

# Роль силденафила в лечении больных легочной артериальной гипертензией

Т.В.Мартынюк, И.Е.Чазова

Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ

## Резюме

Ключевым звеном патогенеза легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) является дисфункция эндотелия с нарушением баланса между вазодилатирующими и вазоконстрикторными веществами и активацией системы свертывания крови, что приводит к ремоделированию сосудов малого круга кровообращения и повышению легочного сосудистого сопротивления. Ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5 (ИФДЭ-5) улучшают функциональные возможности больных ЛАГ, показатели легочной гемодинамики, уменьшают выраженность ремоделирования легочных сосудов. Силденафила цитрат (Ревацио®, «Пфайзер») – единственный представитель класса ИФДЭ-5, одобренный для лечения больных ЛАГ в нашей стране. Механизм его действия связан с нарушением деградации циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) вследствие ингибирования ФДЭ-5, что приводит к вазодилатирующему эффекту за счет расслабления гладкомышечных клеток легочных сосудов и активации калиевых каналов под действием цГМФ, а также антипролиферативному эффекту за счет активации цГМФ-зависимых пептидных киназ. В неконтролируемых клинических исследованиях силденафил у больных с идиопатической ЛАГ, ЛАГ, ассоциированной с системными заболеваниями соединительной ткани, врожденными пороками сердца, при тромбоэмболии легочной артерии в разовых дозах 25–75 мг 2–3 раза в сутки улучшал легочную гемодинамику и толерантность к физическим нагрузкам. В рандомизированном исследовании SUPER-1 у 278 больных ЛАГ, получавших силденафила цитрат в дозах 20, 40, 80 мг 3 раза в сутки, отмечалось улучшение клинической симптоматики, гемодинамики, толерантности к физическим нагрузкам. Одобренная доза составляет 20 мг 3 раза в сутки. Однако стабильный эффект лечения отмечался только при применении дозы 80 мг 3 раза в сутки (SUPER-2). В клинической практике часто требуется повышение дозы до 40–80 мг 3 раза в сутки. В исследовании PACES изучалась эффективность силденафила в сочетании с внутривенным эпипростенолом.

**Ключевые слова:** легочная артериальная гипертензия, дисфункция эндотелия, оксид азота, цГМФ, ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5, силденафил.

## Role of sildenafil in the treatment of patients with pulmonary arterial hypertension

T.V.Martyniuk, I.E.Chazova

## Summary

The key component of the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension (PAH) is endothelial dysfunction with imbalance between vasodilators and vasoconstrictors and activation of the blood coagulation system, which gives rise to pulmonary vascular remodeling and enhanced pulmonary vascular resistance. Phosphodiesterase type 5 (PDE5) inhibitors (PDE5i) improve functional capacities in patients with PAH and pulmonary hemodynamic parameters and reduce the degree of pulmonary vascular remodeling. Sildenafil citrate (Revatio®, Pfizer) is the only representative of the PDE5i class, which has been approved for the treatment of PAH in our country. The mechanism of its action is associated with impaired cyclic guanosine monophosphate (cGMP) degradation due to the inhibition of PDE5, which results in a vasodilatory effect, by relaxing the smooth muscle cells of pulmonary vessels and activating the potassium channels under the action of cGMP, and in an antiproliferative effect, by activating cGMP-dependent peptide kinases.

In uncontrolled clinical trials, sildenafil given in single doses of 25–75 mg twice- or thrice daily improved pulmonary hemodynamics and physical exercise tolerance in pulmonary artery thromboembolism in patients with idiopathic PAH and PAH associated with systemic connective tissue diseases or congenital heart diseases.

In a SUPER-1 randomized trial, 278 PAH patients taking sildenafil citrate in doses of 20, 40, and 80 mg thrice daily were observed to have clinical improvement and better hemodynamics and physical exercise tolerance. The approved dose of the drug is 20 mg thrice daily. However, the stable therapeutic effect was noted only when the dose of 80 mg thrice daily (SUPER-2) was used. In clinical practice, its dose must be frequently increased up to 40–80 mg thrice daily. A PACES trial studied the efficacy of sildenafil in combination with intravenous epoprostenol.

**Key words:** pulmonary arterial, endothelial dysfunction, nitric oxide, cyclic guanosine monophosphate, phosphodiesterase type 5 inhibitors, sildenafil.

