

Биохимический путь оксида азота в терапии легочной артериальной гипертензии и результаты исследования RESPITE

А.А.Шмальц[✉], С.В.Горбачевский

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н.Бакулева» Минздрава России. 121552, Россия, Москва, Рублевское ш., д. 135;

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2

[✉]shmaltzanton@inbox.ru

Недостаточное содержание эндогенного оксида азота (NO) и циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) в стенке легочных сосудов играет важную роль в патогенезе легочной артериальной гипертензии (ЛАГ). Стимулятор растворимой гуанилатциклазы риоцигуат и ингибитор фосфодиэстеразы-5 (иФДЭ-5) силденафил увеличивают содержание цГМФ и имеют доказанную клиническую эффективность при ЛАГ. Потенциально выгодными особенностями механизма действия риоцигуата являются независимость от эндогенного оксида азота при синтезе цГМФ и независимость от других (помимо ФДЭ-5) изоферментов фосфодиэстераз. Клиническая возможность, безопасность и эффективность замены иФДЭ-5 на риоцигуат у больных ЛАГ впервые показана в неконтролируемом исследовании RESPITE и продолжает оцениваться в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании REPLACE.

Ключевые слова: легочная артериальная гипертензия, ЛАГ-специфическая терапия, стимуляторы растворимой гуанилатциклазы, ингибиторы фосфодиэстеразы-5, оксид азота.

Для цитирования: Шмальц А.А., Горбачевский С.В. Биохимический путь оксида азота в терапии легочной артериальной гипертензии и результаты исследования RESPITE. Системные гипертензии. 2018; 15 (2): 72–76. DOI: 10.26442/2075-082X_15.2.72-76

Nitrogen oxide biochemical pathway in pulmonary arterial hypertension therapy and REPLACE trial results

[Review]

А.А.Шмальц[✉], С.В.Горбачевский

A.N.Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery of the Ministry of Health of the Russian Federation. 121552, Russian Federation, Moscow, Rublevskoe sh., d. 135;

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation. 125995, Russian Federation, Moscow, ul. Barrikadnaia, d. 2/1

[✉]shmaltzanton@inbox.ru

For citation: Shmalts A.A., Gorbachevsky S.V. Nitrogen oxide biochemical pathway in pulmonary arterial hypertension therapy and REPLACE trial results. *Systemic Hypertension*. 2018; 15 (2): 72–76. DOI: 10.26442/2075-082X_15.2.72-76

Abstract

Endogenous nitric oxide (NO) and cyclic guanosine monophosphate (cGMP) deficiency in pulmonary vessels walls plays essential role in pulmonary arterial hypertension (PAH) pathogenesis. Soluble guanylate cyclase stimulator riociguat and phosphodiesterase-5 (PDE5) inhibitor sildenafil increase cGMP content and have proven clinical efficacy in PAH treatment. The potentially beneficial mechanisms of riociguat mechanism of action include endogenous NO independence in cGMP synthesis and its independence from other phosphodiesterase isoforms (other than PDE5). Clinical options, safety and effectiveness of iPDE5 – riociguat transition in patients with PAH were for the first time shown in non-controlled study RESPITE and the assessment is continued in randomized placebo-controlled trial REPLACE.

Key words: pulmonary arterial hypertension, PAH-specific therapy, soluble guanylate cyclase stimulators, phosphodiesterase-5 inhibitors, nitrogen oxide.

Морфологический субстрат легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) – прогрессирующая облитерация легочного сосудистого русла с плексогенной артериопатией – развивается за счет эндотелиальной дисфункции, гипертрофии меди, пролиферации и фиброза интимы, воспаления и локальных микротромбозов сосудов [1–5]. Как причиной, так и следствием этих патологических процессов служит дисбаланс между эндогенными медиаторами, препятствующими развитию легочно-сосудистой болезни (оксид азота и простагландин) и потенцирующими ее (эндотелин, тромбоксан А₂ и серотонин). Медикаментозное воздействие на некоторые из указанных мишеней лежит в основе современной ЛАГ-специфической терапии простагноидами, антагонистами рецепторов эндотелина (АРЭ), ингибиторами фосфодиэстеразы-5 (иФДЭ-5) и стимуляторами растворимой гуанилатциклазы (рГЦ) [1–5]. Последние два класса препаратов действуют по биохимическому пути оксида азота, который мы рассмотрим подробнее в свете недавно завершившегося клинического исследования RESPITE [6].

Роль эндогенного оксида азота (NO) в патогенезе ЛАГ чрезвычайно высока. К настоящему времени убедительно показано, что эндотелиальная дисфункция у больных ЛАГ всегда сопровождается уменьшением продукции NO [1–5, 7–11].

Составляющие биохимического пути оксида азота (рис. 1) в организме человека были открыты во второй половине XX в. [12–15].

