

НИИ Комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, г. Кемерово

**Национальный Медицинский Исследовательский Центр кардиологии,
НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова,
Отдел легочной гипертензии и заболеваний сердца, г. Москва**



Начальная монотерапия риоцигуатом и способ оптимизации терапии в виде замены силденафила на риоцигуат у пациентов с идиопатической лёгочной гипертензией и хронической тромбоэмболической лёгочной гипертензией: влияние на ремоделирование сердца и сердечно-сосудистое сопряжение

к.м.н., м.н.с. лаборатории реабилитации, отдела МФА

И.Н. Таран

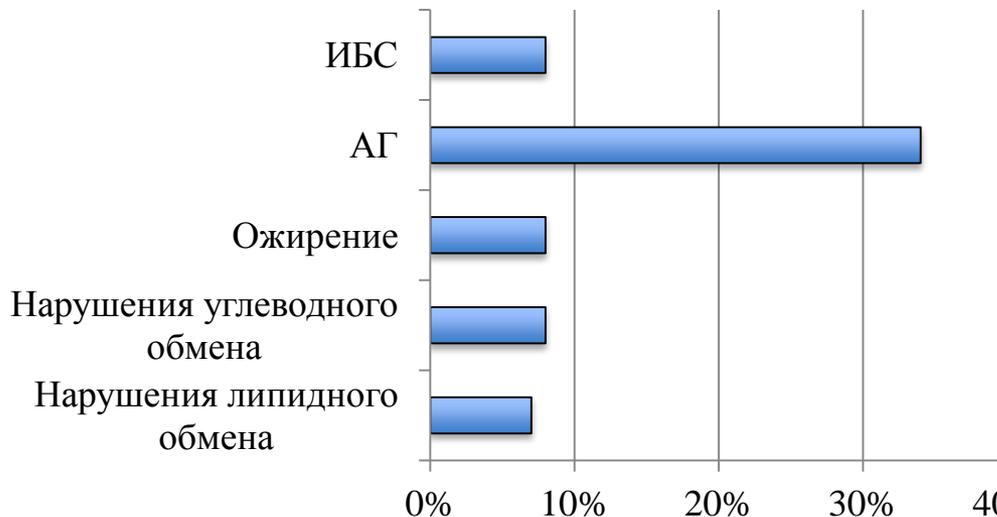
VIII Съезд кардиологов Сибирского Федерального Округа
10 октября 2019 г.

Демографическая характеристика пациентов с ИЛГ и ХТЭЛГ по данным международных регистров

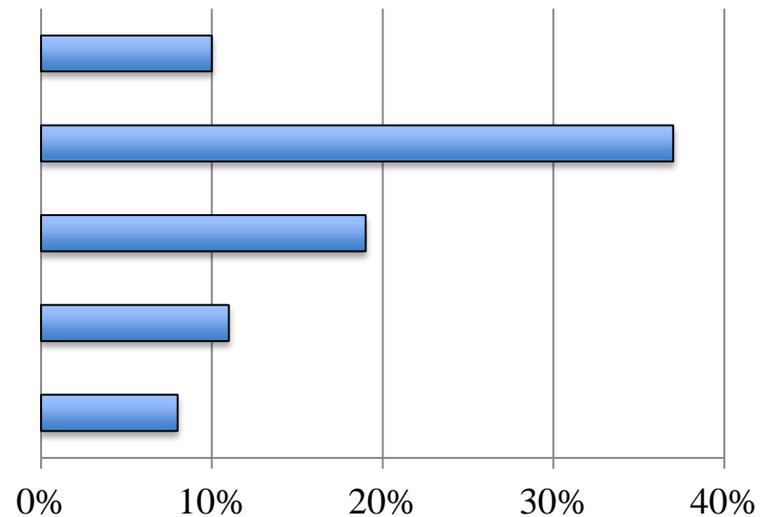
Регистры	Возраст, годы
	ИЛГ
Российская Федерация	41±12,8
COMPERA 2013 г	65±15
Франция 2010г	52±15
REVEAL (США) 2008-2010г	50±15
Англия 2012 г	50±17
Шотландия – SMR 2007г	49±11
НИН (США) 1987г	36±15

Регистры	Возраст, годы
	ХТЭЛГ
Российская Федерация	45,8±13,7
COMPERA	63, 5±15
Швеция SPAHR 2008-2014	Медиана 70 лет
CHEST	Медиана 59 лет
CAPTURE (ретроспектив.)	64 ±16

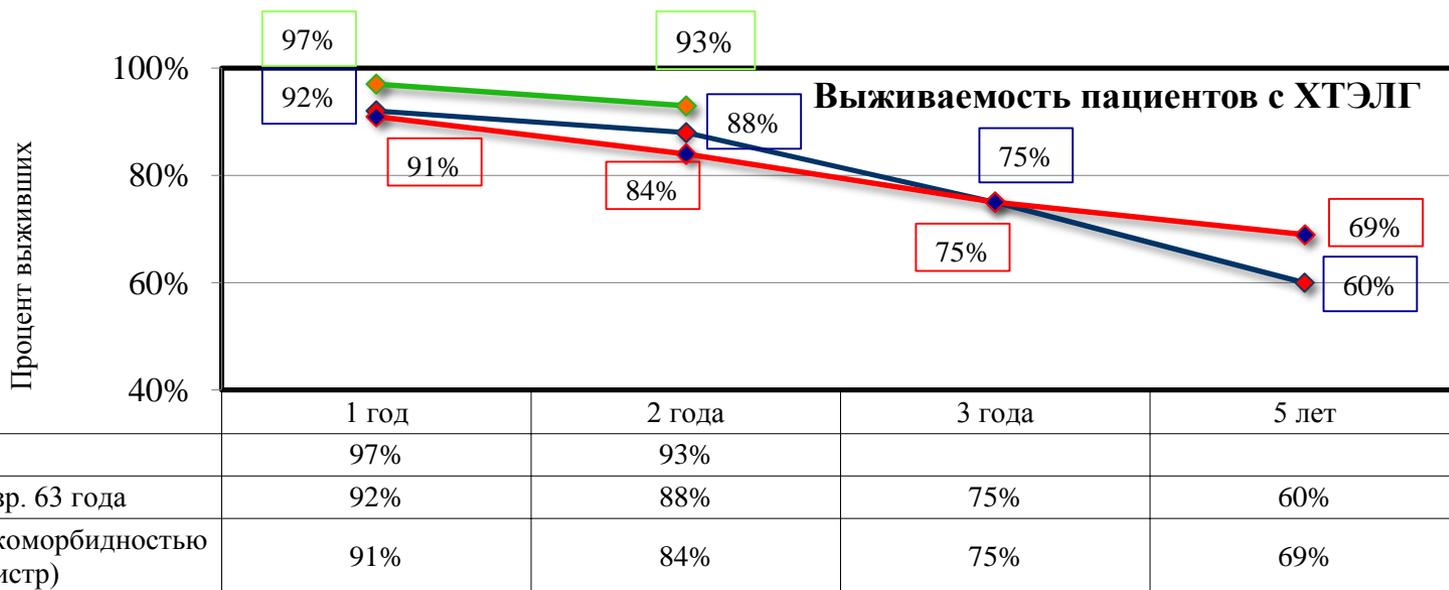
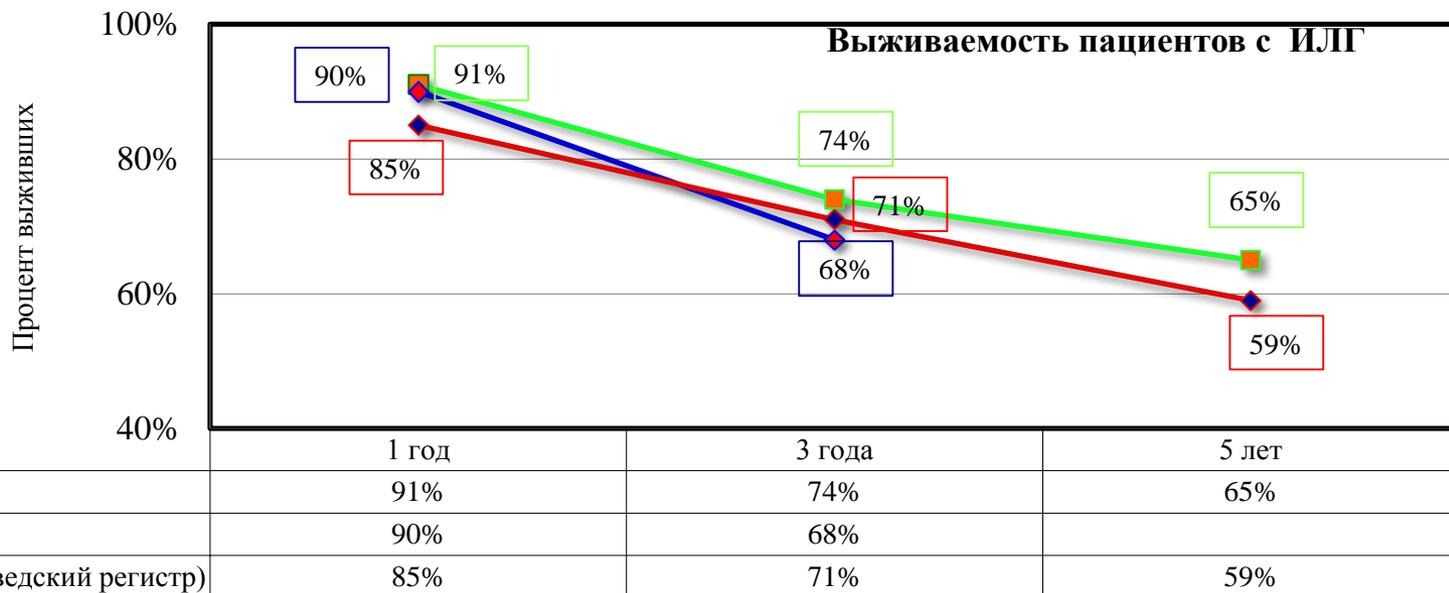
Сопутствующие заболевания у пациентов с ИЛГ по данным национального регистра



Сопутствующие заболевания у пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ по данным нац. регистра



Выживаемость пациентов с ИЛГ и ХТЭЛГ



Кельнский консенсус 2018 год



Targeted therapy of pulmonary arterial hypertension: Updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018

Marius M. Hoeper^{a,b,*}, Christian Apitz^c, Ekkehard Grünig^{b,d}, Michael Halank^e, Ralf Ewert^f, Harald Kaemmerer^g, Hans-Joachim Kabitz^h, Christian Köhlerⁱ, Hans Klose^j, Hanno Leuchte^k, Silvia Ulrich^l, Karen M. Olsson^{a,b}, Oliver Distler^m, Stephan Rosenkranzⁿ, H. Ardeschir Ghofrani^{b,o,p,q}

^a Department of Pneumology, Hannover Medical School, Hannover, Germany

^b German Centre for Lung Research (DZL), Germany

^c Department of Pediatric Cardiology, University Hospital for Pediatric and Adolescent Medicine, Ulm, Germany

^d Centre for Pulmonary Hypertension, Chest Clinic at Heidelberg University Hospital, Germany

^e Medical Department I, Carl Gustav Carus University Hospital at the TU Dresden, Dresden, Germany