## Сведения об авторах

Мартынюк Тамара Витальевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. системных гипертензий ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ

Чазова Ирина Евгеньевна – чл.-кор. РАМН, проф., дир. ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) – прогрессирующее заболевание с неблагоприятным прогнозом, которое проявляется выраженным снижением толерантности к физическим нагрузкам, нарастающей одышкой, дисфункцией и декомпенсацией правого желудочка [1, 2]. Ключевым звеном патогенеза ЛАГ является дисфункция эндотелия с нарушением баланса между вазодилатирующими и вазоконстрикторными веществами и активацией системы свертывания крови, что приводит к ремоделированию сосудов малого круга кровообращения и повышению легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) и давления в легочной артерии (ДЛА) [1, 3] (рис. 1).

Выявление потенциальных мишеней для терапевтического воздействия и проведения значительного количества рандомизированных исследований с препаратами патогенетической терапии привело к внедрению в клиническую практику 8 лекарственных средств с различными механизмами действия и путями назначения, что существенно улучшило возможности лечения больных ЛАГ [1–3] (рис. 2).

В последние годы на основании ряда экспериментальных и клинических исследований ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5 (ИФДЭ-5) рассматриваются в качестве важнейшего подхода к патогенетической терапии ЛАГ. ИФДЭ-5 улучшают показатели легочной гемодинамики, уменьшают выраженность ремоделирования легочных

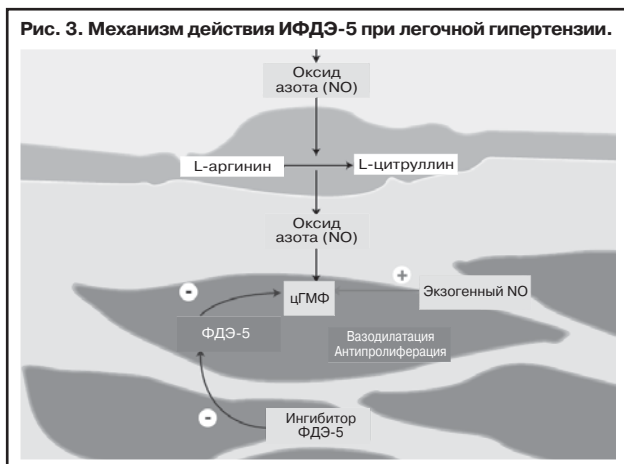
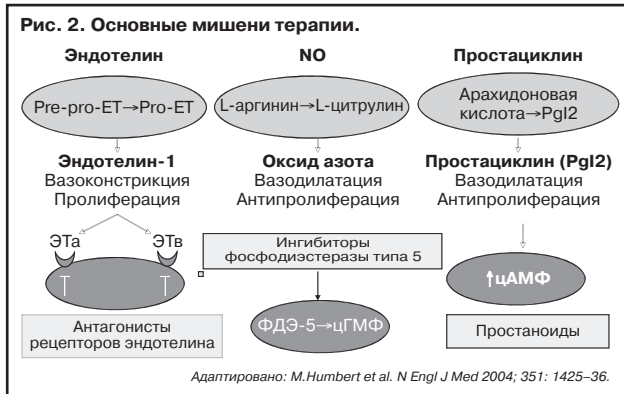
сосудов, улучшают функциональные возможности больных ЛАГ [1, 3].

В 2005 г. для лечения больных ЛАГ с II–IV функциональным классом – ФК (Всемирная организация здравоохранения – ВОЗ) Администрацией по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств (США) был одобрен первый препарат из этой группы – силденафила цитрат (Ревацио®) в дозе 20 мг 3 раза в сутки с целью улучшения переносимости физических нагрузок. В 2009 г. в Европе для лечения этой категории пациентов был одобрен второй представитель этого класса – тадалафил в суточной дозе 20–40 мг/сут. В нашей стране с 2011 г. единственным ИФДЭ-5 для лечения больных ЛАГ, одобренным Фармкомитетом РФ, является препарат силденафила цитрат (Ревацио®, «Пфайзер»).

В этом обзоре рассматривается механизм действия силденафила, особенности фармакокинетики и клинический опыт, связанный с применением препарата и сформировавший его доказательную базу у больных ЛАГ.

## Механизм действия

Силденафил как селективный ИФДЭ-5 воздействует на NO-зависимый путь вазодилатации легочных сосудов. Оксид азота – NO (эндотелиальный фактор релаксации) является мощным эндогенным вазодилататором, который синтезируется эндотелиальными клетками и оказы-



**Таблица 1. Относительная селективность силденафила в отношении различных изоферментов ФДЭ**

Изоферменты ФДЭ	Относительная селективность
ФДЭ-5	1
ФДЭ-6	1/10
ФДЭ-1	1/80
ФДЭ-2, 4, 7, 8, 9, 10, 11	более 1/700
ФДЭ-3	1/4000

вает эффект за счет повышения внутриклеточного содержания циклического гуанозин-монофосфата (цГМФ) [2]. Последний вызывает релаксацию гладкомышечных клеток (ГМК) вследствие открытия кальциевых каналов. Деградация (гидролиз) цГМФ осуществляется цГМФ-специфичными ФДЭ (рис. 3).