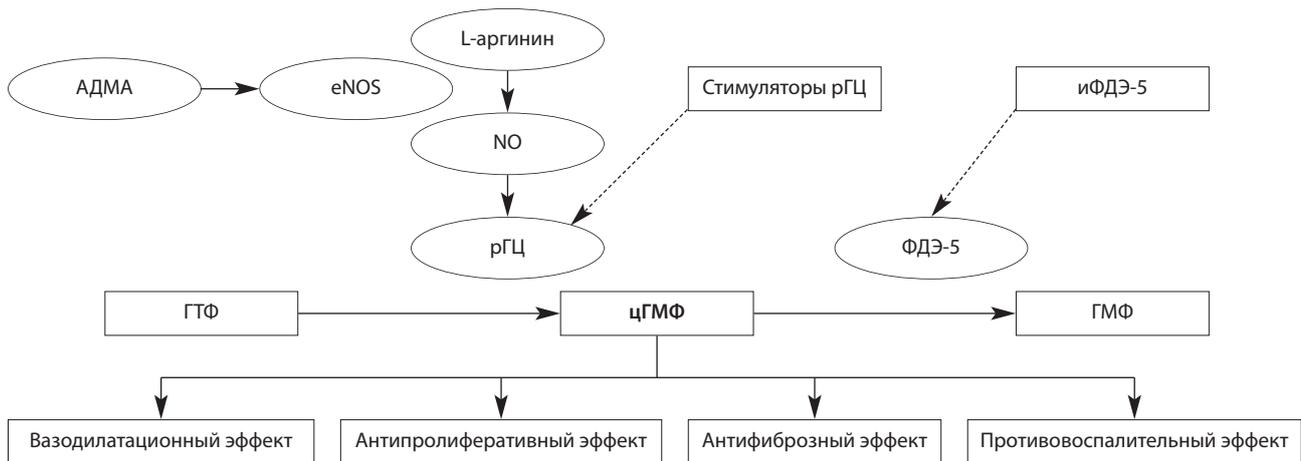
Оксид азота – короткоживущий реактивный газ с высокой проникающей способностью, вырабатываемый из L-аргинина NO-синтазой. Роль газообразного NO в управлении функциями клеток и органов человека была доказана в 1986 г., в 1992 г. журнал «Science» назвал NO «молекулой года», а в 1998 г. R.F.Furchgott, L.J.Ignarro и F.Murad были удостоены Нобелевской премии «за открытие оксида азота, сигнальной молекулы сердечно-сосудистой системы» [12–17].

Асимметричный диметиларгинин (АДМА) – наиболее значимый ингибитор NO-синтазы. В легких больных ЛАГ концентрация АДМА существенно повышена [18], а экспрессия NO-синтазы – понижена [19], что может служить объяснением снижения содержания эндогенного NO.

Растворимая гуанилатциклаза (рГЦ) – ключевой фермент, рецептор эндогенного NO, при воздействии которого рГЦ синтезирует циклический гуанозинмонофосфат [12, 14, 15].

Циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ) – сигнальная молекула, регулирует многие физиологические и патофизиологические функции сосудов, в том числе вызывает вазодилатацию (из-за релаксации гладкомышечных клеток средней оболочки), ингибирует пролиферацию, фиброз и воспали-

Рис. 1. Путь оксида азота в регуляции функции легочных сосудов (модифицировано по M.Wilkins [8] и D.O'Callaghan и соавт. [9]).



Примечание. eNOS – эндотелиальная синтаза оксида азота, ГМФ – гуанозинмонофосфат.

ние [8, 12, 14, 15]. Молекула цГМФ, открытая в 1960-х годах, долгое время оставалась «спящей принцессой», поскольку ее биологическая роль не была известна вплоть до 1980-х годов [14].

И наконец, фосфодиэстеразы (ФДЭ) – семейство ферментов, осуществляющих инактивацию цГМФ. В органах и тканях человека представлены разные изоферменты ФДЭ. В легких локализуется преимущественно ФДЭ-5, но присутствуют и некоторые другие типы ФДЭ (1, 3 и 4-й), разрушающие цГМФ [12, 14, 15, 20].

Ингибиторы ФДЭ-5 (иФДЭ-5) увеличивают содержание цГМФ в легочных сосудах, что приводит к вазодилатации, подавлению пролиферации и прочим специфическим эффектам. Однако наличие в легких других изоферментов ФДЭ, в отношении которых активность иФДЭ-5 невелика или отсутствует, потенциально может стать причиной снижения концентрации цГМФ [11, 20, 21].

Наиболее хорошо изученным иФДЭ-5 является силденафил. Клиническая эффективность силденафила у больных ЛАГ (улучшение переносимости физической нагрузки, в том числе увеличение дистанции 6-минутной ходьбы (6МХ), улучшение функционального класса (ФК) ЛАГ, качества жизни и гемодинамических показателей, удлинение времени до клинического ухудшения) показана в рандомизированных контролируемых исследованиях SUPER-1, PACES, Sastry и Singh [22–25]. Силденафил – единственный препарат своего класса, зарегистрированный для лечения легочной гипертензии в Российской Федерации [21].