^f University Medicine Greifswald, Department and Outpatient Department for Internal Medicine, Pneumology/Infectiology, Greifswald, Germany

^g Department of Pediatric Cardiology and Congenital Heart Defects, German Heart Centre Munich, Hospital at the Technical University of Munich, Germany

^h Medical Department II, Pneumology, Cardiology and Internal Intensive Medicine, Constance Hospital, Germany

ⁱ Department of Pneumology, Critical Care and Allergology, Lung Centre South-West, Wangen im Allgäu, Germany

^j Centre for Pulmonary Hypertension Hamburg, Pneumology Department, Hamburg-Eppendorf University Hospital, Germany

^k Neuwirtelbach, Hospital of the Compassionate Sisters and Academic Teaching Hospital at the LMU, Munich, Germany

^l Clinic for Pneumology, Zurich University Hospital, Switzerland

^m Clinic for Rheumatology, Zurich University Hospital, Switzerland

ⁿ Department of Internal Medicine III, Cardiovascular Research Centre (CCRC), Heart Centre of the University of Cologne, Germany

^o Universities of Giessen and Marburg Lung Center (UGMLC), Giessen, Germany

^p Department for Pneumology, Kerckhoff Hospital Bad Nauheim, Germany

^q Department of Medicine, Imperial College, London, UK

ARTICLE INFO

Article history:

Received 9 August 2018

Accepted 24 August 2018

Available online xxxxx

Keywords:

Pulmonary hypertension
Pulmonary arterial hypertension
Therapy
Endothelin receptor antagonists
Phosphodiesterase-5 inhibitors
Prostacyclin analogues
sGC stimulators

ABSTRACT

In the summer of 2016, delegates from the German Respiratory Society, the German Society of Cardiology and the German Society of Pediatric Cardiology met in Cologne, Germany, to define consensus-based practice recommendations for the management of patients with pulmonary arterial hypertension (PAH). These recommendations were built on the 2015 European Pulmonary Hypertension guidelines and included new evidence, where available. The treatment algorithm for PAH was modified based on the observation that there are now many patients diagnosed with IPAH who are at an advanced age and have significant cardiopulmonary comorbidities. For patients newly diagnosed with classic forms of PAH, i.e. younger patients without significant cardiopulmonary comorbidities, the consensus-based recommendation was to use initial combination therapy as the standard approach. The use of monotherapies was no longer considered appropriate in such patients. The choice of treatment strategies should be based on the risk assessment as proposed in the European guidelines. In patients presenting with a low or intermediate risk, oral combination therapy with endothelin receptor antagonists and phosphodiesterase-5 inhibitors or soluble guanylate cyclase stimulators, respectively, should be used. In high-risk patients, triple combination therapy including a subcutaneous or intravenous prostacyclin analogue should be considered. For patients who suffer from PAH and significant cardiopulmonary comorbidities, initial monotherapy is recommended and the use of combination therapies should be considered on an individual basis. The latter recommendations are based on the scarcity of evidence supporting the use of combination therapy and the higher risk of drug-related adverse events in such patients.

© 2018 Elsevier B.V. All rights reserved.

- ✓ В июне 2016 года члены Германского респираторного общества, Германского кардиологического общества и Германского общества детской кардиологии провели сессию в Кельне, Германия с целью создать документ – практические рекомендации по ведению пациентов с ЛАГ
- ✓ Результаты данной конференции были опубликованы в 2016 году
- ✓ Данный документ и данные рекомендации (2018 год) - обновленная версия ранее опубликованного документа, которая основывается на Европейских рекомендациях по диагностике и лечению ЛГ 2015 года, а также содержит новые научные данные

Фенотипы пациентов с ЛАГ, основанные на возрасте и коморбидном статусе

Параметр	Критерии
Гемодинамический профиль	Тот же, что и для других форм ЛАГ, то есть прекапиллярная ЛГ, повышенное ЛСС
Фенотипические особенности	Пожилые (часто) и не только пожилые пациенты. Риски и коморбидные состояния/заболевания такие же, что и для пациентов с заболеваниями левых отделов сердца или болезнями легких
Фенотип пациента с заболеваниями левых отделов сердца	<p>≥ 3 из следующих факторов риска:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Артериальная гипертензия • ИБС • Сахарный диабет • Ожирение (ИМТ > 30 кг/м²) • Другие особенности (включая расширение левого предсердия, фибрилляция предсердий)
Фенотип пациента с заболеваниями легких	<ul style="list-style-type: none"> • Нормальные или близко к нормальным результаты плетизмографии • КТ грудной клетки без клинически значимых изменений паренхимы легких • Диффузионная способность легких по монооксиду углерода < 45% от прогнозируемого значения • Выраженная гипоксемия

Стратификация риска летального исхода пациентов с ЛАГ

Определение прогноза	Низкий риск < 5%	Промежуточный риск 5 - 10%	Высокий риск > 10%
Клинические признаки сердечной недостаточности	Отсутствуют	Отсутствуют	Присутствуют
Прогрессирование симптомов	Нет	Медленное	Быстрое
Обмороки	Нет	Эпизодические обмороки ^b	Повторяющиеся обмороки ^c
Функциональный класс (ВОЗ)	I, II	III	IV
ДТ6МХ	> 440 м	165 – 440 м 379	< 165 м
Спировелоэргометрия	Peak VO ₂ > 15 мл/мин/кг (> 65% долж.) VE/VCO ₂ slope < 36	Peak VO ₂ 11 – 15 мл/мин/кг (35 – 65% долж.) VE/VCO ₂ slope < 36 – 44.9	Peak VO ₂ < 11 мл/мин/кг (< 35% долж.) VE/VCO ₂ ≥ 45
Уровень NT-proBNP	BNP < 50 пг/л NT-proBNP < 300 пг/л	BNP 50 – 300 пг/л NT-proBNP 300 – 1400 пг/л	BNP > 300 пг/л NT-proBNP > 1400 пг/л
Данные ЭХО-КГ / МРТ	S ПП < 18 см ² Нет жидкости в перикарде	S ПП 18 – 26 см ² Нет или минимальное кол-во жидкости в перикарде	S ПП > 26 см ² Жидкость в перикарде
Гемодинамические показатели	ДПП < 8 мм. рт. Ст СИ ≥ 2.5 л/мин/м ² SvO ₂ > 65%	ДПП 8 – 14 мм.рт.ст СИ 2.0 - 2.4 л/мин/м ² SvO ₂ 60 - 65%	ДПП > 14 мм.рт.ст СИ < 2.01 л/мин/м ² SvO ₂ < 60%

^A Оценка летальности в течение 1 года. ^B Эпизодические обмороки в течение выполнения физических нагрузок или при др. условиях. ^C Эпизоды обмороков даже при минимальных или регулярных нагрузках

Galiè N, et al. *Eur Heart J* 2016; 37:67-119.

Российские рекомендации по диагностике и лечению ЛГ 2016

Обновленный алгоритм лечения ЛАГ согласно «Кельнскому консенсусу» (1)



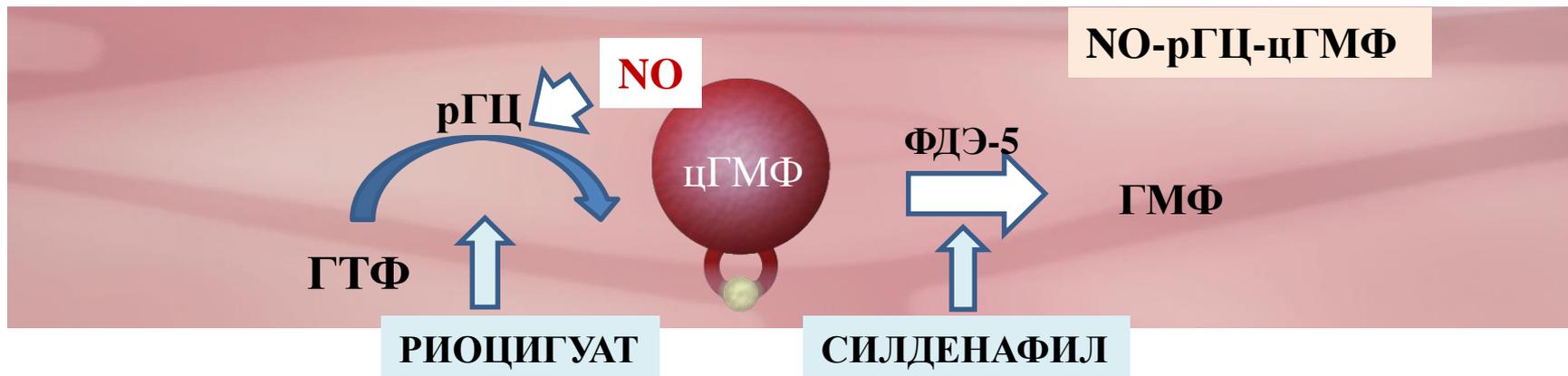
Обновленный алгоритм лечения ЛАГ согласно «Кельнскому консенсусу» (1)



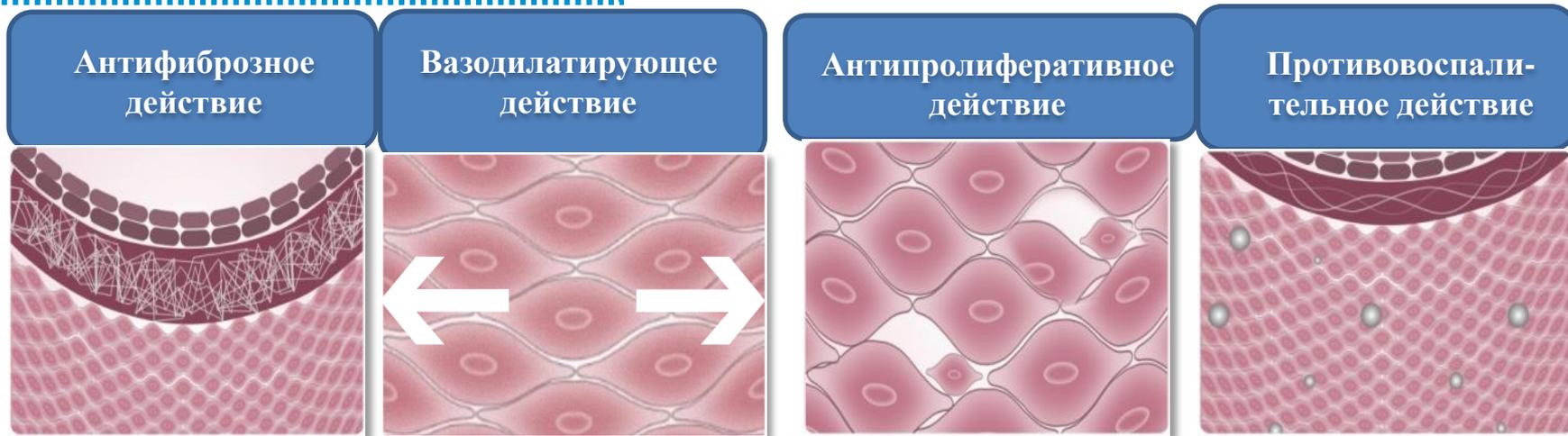
Существует 4 класса лекарственных препаратов с доказанным клиническим эффектом, действующих на 4 различных механизма



