гипотония наблюдалась только у лиц с < 2 факторами риска CH-сФВ [36].

В исследовании RESPITE 32 (52%) пациента отметили НЯ, связанные с исследуемым препаратом, 10 (16%) – серьезные НЯ, которые у 2 (3%) пациентов были связаны с приемом риоцигуата. У 6 (10%) пациентов наблюдалось клиническое ухудшение, из которых у 2 больных наступила смерть, не связанная с приемом препарата [23]. В РКИ REPLACE общее число пациентов с НЯ в группах риоцигуата и ИФДЭ-5 было сопоставимым – 71% и 66%, соответственно [24]. В группе риоцигуата наиболее часто отме-

чались гипотония (14%), головная боль (13%) и диспепсия (9%); в группе ИФДЭ-5 – головная боль (7%), кашель (6%) и инфекция верхних дыхательных путей (6%). Серьезные НЯ были зарегистрированы у 7% пациентов в группе риоцигуата и у 17% больных в группе ИФДЭ-5. НЯ, потребовавшие прекращения терапии, имели место у 5% пациентов в группе риоцигуата и у 1% больных в группе ИФДЭ-5 [24].

Для изучения профиля безопасности риоцигуата было проведено международное многоцентровое, проспективное неконтролируемое неинтервенционное когортное исследование EXPERT с длительностью наблюдения за пациентами, получающими риоцигуат в рутинной клинической практике, до 4 лет [37]. Средний возраст пациентов составил $66,3 \pm 13,7$ лет. 198 (20,7%) пациентам риоцигуат назначался в комбинации с другими ЛАГ-специфическими препаратами (78,6%): с АРЭ – 62,1%, простаноидами – 4,9%, их сочетанием – 11,5%. Примерно половина больных с ХТЭЛГ, которые получали терапию риоцигуатом, имели неоперабельную форму заболевания. Большинство пациентов (76%) принимали риоцигуат в режиме монотерапии. В когорте пациентов, получавших комбинированную терапию, НЯ наблюдались чаще, чем при монотерапии. Так, при монотерапии риоцигуатом НЯ зарегистрированы у 476 (62,8%) больных, при его сочетании с АРЭ – у 116 (68,2%) больных, при применении риоцигуата совместно с простаноидами – у 8 (88,9%), в случае тройной терапии риоцигуатом, простаноидами и АРЭ – у 15 (78,9%) пациентов. У пациентов, которые начинали терапию риоцигуатом в течение менее 3 месяцев до включения в регистр, НЯ, связанные с приемом исследуемого препарата, отмечались ожидаемо чаще, чем у пациентов, которые получали лечение риоцигуатом в течение ≥ 3 месяцев до включения в регистр. Частота гипотонии, кровохарканья/легочных кровотечений у пациентов с ЛАГ, скорректированная по длительности воздействия, в исследовании EXPERT была ниже чем в PATENT-2. Частота кровохарканья/легочных кровотечений у пациентов с ХТЭЛГ, скорректированная по длительности воздействия, в исследовании EXPERT была сопоставимой с результатами CHEST-2 [38].

В исследовании EXPERT у 44 (13,5%) умерших пациентов с ЛАГ причины смерти указана в 30 случаях (правожелудочковая сердечная недостаточность – у 9 пациентов;

полиорганная недостаточность – у 3; по 2 (0,6%) случая дыхательной недостаточности, ЛАГ, диспноэ, внезапной сердечной смерти [37]. У умерших пациентов с ХТЭЛГ ($n = 101$ (10,6%)) причина смерти была указана в 48 случаях (правожелудочковая сердечная недостаточность – у 27 пациентов; смерть по неизвестной причине – у 19 больных). При этом летальные исходы, связанные с приемом риоцигуата, возникли в двух случаях (кровохарканье и отсутствие терапии) [38].