Однако к настоящему времени показано, что часть пациентов с ЛАГ (по некоторым данным – до 60%) недостаточно отвечают на терапию иФДЭ-5 [10, 11, 26]. В исследовании SERAPHIN (в контрольной группе) лишь у половины пациентов, получавших монотерапию иФДЭ-5 в течение 3 лет, не отмечалось прогрессирования заболевания [6, 27]. Причины этого могут крыться в пониженной концентрации эндогенного NO в стенке легочных сосудов больных ЛАГ, а также в разрушении цГМФ изоферментами ФДЭ, в отношении которых активность силденафила невелика или отсутствует [11, 20, 26]. В связи с этим было высказано предположение, что хорошей альтернативой для больных ЛАГ, не отвечающих на терапию иФДЭ-5, могли бы стать стимуляторы рГЦ [26].

Риоцигуат обладает двойным механизмом действия: во-первых, способствует повышению синтеза цГМФ посредством прямой стимуляции рГЦ, подобно NO и независимо от него; во-вторых, сенсibiliзирует рГЦ к эндогенному оксиду азота путем стабилизации связи NO-рГЦ [10, 15, 26, 28–32]. Восстановление естественного метаболического пути NO-рГЦ-цГМФ вызывает увеличение продукции цГМФ. Способность риоцигуата стимулировать синтез цГМФ в условиях дефицита

оксида азота, часто наблюдаемого при ЛАГ, – потенциальное преимущество перед иФДЭ-5 [26].

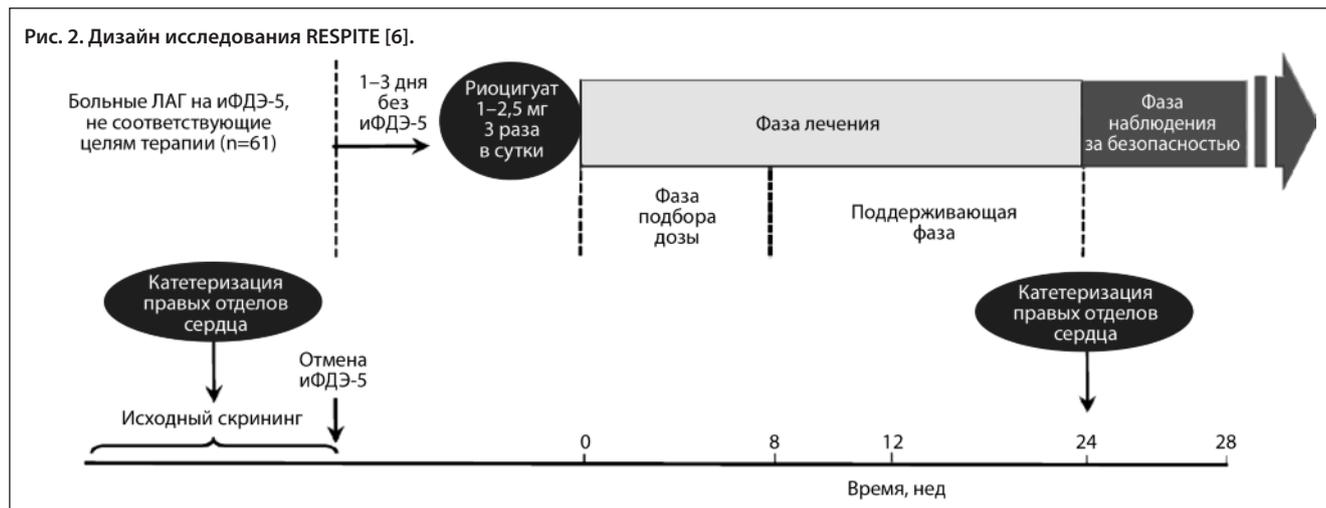
Клиническая эффективность риоцигуата у больных ЛАГ (увеличение дистанции 6МХ, улучшение ФК ЛАГ, гемодинамических и биохимических показателей, повышение качества жизни и увеличение времени до клинического ухудшения) показана в рандомизированном контролируемом исследовании PATENT-1 и неконтролируемом исследовании по оценке долгосрочных результатов PATENT-2 [30, 33]. Рандомизированное контролируемое исследование PATENT PLUS, в котором изучалась терапия риоцигуатом на фоне силденафила, было досрочно прекращено вследствие высокой частоты нежелательных явлений, главным образом системной гипотонии [34].

В сентябре 2017 г. были опубликованы результаты клинического исследования RESPITE, призванного оценить эффективность замены иФДЭ-5 на риоцигуат у больных ЛАГ [6]. Целью исследования являлся ответ на вопросы, является ли такая замена безопасной, возможной и целесообразной. В это открытое международное многоцентровое несравнительное неконтролируемое исследование IIIb фазы включались пациенты 18–75 лет с ЛАГ (идиопатической, наследуемой, ассоциированной с приемом лекарств, токсинов и врожденными пороками сердца) из 9 стран Европы и Северной Америки. У всех больных наблюдался недостаточный клинический ответ на стабильные дозы силденафила (минимальная доза 20 мг 3 раза в сутки, максимальная – 80 мг 3 раза в сутки) или тадалафила (40 мг 1 раз в сутки) в течение более 90 дней с или без фоновой терапии АРЭ. Недостаточный ответ на терапию иФДЭ-5 (критерии включения в исследование RESPITE) определялся как:

- III ФК по классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ);
- дистанция 6МХ от 165 до 440 м;
- сердечный индекс менее 3,0 л/мин на 1 м²;
- среднее давление в легочной артерии >30 мм рт. ст.;
- давление заклинивания легочной артерии ≤15 мм рт. ст.;
- легочное сосудистое сопротивление больше 400 дин·с/см⁵.