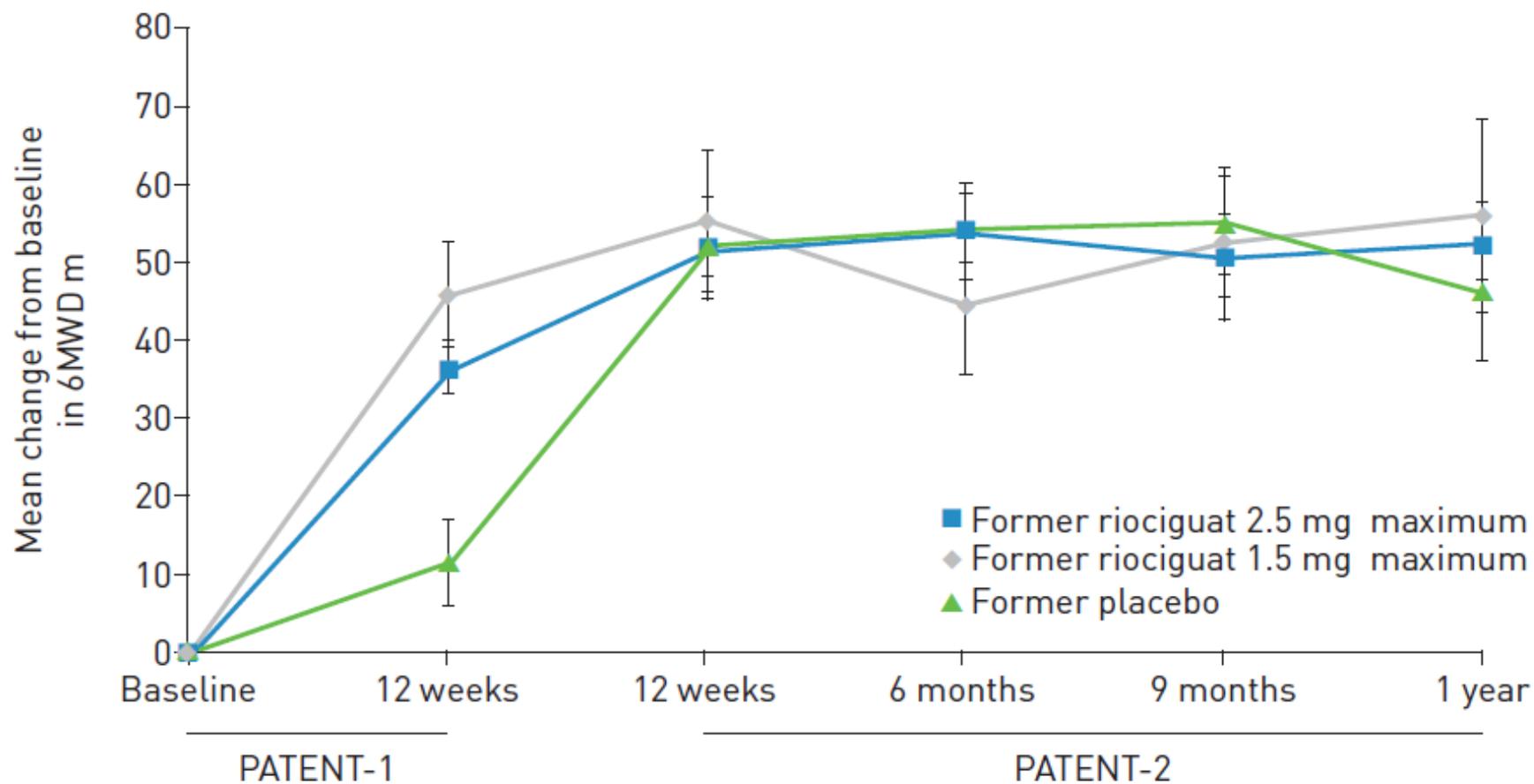
Механизм действия риоцигуата в сравнении с ингибиторами фосфодиэстеразы типа 5



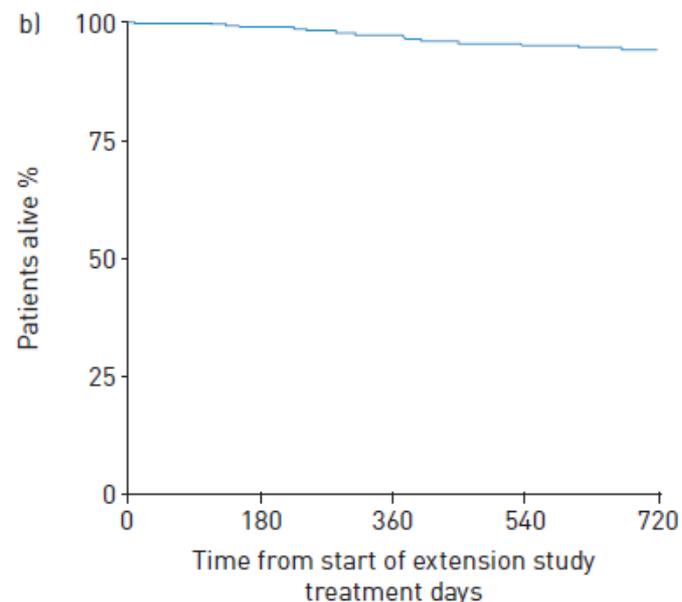
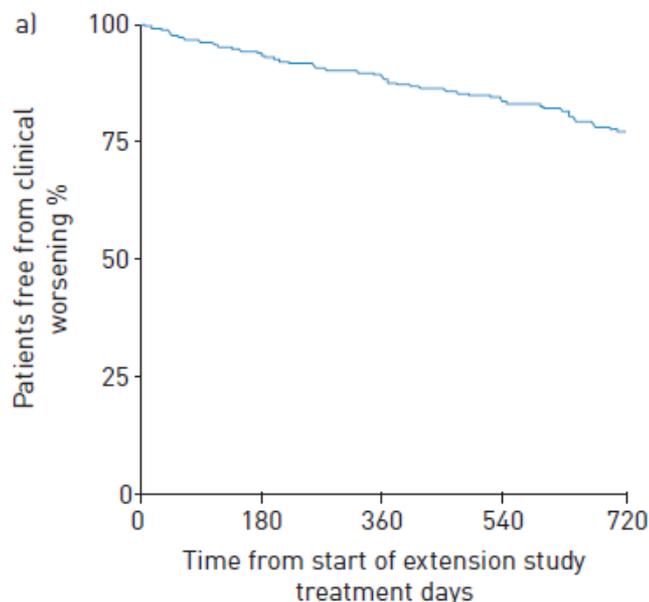
Эффект Риоцигуата не лимитирован низким содержанием NO (в сравнении с ИФДЭ-5)



PATENT-1 и 2: прирост дистанции в Т6МХ



PATENT-2: клиническое ухудшение (а) и выживаемость больных (b) на протяжении 2-летнего периода наблюдения



Patients who reached time point without clinical worsening n	396	360	288	209	145
Patients with clinical worsening n	0	26	43	60	73

Patients alive at time point n	396	377	310	234	168
Deaths n	0	4	12	18	21

Стимуляция рГЦ vs ингибирования ФДЭ5

Стимуляция рГЦ– риоцигуат

NO независимая

Риоцигуат восстанавливает механизм NO–рГЦ–цГМФ, что приводит к повышению синтеза цГМФ