Финальный анализ регистра EXPERT показал сопоставимый с РКИ CHEST и PATENT-1/2 профиль безопасности риоцигуата при ЛАГ и ХТЭЛГ [37,38]. Длительное наблюдение в условиях реальной клинической практики не выявило новых сигналов безопасности.

Заключение

Для лечения пациентов с ЛАГ, неоперабельными/резидуальными формами ХТЭЛГ успешно применяются препараты патогенетического действия, среди которых риоцигуат занял достойное место. Результаты представленных исследований убедительно свидетельствуют в пользу положительного долгосрочного влияния терапии риоцигуатом на клинко-функциональный и гемодинамический профиль пациентов с ЛАГ и ХТЭЛГ. Оптимальный профиль безопасности и эффективности риоцигуата, продемонстрированный в крупных международных исследованиях и рутинной клинической практике, позволяет широко применять препарат для лечения указанных категорий пациентов. Перевод с ИФДЭ-5 на риоцигуат является безопасным и целесообразным, что подчеркивается в Евразийских и Российских клинических рекомендациях; в 2022 г. стратегия переключения на риоцигуат одобрена при неэффективности терапии ИФДЭ-5 в составе комбинированной терапии с АРЭ согласно новой версии Европейского документа [1-3].

Таким образом, оригинальность препарата, обусловленная наличием двойного механизма действия за счет прямой стимуляции рГЦ и сенсibilизации фермента к эндогенному NO, позволяет использовать риоцигуат не только в качестве длительной монотерапии, но также в составе комбинированной терапии, с реализацией стратегии переключения в случае неэффективности терапии ИФДЭ-5.

Список литературы

1. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Валиева З.С., соавт. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. Евразийский кардиологический журнал 2020; 1: 78-122. [Chazova I.E., Martynyuk T.V., Valieva Z.S., Azizov V.A., Barbarash O.L., Veselova T.N., Galyavich A.S., Gorbachevsky S.V., Zelveian P.A., Lazareva I.V., Mukarov M.A., Nakonechnikov S.N., Saidova M.A., Sarybaev A.S., Stukalova O.V., Shalaev S.V., Shmalts A.A. EURASIAN CLINICAL GUIDELINES ON DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PULMONARY HYPERTENSION. Eurasian heart journal. 2020;(1):78-122. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2020-1-78-122>
2. Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. Российские клинические рекомендации, 2020. [Pulmonary hypertension, including chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Russian clinical guidelines, 2020. (In Russ.)]. <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/137>
3. Humbert M., Kovacs G., Hoeper M.M., et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension Eur Respir J. 2022; 2200879. <https://doi.org/10.1183/13993003.00879-2022>
4. Мартынюк Т.В. Легочная гипертензия: Диагностика и лечение. Сер. Библиотека ФГБУ «НИМЦ кардиологии» Минздрава России. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство». 2018. — 304 с. [Martynyuk T.V. Pulmonary hypertension: Diagnosis and treatment. Ser. Library of the National Medical Research Center of Cardiology Russia. — M.: LLC "Medical Information Agency". 2018. — 304 p.] ISBN: 978-5-6040008-0-9.
5. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Валиева З.С. и соавт. Евразийские рекомендации по диагностике и лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (2020). Евразийский кардиологический журнал. 2021;1:6-43. [Chazova I.E., Martynyuk T.V., Valieva Z.S. 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. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2021-1-6-43>
6. Galie N., Humbert M., Vachiery J.L., et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Eur Heart J. 2016;37(1):67-119. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv317>
7. Schermuly R.T., Stasch J.-P., Pullamsetti S.S., et al. Expression and function of soluble guanylate cyclase in pulmonary arterial hypertension. European Respiratory Journal. 2008;32(4):881-91. DOI: <https://doi.org/10.1183/09031936.00114407>
8. Schmidt H.N., Hofmann F., Stasch J.P. (ed.). cGMP: Generators, Effectors and Therapeutic Implications. Handbook of Experimental Pharmacology 191. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2009. ISBN 978-3-540-68960-7. e-ISBN 978-3-540-68964-5.
9. Lee A.J., Chiao T.B., Tsang M.P. Sildenafil for pulmonary hypertension. Ann Pharmacother. 2005; 39(5):869-84. <https://doi.org/10.1345/aph.1e426>
10. Мартынюк Т.В., Дадачева З.Х., Парамонов В.М., соавт. Применение ингибитора фосфодиэстеразы типа 5 сildenaфила у больных с легочной гипертензией. Евразийский Кардиологический Журнал. 2015; 2: 42-49. [https://www.heartj.asia/jour/article/view/5633Martynyuk T.V., Dadacheva Z.H., Paramonov V.M., Arkhipova O.A., Nakonechnikov S.N., Chazova I.Y. Application of phosphodiesterase type 5 inhibitors sildenafil in patients with pulmonary hypertension. Eurasian heart journal. 2015;(2):42-49. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2015-2-42-49>
11. Guha M. First in class guanylate cyclase stimulator approved for PAH. Nat. Biotechnol. 2013;31:1064. <https://doi.org/10.1038/nbt1213-1064b>
12. Ghofrani H.-A., Galie N., Grimminger F., et al. Riociguat for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. N Engl J Med. 2013;369:330-40. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1209655>