Исследование состояло из «отмывочной» от иФДЭ-5 фазы, фазы титрации риоцигуата и фазы поддерживающей терапии. В течение начального 14-недельного скрининга проводилось исходное обследование с катетеризацией правых отделов сердца на фоне терапии иФДЭ-5 (рис. 2). Затем за 1–3 дня до назначения первой дозы риоцигуата отменялись иФДЭ-5 (силденафил за 24 ч и тадалафил за 72 ч); дозы АРЭ не менялись.

Начальная доза риоцигуата составляла 1 мг 3 раза в сутки и увеличивалась согласно схеме титрования на 0,5 мг на прием каждые 2 нед до максимально переносимой дозы или же дозы 2,5 мг 3 раза в сутки [6, 35, 36]. Индивидуальную подобранную



дозу пациенты получали следующие 16 нед. Клиническое обследование проводилось в начале и на 2, 4, 6, 8, 12 и 24-й неделе терапии. Повторная катетеризация правых отделов сердца выполнялась на 24-й неделе.

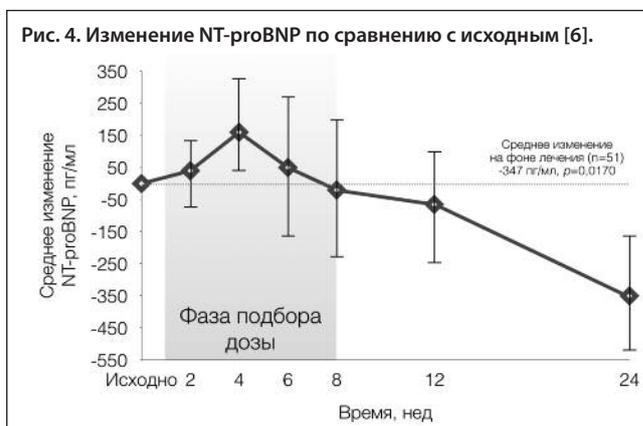
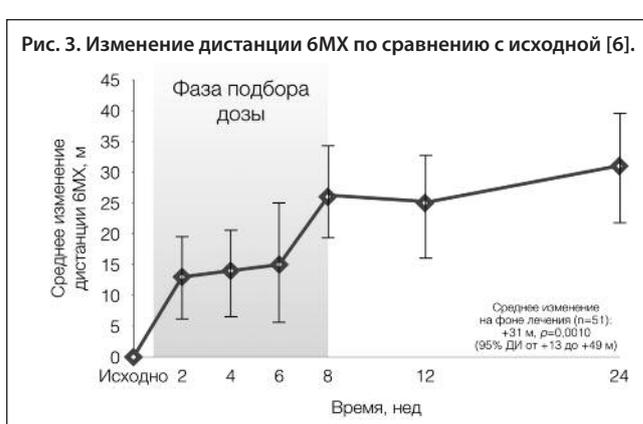
В конце исследования пациенты могли стать участниками расширенной фазы лечения риоцигуатом в течение 18 мес. Если по той или иной причине больной не завершал программу исследования или не входил в расширенную фазу лечения, наблюдение за безопасностью при отмене препарата велось в течение 30 дней.

Конечными точками исследования RESPITE были: изменение к 24-й неделе терапии дистанции 6МХ, концентрации в крови N-терминального фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), ФК по ВОЗ, показателей гемодинамики, качества жизни по шкале EQ-5D, пропорция больных с клиническим ухудшением, безопасность и переносимость препарата. Также было оценено число ответчиков на комбинированную конечную точку, определенную как отсутствие к 24-й неделе лечения клинического ухудшения, достижение I–II ФК по ВОЗ и повышение дистанции 6МХ ≥ 30 м.

К клиническому ухудшению относили смерть, атриосептостомию, трансплантацию легких, связанную с ЛАГ внеплановую госпитализацию, начало терапии новым ЛАГ-специфическим препаратом (АРЭ, ингаляционным или пероральным простаноидом), потребность в модификации ЛАГ-специфической терапии, инициацию терапии внутривенным или подкожным простаноидом, стойкое снижение $>15\%$ от исходной или $>30\%$ от последнего измерения дистанции 6МХ, стойкое ухудшение ФК по ВОЗ, а также появление или прогрессирование симптомов/признаков правожелудочковой недостаточности в случае, если она не поддавалась терапии пероральными диуретиками.

Из 79 первоначально обследованных больных в исследовании RESPITE вошли 61. У большинства имелась идиопатическая ЛАГ (n=56, 92%), у всех был III ФК по ВОЗ. 40 (66%) пациентов исходно получали силденафил и 21 (34%) – тадалафил. При этом в 14 (23%) случаях лечение иФДЭ-5 продолжалось ≤ 6 мес, в 47 (77%) случаев >6 мес (максимум в течение 10 лет). Исходно 50 (82%) больных также получали АРЭ: 23 (38%) – амбризентан, 16 (26%) – бозентан и 11 (18%) – мацитентан. 45 (74%) больных получали диуретическую терапию, у 2 (3%) она была инициирована во время исследования.