Ингибирование ФДЭ5 – ингибиторы ФДЭ5

NO зависимое



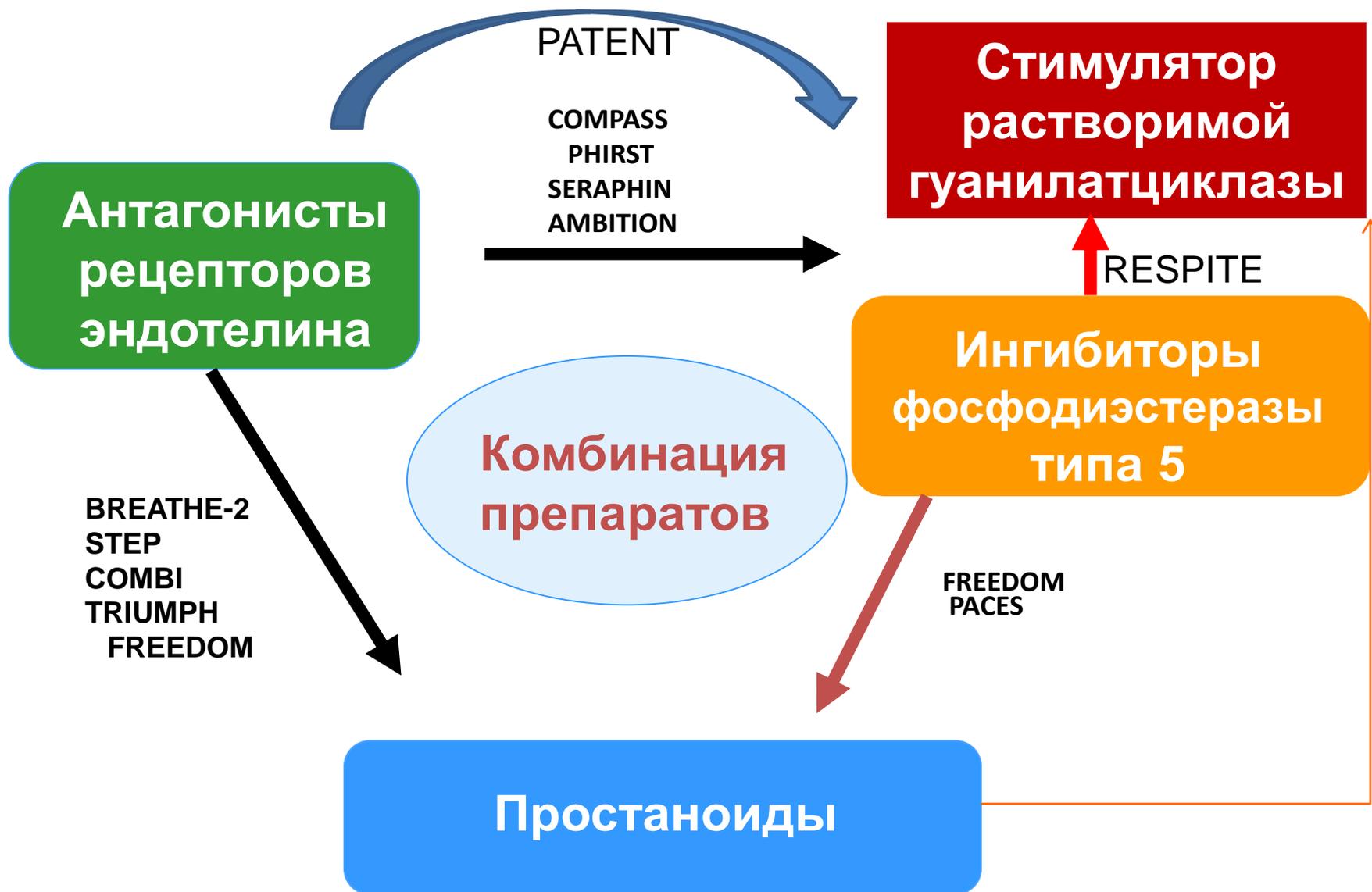
Множественный механизм потери цГМФ



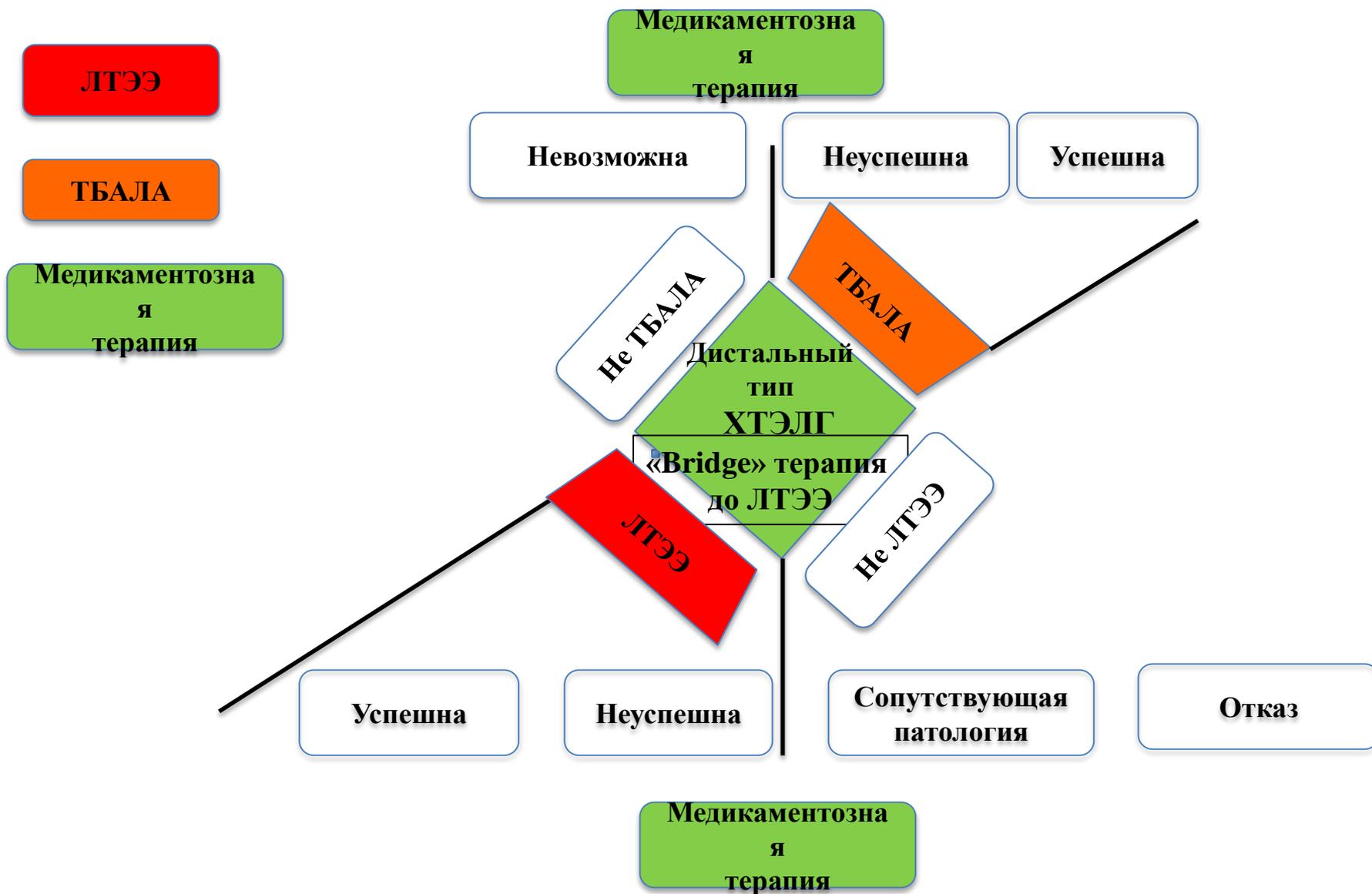
RESPITE: риоцигуат у пациентов ЛАГ с недостаточным ответом на терапию ингибиторами ФДЭ-5

Параметры	Исходно	24 неделя	Дельты к 24 неделе
ФК по ВОЗ	III (100%) (n =61)	I (2%) / II (52%) / III (46%) (n=51)	
ДбМХ (ср. знач±СО), м	357±81 м (n = 61)	395 (n =51)	+31±63 м (n =51)
ЛСС (ср. знач±СО) дин·сек·см ⁻⁵	835±272 (n=61)	753±379 (n =49)	-103±296 (n =49)
СИ (ср. знач±СО) л/мин/м ²	2.3±0.4 (n =61)	2.6±0.6 (n=48)	+0.3±0.5 (n =48)
NT-proBNP (ср. знач±СО) пг/мл	1190±1828 (n=60)	737 (n=52)	-347±1235 (n = 52)

Варианты комбинированной терапии:



Медикаментозное лечение при ХТЭЛГ?



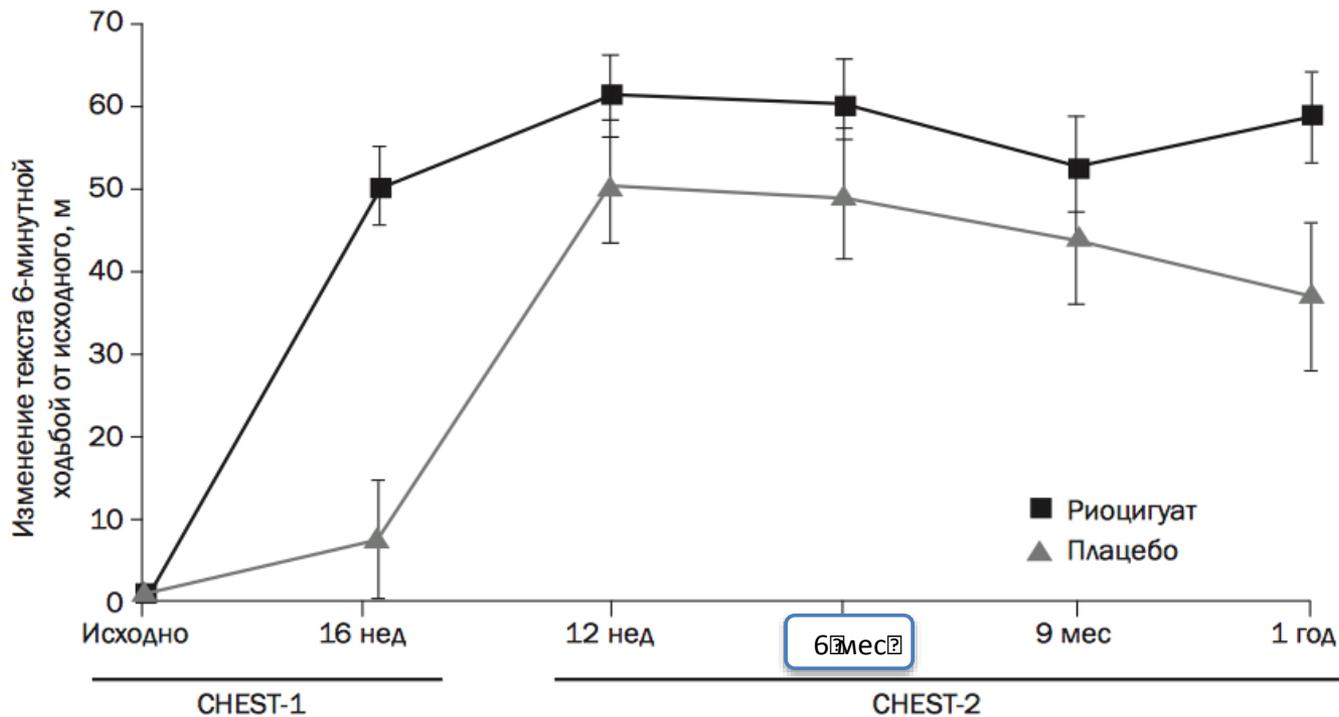
ЛТЭЭ- тромбэндартерэктомия из легочных артерий и ее ветвей; ТБАЛА –транслюминальная балонная ангиопластика легочных артерий
Ghofrani HA et al. N Engl J Med. 2013 Jul 25;369(4):319-29. doi: 10.1056/NEJMoa1209657;
Reesink HJ et al. J Thorac Cardiovasc Surg. 2010 Jan;139(1):85-91. doi: 10.1016/j.jtcvs.2009.03.053. Epub 2009 May 31.

Рекомендации по лечению пациентов с ХТЭЛГ

Рекомендация	Класс рекомендаций	Уровень доказательности
Риоцигуат рекомендуется для лечения больных с симптомами ХТЭЛГ в случае неоперабельной формы по заключению экспертной комиссии, включающей, как минимум, одного опытного хирурга, или при персистирующей/ резидуальной ХТЭЛГ после легочной ЛТЭЭ.	I	B
ЛАГ- специфические препараты могут быть назначены для лечения пациентов с симптомами ХТЭЛГ в случае невозможности проведения операции легочной ТЭЭ вследствие наличия неоперабельной формы заболевания по оценке команды хирургов, включающей, как минимум, одного опытного хирурга с опытом проведения ЛТЭЭ или при резидуальной ЛГ после легочной ЛТЭЭ.	IIb	B

Чазова И.Е.. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. Терапевтический архив. 2016.

Средние изменения Д6МХ от исходного уровня у пациентов с ХТЭЛГ на фоне приема риоцигуата в исследовании CHEST-1 и CHEST-2



Абсолютные значения Т6МХ, м

Риоцигуат	345	396	406	406	400	411
Плацебо	360	368	414	411	408	405

Количество пациентов, n

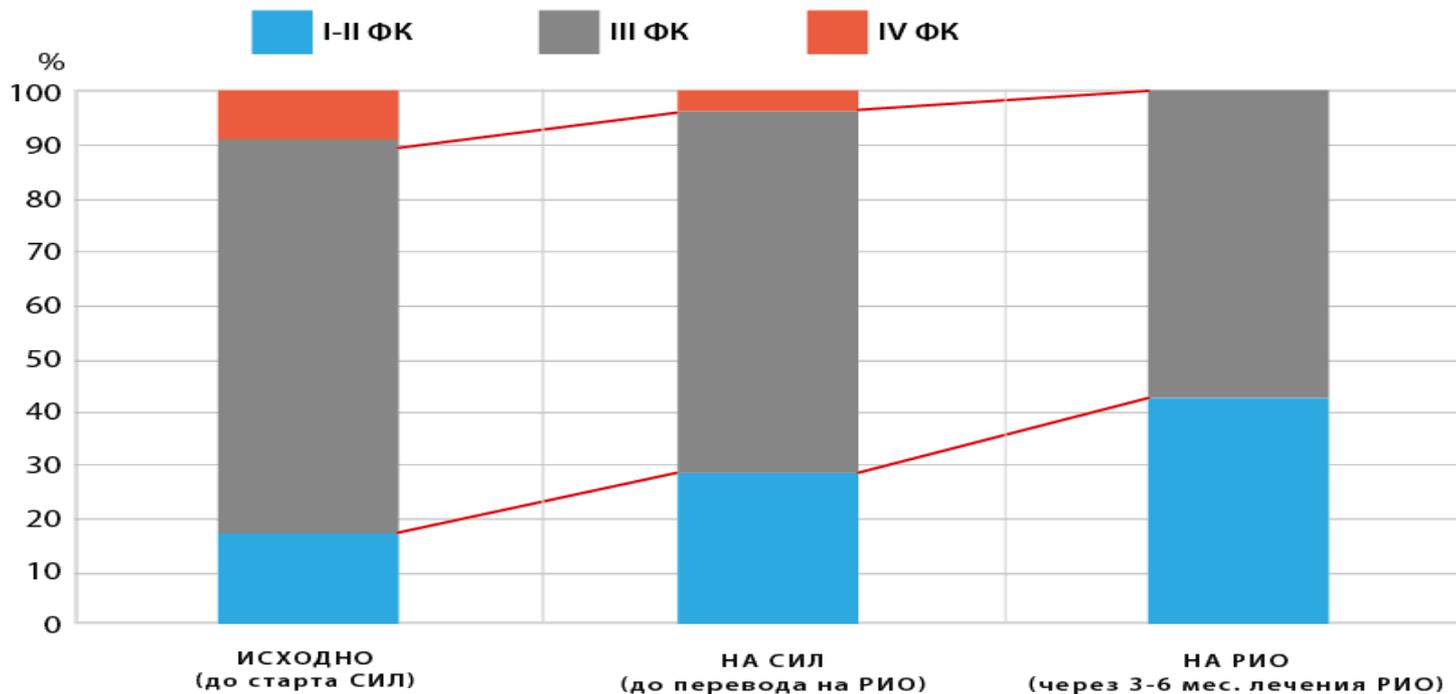
Риоцигуат	155	154	145	143	143	114
Плацебо	82	81	75	75	72	58