13. Ghofrani H-A., D'Armini A.M., et al. Riociguat for the Treatment of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *N Engl J Med* 2013;369:319-329. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1209657>
14. Bayer Inc. FDA Approves Adempas as Treatment for CTEPH and PAH. www.adempas-us.com. October 8, 2013
15. Rubin L.J., Galie N., Grimminger F., et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a long-term extension study (PATENT-2). *Eur Respir J*. 2015;45(5):1303-13. <https://doi.org/10.1183/09031936.00090614>
16. Ghofrani H., Grimminger F., Grünig E., et al. Predictors of long-term outcomes in patients treated with riociguat for pulmonary arterial hypertension: data from the PATENT-2 open-label, randomised, long-term extension trial. *Lancet Respir Med*. 2016;4:361-71. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)30019-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30019-4)
17. Simonneau G., D'Armini A.M., Ghofrani H., et al. Predictors of long-term outcomes in patients treated with riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: data from the CHEST-2 open-label, randomised, long-term extension trial. *Lancet Respir Med*. 2016;4:372-80. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)30022-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30022-4)
18. Yang S., Yang Y., Zhang Y., et al. Haemodynamic effects of riociguat in CTEPH and PAH: a 10-year observational study. *ERJ Open Res* 2021;7:00082-2021. <https://doi.org/10.1183/23120541.00082-2021>
19. Sood N., Aranda A., Platt D., et al. Riociguat improves health-related quality of life for patients with pulmonary arterial hypertension: results from the phase 4 MOTION study. *Pulm Circ*. 2019;9(1):2045894018823715. <https://doi.org/10.1177/2045894018823715>
20. Thenappan T., Al-Naamani N., Ghio S., et al. Effect of riociguat on pulmonary arterial compliance in the PATENT and CHEST studies. *BioMed Research International Volume* 2018, Article ID 3293584, 9 pages <https://doi.org/10.1155/2018/3293584>
21. Chen Y., Li F., Luo J., et al. Comparative Efficacy and Safety of Targeted Therapies for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Canadian Respiratory Journal*. 2021. Article ID 1626971, 11 p. <https://doi.org/10.1155/2021/1626971>
22. Momoi M., Hiraide T., Shinya Y., et al. Triple oral combination therapy with macitentan, riociguat, and selexipag for pulmonary arterial hypertension. *Ther Advances in Respir Dis*. 2021;15:175346662199504. <https://doi.org/10.1177/1753466621995048>
23. Hoeper M.M., Simonneau G., Corris P.A., et al. RESPITE: switching to riociguat in pulmonary arterial hypertension patients with inadequate response to phosphodiesterase-5 inhibitors. *Eur Respir J*. 2017 Sep 9;50(3):1602425. <https://doi.org/10.1183/13993003.02425-2016>
24. Hoeper M.M., Al-Hiti H., Benza R.L., et al. 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* 2022;9(6):573-584. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30532-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30532-4)
25. Simonneau G., Ghofrani H-A, Corris P.A., et al. Assessment of the REPLACE study composite endpoint in riociguat-treated patients in the PATENT study. *Pulm Circ*. 2020;10(4):2045894020973124. <https://doi.org/10.1177/2045894020973124>