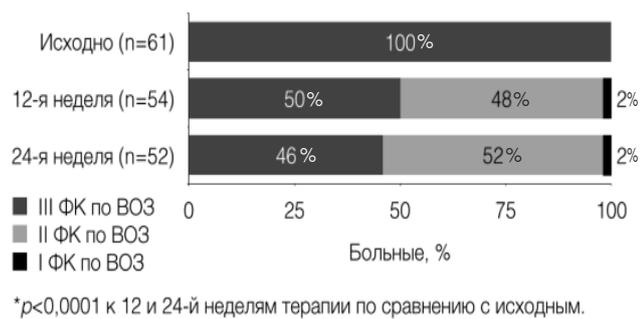
Из 61 включенного в исследование пациента 24-недельный курс терапии риоцигуатом завершил 51 (84%), 10 (16%) прервали лечение. В 4 случаях лечение было прекращено из-за побочных явлений, в 1 – из-за смерти, в 1 – из-за отсутствия эффективности, в 1 – по инициативе лечащего врача и в 3 – самостоятельно пациентами. На 24-й неделе 47 из 51 (92%) завершивших исследование больных получали максимальную дозу риоцигуата 2,5 мг 3 раза в день, оставшиеся 4 (8%) – 2 мг 3 раза в день.



К 24-й неделе терапии риоцигуатом дистанция 6МХ повысилась по сравнению с исходной в среднем на 31 ± 63 м (95% доверительный интервал – ДИ 13–49 м, $p=0,0010$); рис. 3. NT-proBNP снизился в среднем на 347 ± 1235 пг/мл (относительное снижение на 22%, 95% ДИ 5–37%, $p=0,0170$); рис. 4. У 28 из 52 (54%) больных ФК по ВОЗ улучшился (у 52% до II ФК, у 2% – до I ФК, $p<0,0001$), рис. 5. Улучшились также и некоторые гемодинамические критерии ЛАГ: легочное сосудистое сопротивление снизилось в среднем на 103 ± 296 дин \times с \times см $^{-5}$ (95% ДИ от -188 до -18 дин \times с \times см $^{-5}$, $p=0,0184$), сердечный индекс повысился на $0,3 \pm 0,5$ л/мин/м 2 (95% ДИ 0,2–0,5 л/мин/м 2 , $p=0,0001$) и др.

Комбинированной конечной точки (I–II ФК по ВОЗ, повышения дистанции 6МХ ≥ 30 м при отсутствии клинического ухудшения) к 24-й неделе терапии риоцигуатом достигли 16 из 51 (31%) пациентов. При этом низкий риск ЛАГ, соглас-

Рис. 5. ФК по ВОЗ исходно, через 12 и 24 нед терапии [6].



но Европейским рекомендациям по диагностике и лечению легочной гипертензии (рекомендации ESC/ERS, 2015 [4]), к окончанию 24-недельного курса наблюдался у 41% больных против 15%, имевших низкий риск исходно.

У 6 (10%) пациентов были документированы 7 событий, интерпретированных как клиническое ухудшение: 2 случая смерти, не связанной с приемом препарата, 2 случая начала терапии новым ЛАГ-специфическим препаратом, 2 случая снижения дистанции 6МХ из-за ЛАГ и 1 случай нарастания правожелудочковой недостаточности, не отвечающей на терапию пероральными диуретиками. Случаев клинического ухудшения во время смены силденафила на риоцигуат не было. Профиль безопасности риоцигуата в исследовании RESPIRE в целом был сопоставим с таковым в исследованиях PATENT-1 и PATENT-2 [6, 30, 33].

Сильными сторонами исследования RESPIRE стали проспективный и многоцентровый дизайн, относительно однородная популяция пациентов, использование катетеризации правых отделов сердца и независимая оценка случаев клинического ухудшения. К недостаткам исследования следует отнести отсутствие контрольной группы, небольшое число включенных пациентов, открытый дизайн, относительно высокий (16%) показатель не завершивших исследование и отсутствие продленной фазы наблюдения.

В настоящее время концепция перехода на риоцигуат при недостаточной эффективности иФДЭ-5 продолжает оцениваться в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании REPLACE (Riociguat rEplacing PDE-5i Therapy evaluated Against Continued PDE-5i therapy, NCT02891850), начавшемся в 2016 г. [37].

Стратегической целью лечения больных ЛАГ, согласно Российским, 2016 г. [2] и Европейским, 2015 г. [4] рекомендациям, является достижение и длительное сохранение статуса низкого риска. При этом традиционный подход к повышению эффективности ЛАГ-специфической терапии при прогрессировании легочно-сосудистой болезни – добавление нового препарата с сохранением предыдущих (так называемая последовательная комбинированная терапия) – в наши дни пересматривается. Так, согласно Европейским рекомендациям по диагностике и лечению легочной гипертензии, 2015 г. [4], уже у больных ЛАГ II–III ФК возможна начальная комбинированная терапия. Американские рекомендации по фармакотерапии ЛАГ у взрослых (рекомендации CHEST, 2014 г. [38]) не исключают возможность замены неэффективного препарата на эффективный. Российские рекомендации по легочной гипертензии, 2016 г. [2] также предусматривают эту возможность. Сведения по замене ЛАГ-специфических препаратов накапливаются в литературе [39–44]. В 2017 г. Dos Santos Fernandes и соавт. предложили схему лечения ЛАГ, основанную на замене утративших эффективность препаратов еще до эскалации терапии [45]; рис. 6.