Лечение риоцигуатом у пациентов с ХТЭЛГ в исследовании СТЕРН-EAS



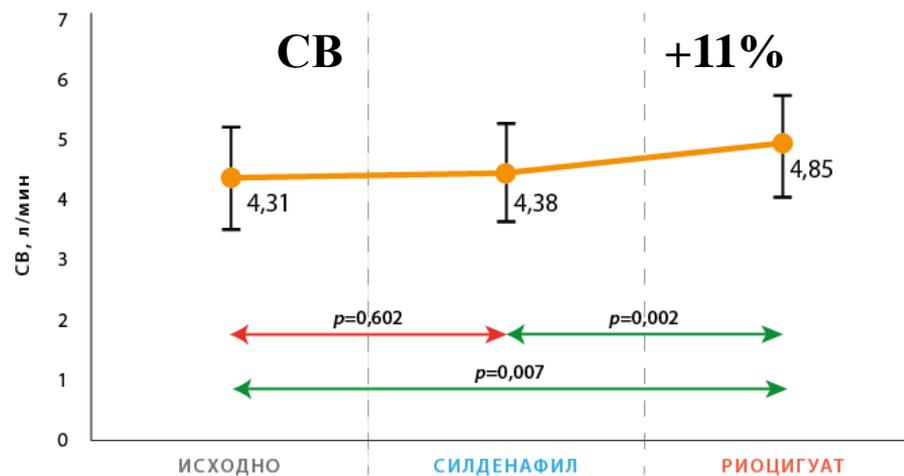
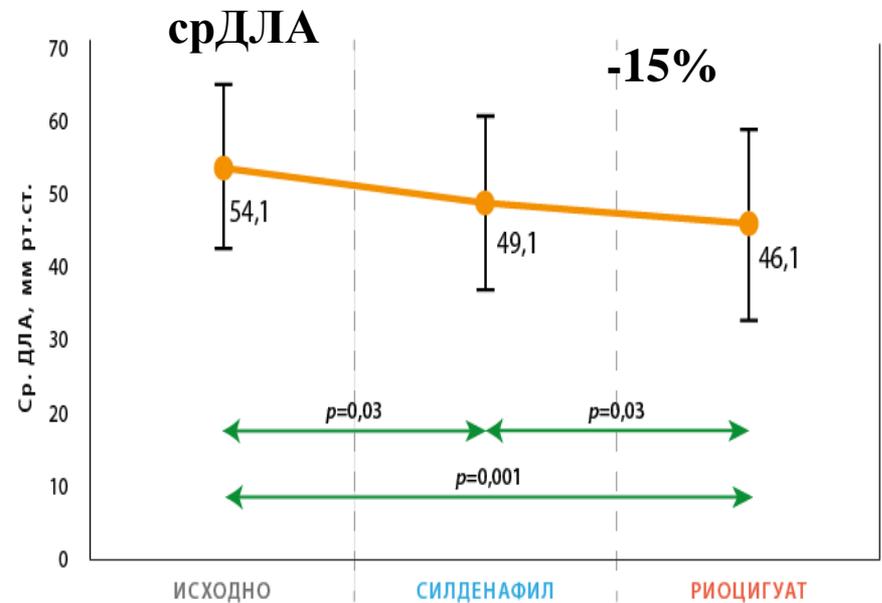
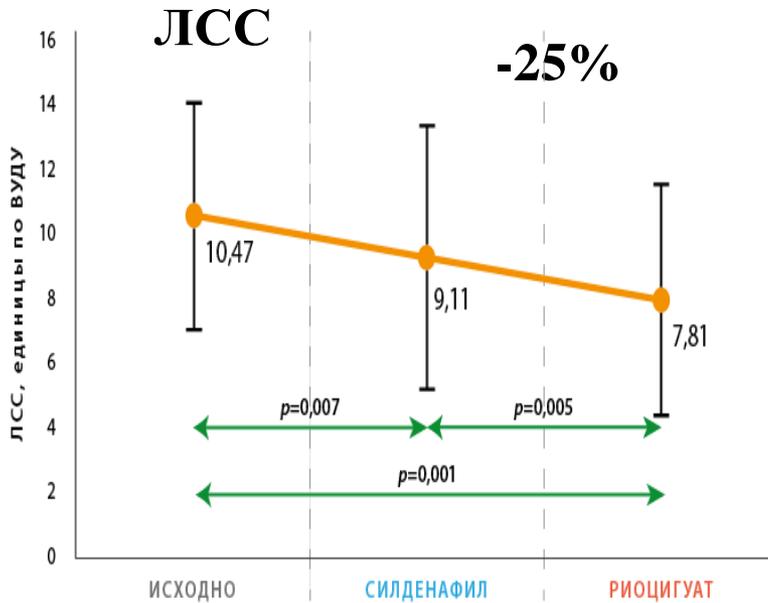
Динамика функционального класса (ВОЗ) после оптимизации терапии в виде замены силденафила на риоцигуат у пациентов с ХТЭЛГ

n=28



ФК по ВОЗ	Исходно (до старта СИЛ)	P value	На СИЛ (до перевода на РИО)	P value	На РИО (через 3-6 мес. лечения РИО)
I	0	0,05	0	0,02	2
II	5		8		10
III	20		19		16
IV	3		1		0

Динамика параметров гемодинамики после оптимизации терапии в виде замены силденафила на риоцигуат у пациентов с ХТЭЛГ



Профиль безопасности перехода с терапии силденафилом на риоцигуат у пациентов с ЛАГ и ХТЭЛГ в регистре EXPERT (n=105)