26. Andersen A., Korsholm K., Mellemkjær S., Nielsen-Kudsk J.E. Switching from sildenafil to riociguat for the treatment of PAH and inoperable CTEPH: Real-life experiences. *Respir Med Case Rep*. 2017;22:39-43. <https://doi.org/10.1016/j.rmcr.2017.06.005>
27. 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):539-42. <https://doi.org/10.1177/2045893217708566>
28. Raina A., Benza R.L., Farber H.W. Replacing a phosphodiesterase-5 inhibitor with riociguat in patients with connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension: a case series. *Pulm Circ*. 2017;7(3):741-46. <https://doi.org/10.1177/2045893217721694>
29. Yamamoto K., Tanabe N., Suda R., et al. Riociguat for patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Usefulness of transitioning from phosphodiesterase type 5 inhibitor. *Respir Investigation*. 2017;55(4):270-75. <https://doi.org/10.1016/j.resinv.2017.04.004>
30. Darocha S., Banaszkiewicz M., Pietrasik A., 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;269:283-88. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.07.015>
31. Kuroda K., Akagi S., Nakamura K., et al. Successful Transition From Phosphodiesterase-5 Inhibitors to Riociguat Without a Washout Period in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension and Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: A Pilot Cohort Study. *Heart Lung Circ*. 2020;29 (3):331-36. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2019.01.013>
32. Taran I.N., Belevskaya A.A., Saidova M.A., Martynyuk TV, Chazova IE et al. Initial Riociguat Monotherapy and Transition from Sildenafil to Riociguat in Patients with Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension: Influence on Right Heart Remodeling and Right Ventricular-Pulmonary Arterial Coupling. *Lung*. 2018;196(6):745-53. <https://doi.org/10.1007/s00408-018-0160-4>
33. Halank M., Tausche K., Grünig E., et al. Practical management of riociguat in patients with pulmonary arterial hypertension. 2019;13:1753466619868938. <https://doi.org/10.1177/1753466619868938>
34. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Адемпас. Регистрационный номер: ЛП-002639. От 05.10.2017 [Instructions for use of the medicinal product for medical use Adempas. Registration number: LP-002639. From 05.10.2017 (in Russ.)].
35. Мартынюк Т.В., Шмальц А.А., Горбачевский С.В., Чазова И.Е. Оптимизация специфической терапии легочной гипертензии: возможности риоцигуата. *Терапевтический архив* 2021;92(9):77-84. [Martynyuk TV, Shmalts AA, Gorbachevsky SV, Chazova IE. Optimization of specific therapy for pulmonary hypertension: the possibilities of riociguat. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021;93(9):1117-1124 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.09.201014>
36. Kneidinger B.M., Waelde A.P., Milger K. Riociguat in Patients with CTEPH and Advanced Age and/or Comorbidities. *J Clin Med*. 2022;11:1084. <https://doi.org/10.3390/jcm11041084>
37. Hoeper M.M., Gomez Sanchez M-A, Humber M., et al. Riociguat treatment in patients with pulmonary arterial hypertension: Final safety data from the EXPERT registry *Respir Med Actions*. 2020;77:106241. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.106241>
38. Ghofrani H-A., Gall H., Grünig E., et al. Safety of Riociguat for the Treatment of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Final Data Cut from the EXPERT Registry. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2019;199:A6067. https://doi.org/10.1164/ajrccm-conference.2019.199.1_MeetingAbstracts.A6067