Дополнительным аргументом, особенно в условиях РФ, за тактику замены ЛАГ-специфических препаратов с недостаточной эффективностью служит меньшая стоимость монотерапии по сравнению с комбинированной терапией.



АДЕМПАС®. Международное непатентованное наименование: риоцигуат. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 0,50; 1,00; 1,50; 2,00 или 2,50 мг риоцигуата микронизированного. **Показания к применению:** хроническая тромбэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ), группа 4 по классификации ВОЗ; неоперабельная ХТЭЛГ, персистирующая или рецидивирующая ХТЭЛГ после оперативного лечения; легочная артериальная гипертензия (ЛАГ), группа 1 по классификации ВОЗ, II–III ФК по классификации ВОЗ (в монотерапии либо в комбинации с антагонистами рецепторов эндотелина или простаноидами); идиопатическая ЛАГ, наследственная ЛАГ, ЛАГ, ассоциированная с болезнями соединительной ткани. **Противопоказания:** одновременное применение с ингибиторами ФДЭ-5 (такими как силденафил, тадалафил, вardenafil); тяжелые нарушения функции печени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью, класс С, опыт клинического применения отсутствует); повышенная чувствительность к риоцигуату или любому другому компоненту, входящему в состав препарата; беременность и период грудного вскармливания; одновременный прием с нитратами или донаторами оксида азота (такими как амилнитрит) в любой лекарственной форме; легочная гипертензия, ассоциированная с идиопатическими интерстициальными пневмониями (ЛГ-ИИП); возраст до 18 лет; врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (в связи с наличием в составе лактозы); тяжелая артериальная гипотензия на момент начала терапии (систолическое артериальное давление менее 95 мм рт.ст., опыт клинического применения отсутствует); тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина менее 15 мл/мин) и применение у пациентов, находящихся на гемодиализе (опыт клинического применения отсутствует). **С осторожностью:** необходимо соблюдать дополнительную осторожность при назначении препарата в следующих ситуациях: у пациентов с легочной гипертензией, имеющих дополнительные факторы риска кровотечения из дыхательных путей, особенно у тех, кто получает антикоагулянтную терапию; у пациентов, получающих гипотензивную терапию или имеющих исходную артериальную гипотензию, гиповолемию, либо тяжелую обструкцию путей оттока из левого желудочка или вегетативную дисфункцию; при одновременном применении с сильными ингибиторами изоферментов CYP и P-gp/BCRP, такими как азоловые противогрибковые средства (например, кетоконазол, итраконазол) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавир), в связи с выраженным увеличением экспозиции риоцигуата; при одновременном применении с сильными ингибиторами изофермента CYP1A1, такими как ингибитор тирозинкиназы эрлотиниб, и сильными ингибиторами P-gp/BCRP, такими как иммуносупрессивный препарат циклоспорин А, может увеличиваться экспозиция риоцигуата; у пациентов с нарушениями функции почек (клиренс креатинина менее 80 мл/мин, но более 15 мл/мин); у пациентов с умеренным нарушением функции печени (7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью, класс В); у пациентов пожилого возраста (65 лет и старше). **Побочное действие:** очень часто – головокружение, головная боль, диспепсия, диарея, тошнота, рвота, периферические отеки, часто – гастроэнтерит, анемия (включая соответствующие лабораторные показатели), учащенное сердцебиение, снижение артериального давления, кровохарканье, носовое кровотечение, заложенность носа, гастрит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, дисфагия, боль в разных отделах ЖКТ, запор, вздутие живота. **Регистрационный номер:** ЛП-002639. Актуальная версия инструкции от 05.10.2017. **Производитель:** Байер АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация (включая информацию о способе применения и дозе) содержится в инструкции по применению.

Инструкция по медицинскому применению препарата Адемпас®. Материал для специалистов здравоохранения. ЛАГ – легочная артериальная гипертензия; ХТЭЛГ – хроническая тромбэмболическая легочная гипертензия; РГЦ – растворимая гуанилатциклаза.



Таким образом, риоцигуат и силденафил увеличивают содержание цГМФ в легочных сосудах путем воздействия на разные участки биохимического пути оксида азота. Оба препарата имеют доказанную клиническую эффективность при

ЛАГ. Скованные одной биохимической цепью и связанные одной клинической целью, они тем не менее не могут назначаться совместно. Потенциально выгодными особенностями механизма действия риоцигуата являются независимость от эндогенного оксида азота при синтезе цГМФ и независимость от других (помимо ФДЭ-5) изоферментов фосфодиэстераз. Клиническая возможность, безопасность и эффективность замены иФДЭ-5 на риоцигуат у больных ЛАГ впервые была показана в неконтролируемом исследовании RESPITE и продолжает оцениваться в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании REPLACE.