Наиболее частые НЯ, связанные с приемом препарата

Головокружение	3%
Диспепсия	2%
Гипотензия	2%

Наиболее частые серьезные НЯ

Правожелудочковая недостаточность	4%
Одышка	3%
Пневмония	3%
Обмороки	2%

82

Смертельных исхода
всего в регистре

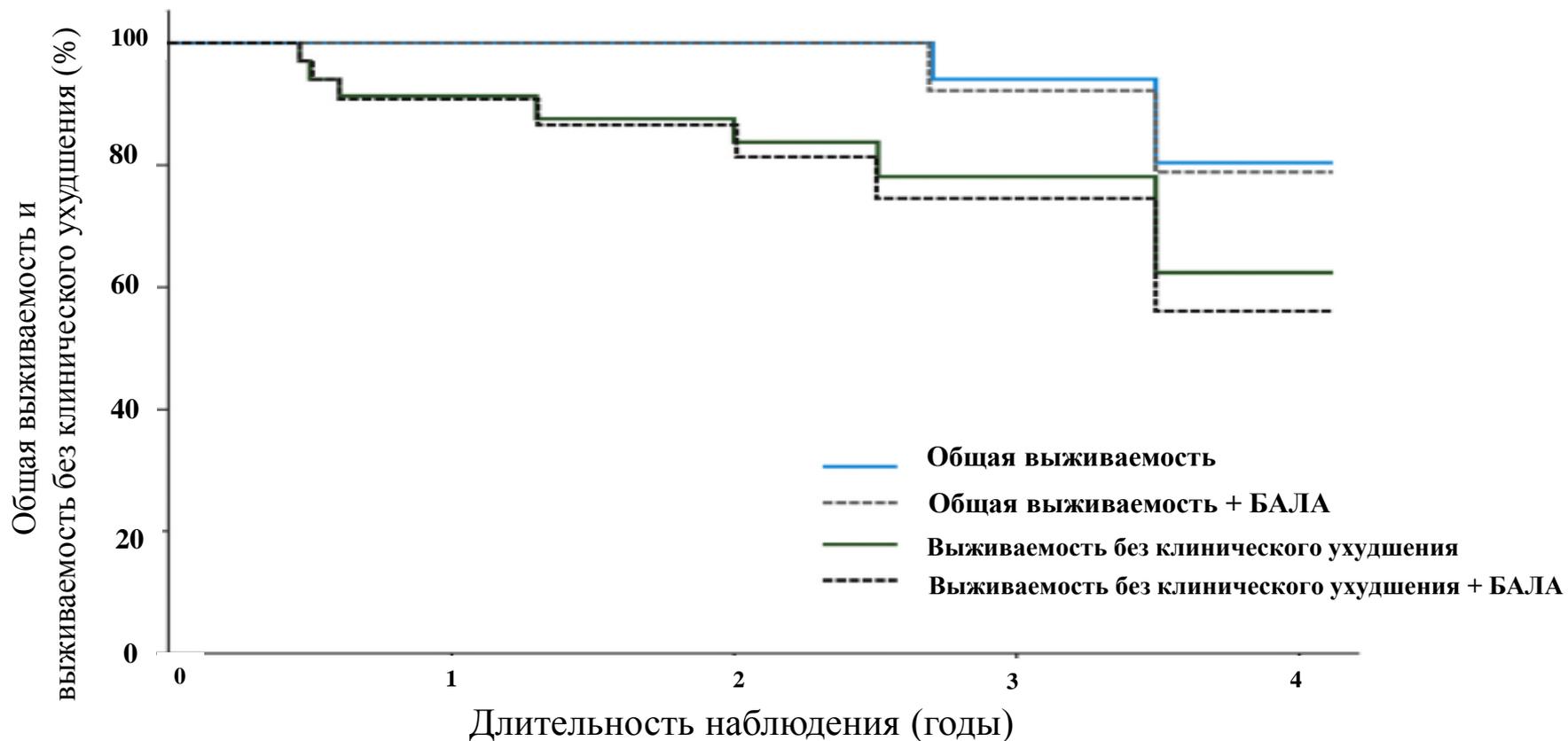
26

В когорте пациентов
без смены терапии

11

В когорте смены терапии

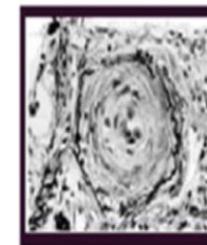
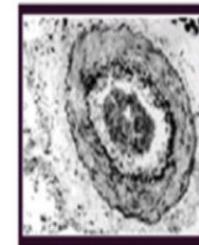
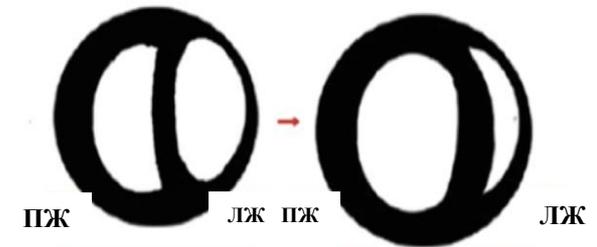
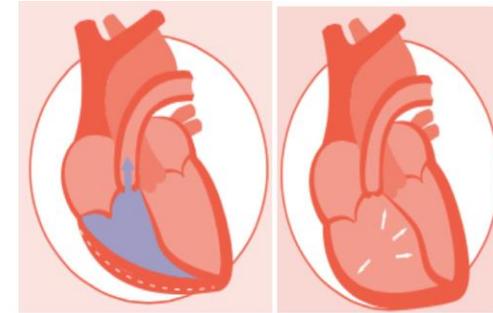
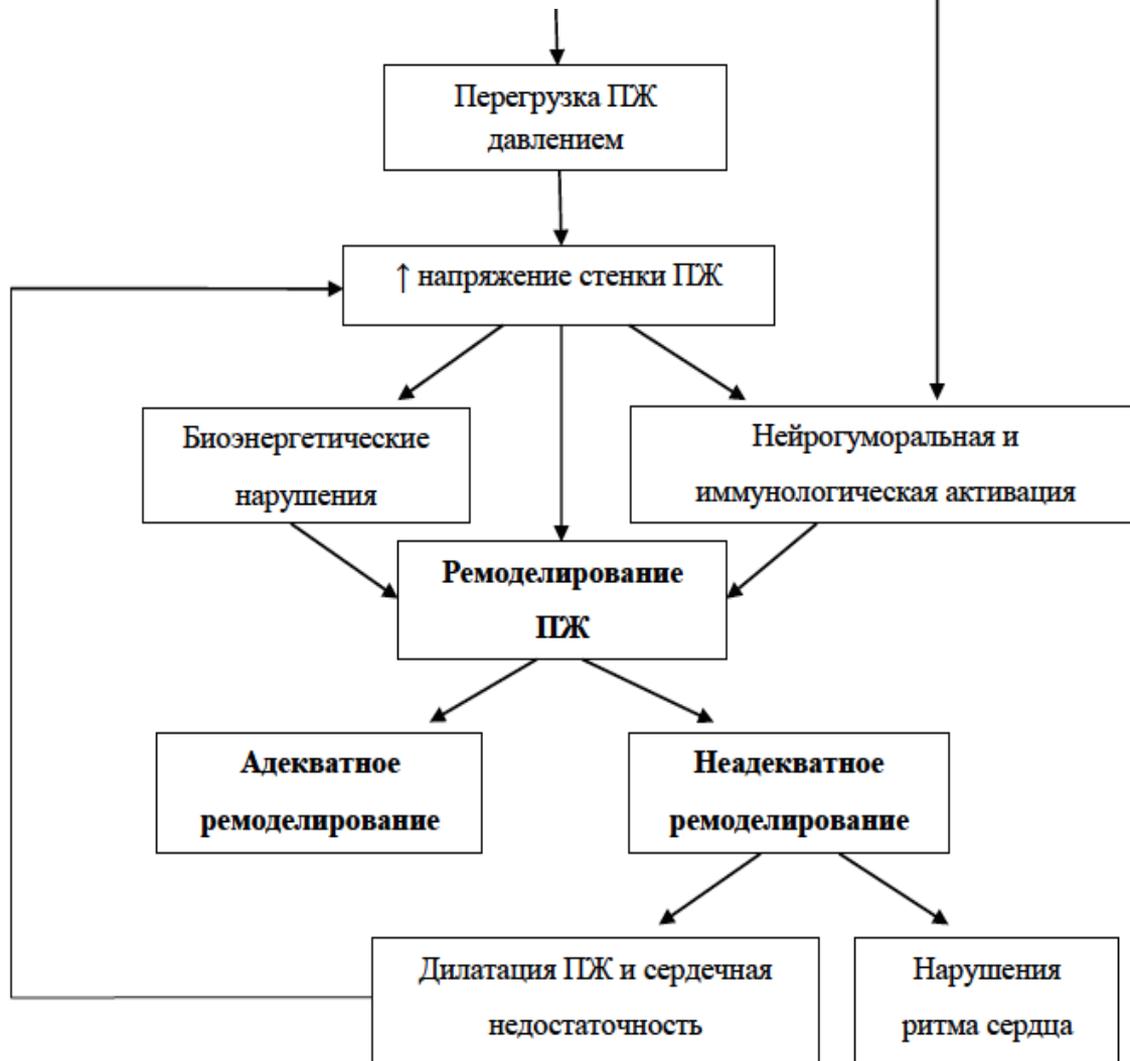
Выживаемость пациентов с ХТЭЛГ на фоне терапии риоцигуатом в «реальной клинической практике»



n=36	30	25	15	4
n=36	25	19	12	4
n=36	27	22	11	2
n=36	24	17	9	2

Ремоделирование правого желудочка при легочной гипертензии

ЛАГ и неоперабельная ХТЭЛГ



Адекватное ремоделирование Неадекватное ремоделирование

The RIVER study

Влияние терапии риоцигуатом на изменение размеров правого желудочка и его функции у пациентов с ЛАГ и ХТЭЛГ

Через 12 месяцев на фоне терапии риоцигуатом наблюдались статистически значимые изменения:

↓	Площадь ПП	p<0,001	✓	n=49
↓	Площадь ПЖ	p<0,001	✓	n=44
↓	Толщина ПЖ	p=0,023	✓	n=32
↓	V трикупидаальной регургитации	p=0,005	✓	n=47
↓	Диаметра ЛА	p=0,014	✓	n=26
↑	TAPSE	p<0,001	✓	n=45
↑	Фракционное изменение площади ПЖ	p<0,001	✓	n=27
	Улучшение насосной функции ПЖ	p=0,016	✓	

✓ - статистически значимый результат

Цель исследования

- Оценить влияние 24-недельной терапии риоцигуатом на клиничко -функциональный статус пациентов с ИЛГ и неоперабельной ХТЭЛГ, показатели центральной гемодинамики, структурно-функциональное состояние сердца, сердечно-сосудистое сопряжение и эластические свойства легочной артерии, уровень биомаркеров крови и качество жизни

Материалы исследования

Дизайн исследования

Включено 24 пациента с
ЛГ II-III ФК (ВОЗ)

ИЛГ
(n=20)

Неоперабельная
ХТЭЛГ (n =4)

Подгруппа 1 (n=14)
Пациенты, ранее не принимавшие
специфическую терапию

Подгруппа 2 (n =10)
Пациенты, не достигшие целей лечения
на фоне терапии силденафилом

Инициация терапии риоцигуатом
1 мг 3 раза в сутки, с титрацией дозы каждые 2
недели на 0,5 мг 3 раза в сутки
при САД >95 мм рт.ст. и отсутствии
нежелательных явлений до макс. 7,5 мг/сут.

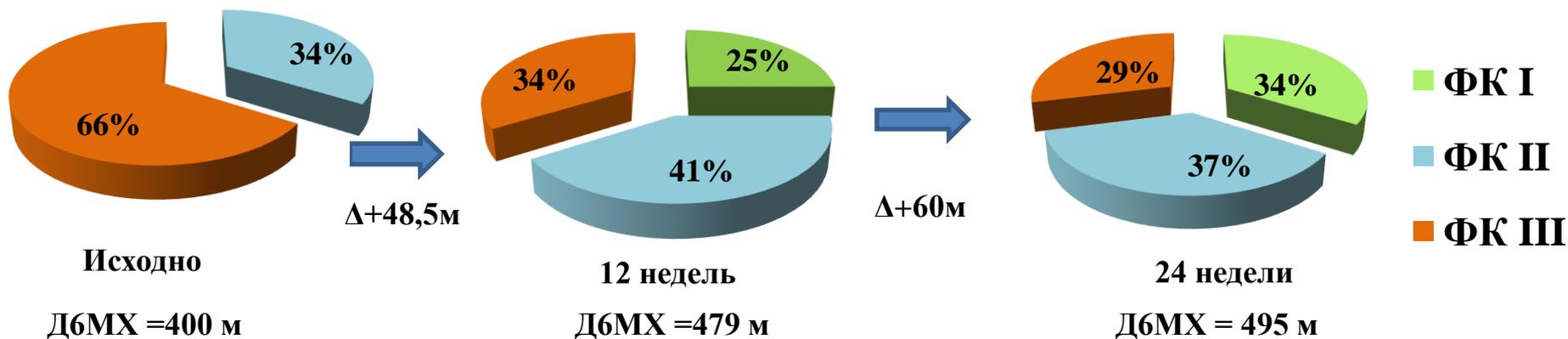
Оценка переносимости и
эффективности терапии
риоцигуатом.
Решение вопроса о об
эскалации терапии.

Исходно (Неделя 0)

12 Неделя

24 Неделя

Динамика функционального статуса пациентов с ИЛГ/ХТЭЛГ на фоне терапии риоцигуатом



Динамика показателей спировелоэргометрии

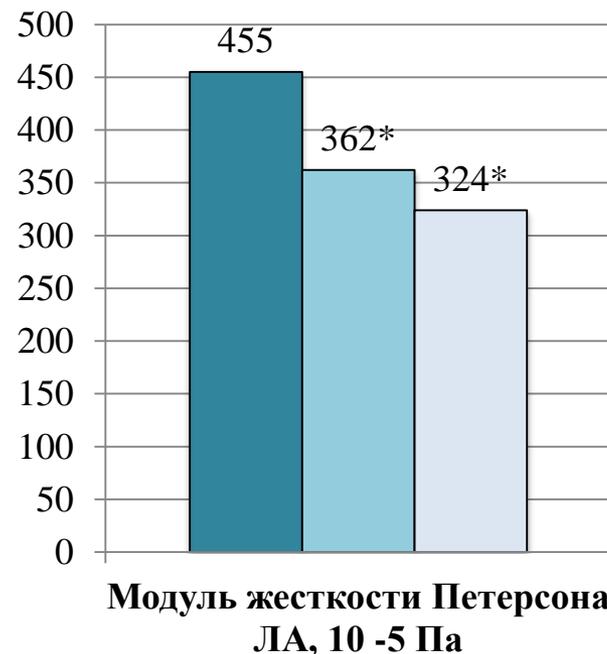
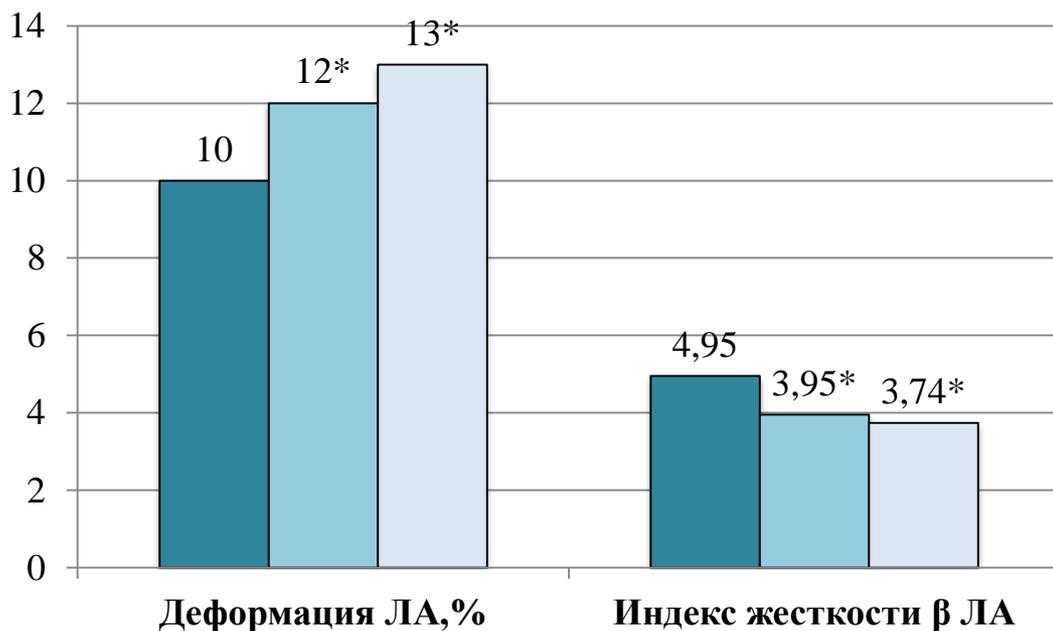
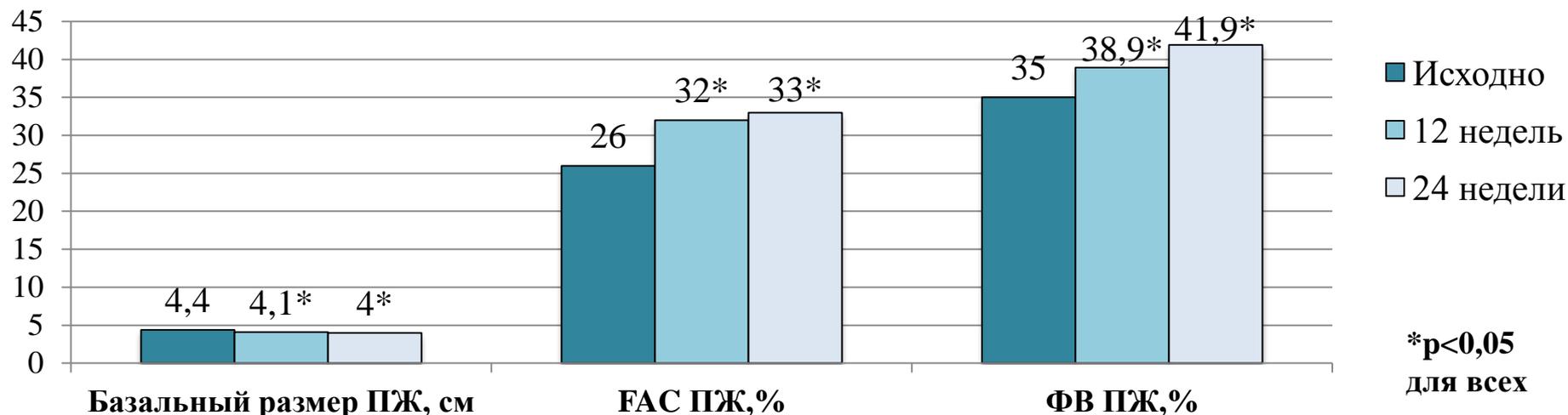
Параметры	Исходно	12 недель	24 недели
Мощность нагрузки, Вт	40,0 [30,0; 55,0] ^	45,0 [45,0; 75,0]*	50,0 [45,0; 75,0]#
O ₂ – пульс на максимуме нагрузки, %	6,0 [4,6; 7,5] ^	6,8 [5,4; 8,0]	7,0 [5,9; 8,3]#
VO ₂ peak, мл/кг/мин	9,3 [7,1; 14,3] ^	11,9 [9,8; 13,8]*	11,0 [8,9; 14,0]
VO ₂ peak от должного, %	39,5 [29,0; 49,0] ^	45,5 [38,0; 61,0]*	46,0 [40,0; 58,0]#

^ - исходные значения общей группы vs группа контроля ($p < 0,05$);

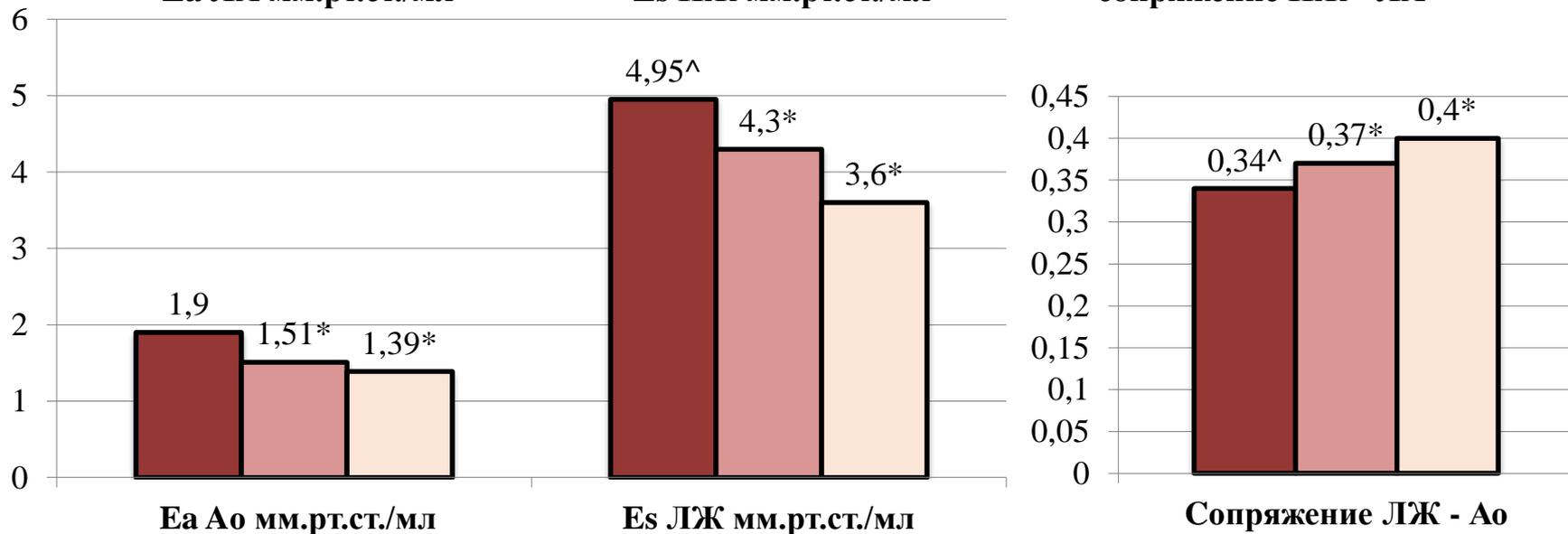
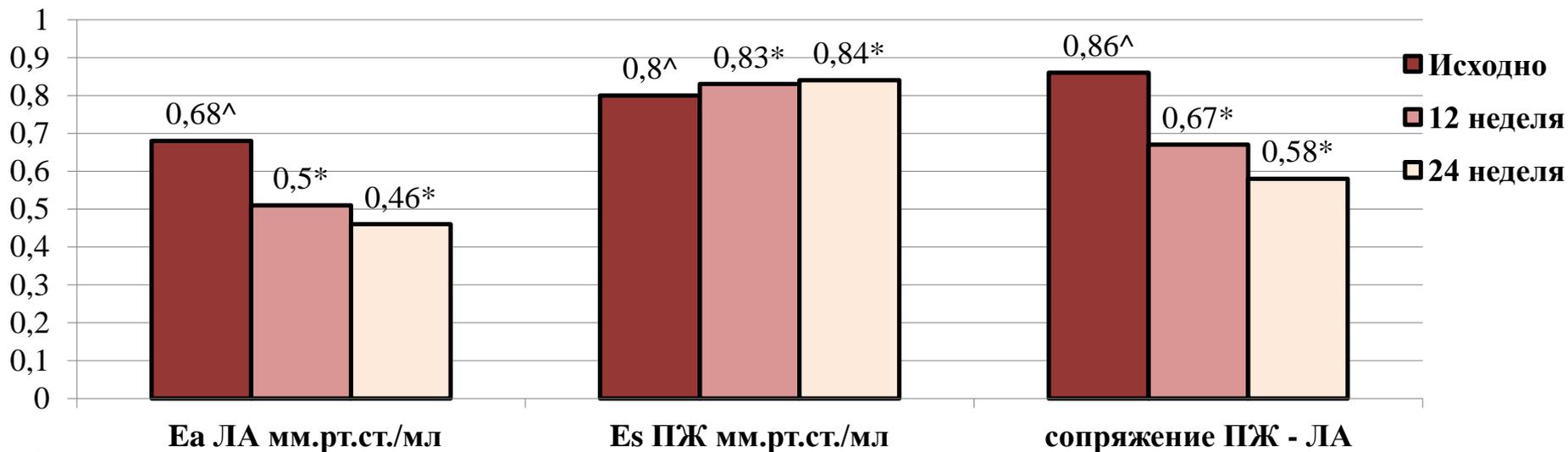
* - исходные значения vs 12 недель ($p < 0,05$);

- исходные значения vs 24 недели ($p < 0,05$);

Динамика структурно-функционального состояния правых отделов сердца и эластических свойств ЛА на фоне терапии риоцигуатом



Динамика сердечно - сосудистого сопряжения правого желудочка –легочной артерии и левого желудочка – аорты на фоне терапии риоцигуатом