Важным, но пока нерешенным остается вопрос об идентификации пациентов с потенциально недостаточным ответом на иФДЭ-5 (и соответственно с более благоприятным ответом на риоцигуат) еще до инициации ЛАГ-специфической терапии. При этом степень дефицита эндогенного NO в организме могла бы быть оценена за счет плазменных концентраций таких биомаркеров, как АДМА [6, 18].

Литература/References

1. Легочная гипертензия. Под ред. И.Е.Чазовой, Т.В.Мартынюк. М.: Практика, 2015. / Legochnaia gipertenzia. Pod red. I.E.Chazovoi, T.V.Martyniuk. M.: Praktika, 2015. [in Russian]
2. Легочная гипертензия. Российские клинические рекомендации, 2016. http://cr.rosminzdrav.ru/schema.html?id=136#/text/Legochnaia_gipertenzia. Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii, 2016. <http://cr.rosminzdrav.ru/schema.html?id=136#/text> [in Russian]
3. Galiè N, Simonneau G. (eds). Updates in Pulmonary Hypertension Proceedings of the 5th World Symposium on Pulmonary Hypertension. J Am Coll Cardiol 2013; 62 (25; Suppl. D).
4. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Heart J 2016; 37 (1).
5. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL и соавт. Рекомендации ESC/ERS по диагностике и лечению легочной гипертензии. Рос. кардиол. журн. 2016; 5 (133): 5–64. / Galiè N, Humbert M, Vachiery JL i soavt. Rekomendatsii ESC/ERS po diagnostike i lecheniiu legochnoi gipertenzii. Ros. kardiol. zhurn. 2016; 5 (133): 5–64. [in Russian]
6. Hoepfer MM, Simonneau G, Corris PA et al. RESPITE: switching to riociguat in pulmonary arterial hypertension patients with inadequate response to phosphodiesterase-5 inhibitors. Eur Respir J 2017; 50 (3): 1602425.
7. Madigan M, Zuckerbraun B. Therapeutic Potential of the Nitrite-Generated NO Pathway in Vascular Dysfunction. Front Immunol 2013; 4: 174.
8. Wilkins MR. Pulmonary hypertension: the science behind the disease spectrum. Eur Respir Rev 2012; 21 (123): 19–26.
9. O'Callaghan DS, Savale L, Montari D et al. Treatment of pulmonary arterial hypertension with targeted therapies. Nat Rev Cardiol 2011; 8: 526–38.
10. Ghofrani HA, Voswinckel R, Gall H et al. Riociguat for pulmonary hypertension. Future Cardiol 2010; 6: 155–66.
11. Stasch JP, Pacher P, Evgenov OV. Soluble guanylate cyclase as an emerging therapeutic target in cardiopulmonary disease. Circulation 2011; 123: 2263–73.
12. Ignarro LJ. NO More Heart Disease: How Nitric Oxide Can Prevent – Even Reverse – Heart Disease and Strokes. New York: St. Martin's Press; 2005.
13. Lundberg JO, Gladwin MT, Weitzberg E. Strategies to increase nitric oxide signaling in cardiovascular disease. Nat Rev Drug Discov 2015; 14 (9): 623–41.
14. cGMP: Generators, Effectors and Therapeutic Implications. Ed. by: HH Schmidt, F Hofmann, JP Stasch. Handbook of Experimental Pharmacology 191. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2009.
15. Stasch JP, Evgenov OV. Soluble Guanylate Cyclase Stimulators in Pulmonary Hypertension. In: Humbert et al. (eds.). Pharmacotherapy of Pulmonary Hypertension. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2013; p. 279–313.
16. Cooper CJ, Landzberg MJ, Anderson TJ et al. Role of nitric oxide in the local regulation of pulmonary vascular resistance in humans. Circulation 1996; 93: 266–71.
17. Koshland DE. The Molecule of the Year. Science 1992; 258: 1861.
18. Kielstein JT, Bode-Böger SM, Hesse G et al. Asymmetrical dimethylarginine in idiopathic pulmonary arterial hypertension. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2005; 25 (7): 1414–8.
19. Giaid A, Saleh D. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. N Engl J Med 1995; 333 (4): 214–21.
20. Hemnes AR, Champion HC. Sildenafil, a PDE5 inhibitor, in the treatment of pulmonary hypertension. Exp Rev Cardiovasc Ther 2006; 4: 293–300.
21. Ревацио®. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения. ЛП-000197-13052014. http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=59d051ad-f651-452e-acbd-aaae0b671b74&t=96e8cd08-f9fc-4471-a60b-303dc92f2b5a/Revatsio®. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения. ЛП-000197-13052014. http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=59d051ad-f651-452e-acbd-aaae0b671b74&t=96e8cd08-f9fc-4471-a60b-303dc92f2b5a [in Russian]
22. Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. New Engl J Med 2005; 353: 2148–2157.
23. Simonneau G, Rubin LJ, Galiè N et al. Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized trial. Ann Intern Med 2008; 149: 521–30.
24. Sastry BK, Narasimhan C, Reddy NK, Raju BS. Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. J Am Coll Cardiol 2004; 43 (7): 1149–53.
25. Singh TP, Rohit M, Grover A et al. A randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study to evaluate the efficacy of oral sildenafil therapy in severe pulmonary artery hypertension. Am Heart J 2006; 151 (4): 851.e1–5.