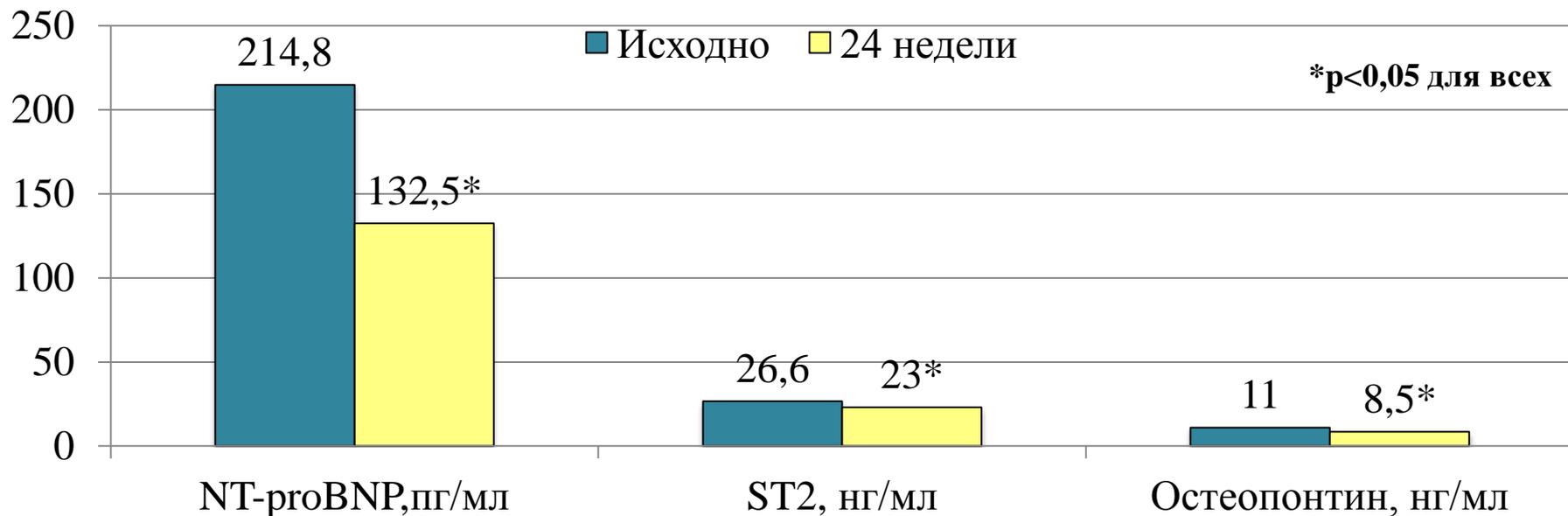
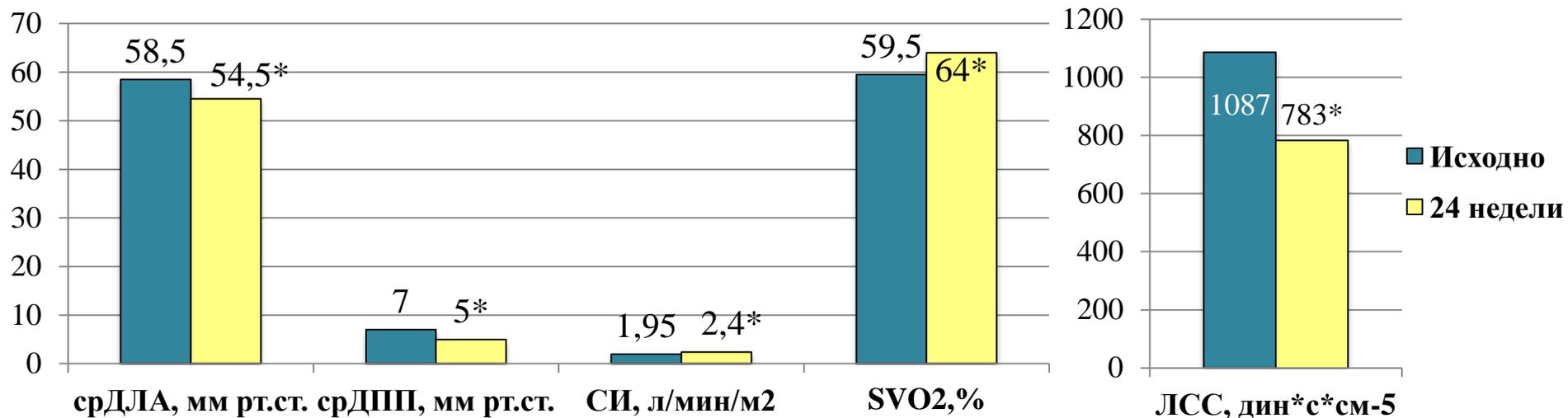


СС сопряжение = Ea / Es, где Ea – эффективная артериальная жесткость; Es – конечная систолическая жесткость желудочка;

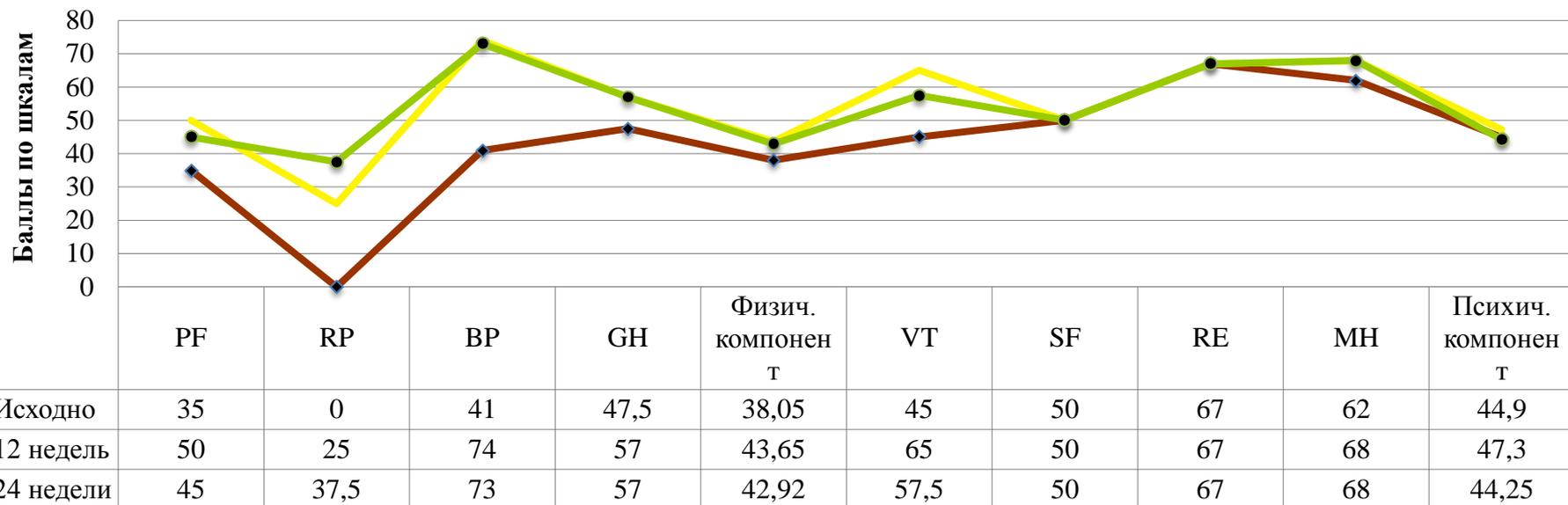
[^] - различия с группой контроля (p < 0,05);

^{*} - различия между исходными данными и 12/24 неделями лечения (p < 0,05);

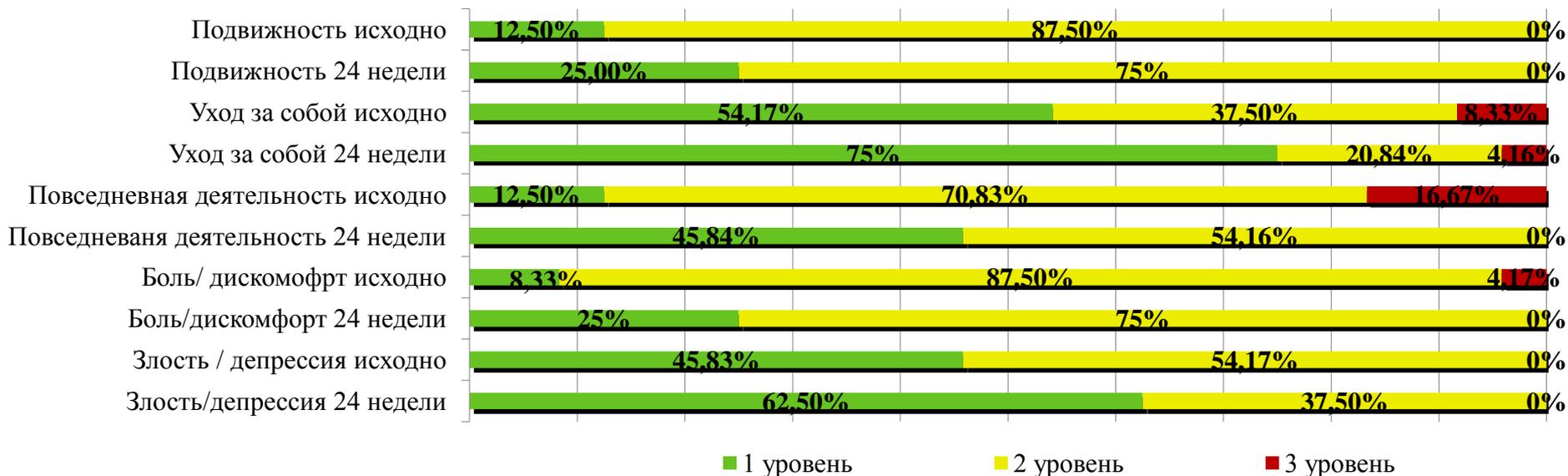
Динамика параметров катетеризации правых отделов сердца и биомаркеров крови на фоне терапии риоцигуатом



Динамика качества жизни по данным опросника SF 36 на фоне терапии риоцигуатом

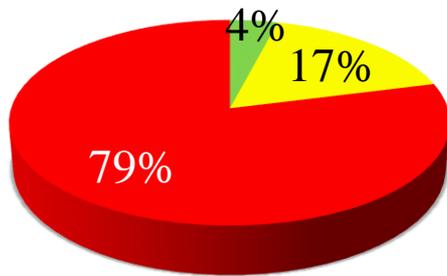


Динамика параметров опросника EQ-5D на фоне терапии риоцигуатом

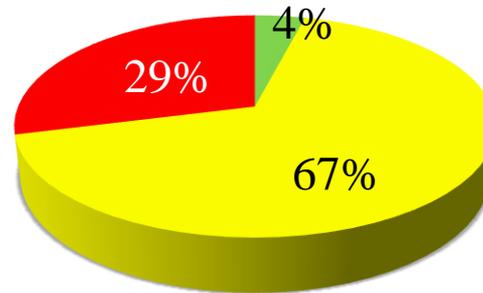


Динамика риска летального исхода на фоне терапии риоцигуатом

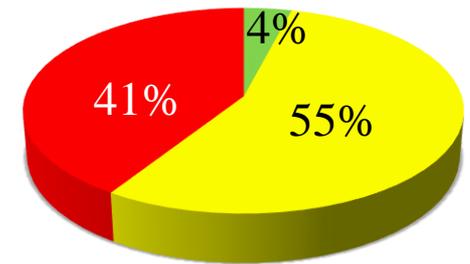
Риск исходно



**Риск через 12 недель
лечения**



**Риск через 24 недели
лечения**



- Низкий риск (< 5%)
- Промежуточный риск (5-10%)
- Высокий риск (>10%)

Стратификация риска летального исхода на фоне терапии риоцигуатом

	Исходно	12 недель	24 недели
Низкий риск летального исхода (<5%)	4%	4%	4%
Промежуточный риск (5-10%)	17%	67%	55%
Высокий риск (>10%)	79%	29%	41%

Выводы

У пациентов с ЛАГ и ХТЭЛГ терапия риоцигуатом в качестве монотерапии и в составе комбинированной терапии /в рамках оптимизации терапии в виде замены ИФДЭ- типа 5 на риоцигуат демонстрирует безопасность и эффективность:

- позволяет достоверно улучшить функциональный статус;
- структурно-функциональное состояние сердца;
- параметры гемодинамики;
- качество жизни;
- уменьшить риск летального исхода у пациентов с ИЛГ/ХТЭЛГ.



Благодарю за внимание!