26. Guha M. First-in-class guanylate cyclase stimulator approved for PAH. Nat Biotechnol 2013; 31: 1064.
27. Pulido T, Adzerkio I, Channick RN et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 2013; 369: 809–18.
28. Evgenov OV, Pacher P, Schmidt PM et al. NO-independently acting stimulators and activators of soluble guanylate cyclase: discovery and therapeutic potential. Nat Rev Drug Discov 2006; 5 (9): 755–68.
29. Mittendorf J, Weigand S, Alonso-Alija C et al. Discovery of riociguat (BAY 63-2521): a potent, oral stimulator of soluble guanylate cyclase for the treatment of pulmonary hypertension. Chem Med Chem 2009; 4: 853–65.
30. Ghofrani HA, Galiè N, Grimminger F, Grünig E et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 2013; 369: 330–40.
31. Таран И.Н., Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н., Чазова И.Е. Инновация в медикаментозном лечении легочной артериальной гипертензии: стимулятор растворимой гуанилатциклазы – риоцигуат. Евразийский кардиол. журн. 2015; 4: 12–9. / Taran I.N., Martyniuk T.V., Nakonechnikov S.N., Chazova I.E. Innovatsiia v medikamentoznom lechenii legochnoi arterial'noi gipertenzii: stimulator rastvorimoi guanilatsiklazu – riotsiguat. Evraziiskii kardiol. zhurn. 2015; 4: 12–9. [in Russian]
32. Адемпас. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения. ЛП-002639-250914. http://grls.rosminzdrav.ru/ImgInstr.aspx?folder=ScanVavilova&Filepath=Vneseno_v_Grls441575VP&idReg=86125&isOld=1&fileType=jpg&folder=2/Adempas. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения. ЛП-002639-250914. http://grls.rosminzdrav.ru/ImgInstr.aspx?folder=ScanVavilova&Filepath=Vneseno_v_Grls441575VP&idReg=86125&isOld=1&fileType=jpg&folder=2 [in Russian]
33. Rubin LJ, Galiè N, Grimminger F et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a long-term extension study (PATENT-2). Eur Respir J 2015; 45: 1303–13.
34. Galiè N, Muller K, Scalise AV, Grünig E. PATENT PLUS: a blinded, randomised and extension study of riociguat plus sildenafil in PAH. Eur Respir J 2015; 45: 1314–22.
35. Bayer AG. Adempas (riociguat tablets): EU summary of product characteristics. www.euro.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002737/WC500165034.pdf Date last updated: March 27, 2014. Accessed: 2017.
36. Bayer AG. Adempas: US prescribing information. http://labeling.bayerhealthcare.com/html/products/pi/Adempas_PL.pdf Date last updated: February 23, 2014. Accessed: 2017.
37. REPLACE. Riociguat replacing PDE-5i therapy evaluated against continued PDE-5i therapy. Clinical Trials.gov Identifier: NCT02891850.
38. Taichman DB, Ornelas J, Chung L et al. Pharmacologic therapy for pulmonary arterial hypertension in adults: CHEST guideline and expert panel report. Chest 2014; 146 (2): 449–75.
39. Politi M, Caruso N, Lescano J et al. Switch from bosentan to macitentan in adult outpatients with pulmonary arterial hypertension: a real-world study. J Heart Lung Transplant 2017; 36: 4 (Suppl.): S166.
40. Blok JM, van Riel ACM, van Dijk APJ et al. From bosentan to macitentan for pulmonary arterial hypertension and adult congenital heart disease: Further improvement? Int J Cardiol 2017; 227: 51–2.
41. Safdar Z, Thakur A, Frost A. Tolerability of switch to macitentan from bosentan in pulmonary arterial hypertension. South Med J 2017; 110: 223–8.
42. Sitbon O, Manes A, Jais X et al. Rapid switch from intravenous epoprostenol to intravenous treprostinil in patients with pulmonary arterial hypertension. J Cardiovasc Pharmacol 2007; 49: 1–5.
43. Coons JC, Miller T, Simon MA et al. Oral treprostinil for the treatment of pulmonary arterial hypertension in patients transitioned from parenteral or inhaled prostacyclins: case series and treatment protocol. Pulm Circ 2016; 6: 132–5.
44. Lichtblau M, Harzheim D, Ehken N 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: 105–12.
45. Dos Santos Fernandes CJC, Humbert M, Souza R. Challenging the concept of adding more drugs in pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 2017; 50: 1701527 <https://doi.org/10.1183/13993003.01527-2017>.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Шмальц Антон Алексеевич – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд-ния хирургического лечения заболеваний сердца с прогрессирующей легочной гипертензией ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н.Бакулева», доц. каф. сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: shmaltzanton@inbox.ru

Горбачевский Сергей Валерьевич – д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием хирургического лечения заболеваний сердца с прогрессирующей легочной гипертензией ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н.Бакулева», проф. каф. сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: svgorby@newmail.ru