ФДЭ – это семейство ферментов, осуществляющих инактивацию циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и цГМФ – вторых мессенджеров простаглицлина и оксида азота. Изоферменты ФДЭ представлены в органах и тканях различным образом. Так, ФДЭ-5 локализуется главным образом в легких. В легочных сосудах активность ФДЭ-5 крайне высока, что подтверждается данными как экспериментальных, так и клинических исследований. У

больных ЛАГ отмечается повышенная экспрессия этого фермента в легочной ткани. ФДЭ-5 вызывает селективную деградацию цГМФ, превращая его в неактивную форму. Ингибирование ФДЭ-5 оказывает вазодилатирующий эффект, уменьшает синтез ДНК и пролиферацию ГМК, влияет на процессы апоптоза клеток, что свидетельствует о его влиянии на регресс процессов ремоделирования легочных сосудов. Таким образом, цГМФ рассматривается как своеобразная мишень при ЛАГ.

Силденафила цитрат, исследуемый на протяжении десятилетия, является наиболее изученным представителем этого класса лекарственных препаратов. In vitro его активность в отношении ФДЭ-5 превосходит таковую по сравнению с другими известными изоформами ФДЭ (в 10 раз – ФДЭ-6, более чем в 80 раз – ФДЭ-1, более чем в 700 раз – ФДЭ-2, ФДЭ-4, ФДЭ-7, ФДЭ-11) [4]. Силденафил примерно в 4 тыс. раз более активен в отношении ФДЭ-5, чем ФДЭ-3 – цАМФ – специфической ФДЭ, участвующей в сокращении миокарда (табл. 1).

#### Основные эффекты силденафила:

- **Вазодилатирующий эффект** реализуется за счет ослабления ГМК легочных сосудов и активации калиевых каналов под действием цГМФ.
- **Антипролиферативный эффект** за счет активации цГМФ-зависимых пептидных киназ.

#### Фармакокинетические особенности силденафила

Силденафил быстро всасывается после приема внутрь. Максимальная концентрация в плазме крови достигается в течение 30–120 мин (медиана – 60 мин) при приеме препарата натощак. Абсолютная биодоступность составляет 41% (25–63%). При приеме силденафила 3 раза в день в диапазоне дозы 20–40 мг AUC and  $C_{max}$  повышаются пропорционально дозе [4].

У больных ЛАГ биодоступность силденафила в дозе 80 мг 3 раза в сутки при приеме натощак выше – 43% (90% ДИ 27–60). При одновременном приеме с жирной пищей скорость абсорбции замедляется с временной отсрочкой  $T_{max}$  примерно на 60 мин и снижением  $C_{max}$  на 29%. При этом степень всасывания существенно не снижается (табл. 2).

Связь силденафила и его основного циркулирующего N-деметильного метаболита с белками плазмы крови составляет около 96% и не зависит от общей концентрации силденафила.

Силденафил метаболизируется главным образом в печени под действием микросомальных изоферментов цитохрома P-450 CYP3A4 (основной путь) и CYP2C9 (минокорный путь). Основной циркулирующий активный метаболит образуется в результате N-деметилирования силденафила. Период полувыведения силденафила составляет 3–5 ч. При приеме внутрь силденафил выводится в виде метаболитов через кишечник (около 80% дозы) и в меньшей степени – через почки (около 13% дозы).

**У пожилых больных** коррекции дозы силденафила не требуется.

**При нарушении функции почек** в случае легкой и умеренной почечной недостаточности фармакокинетика силденафила после 1-кратного приема 50 мг у здоровых добровольцев не нарушалась. При тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) клиренс силденафила снижался, что приводило к увеличению AUC (100%) и  $C_{max}$  (88%) по сравнению с таковыми у добровольцев без значимых нарушений функции почек. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью AUC и  $C_{max}$  N-деметильного метаболита силденафила выше на 200 и 79% соответственно, чем у пациентов с нормальной функцией почек.

**При нарушении функции печени** у добровольцев с нарушениями функции печени легкой и умеренной степени (по классификации Чайлд–Пью класс А, В) клиренс силденафила снижался, в результате чего увеличивались показатели AUC (85%) и  $C_{max}$  (47%) по сравнению с пока-

зателями при нормальной функции печени у пациентов той же возрастной группы. Данных о фармакокинетике силденафила при тяжелой печеночной недостаточности (по классификации Чайлд–Пью класс С) не имеется.

Важно помнить о **противопоказаниях к назначению силденафила**. Это наличие легочной веноокклюзионной болезни, совместное применение с донаторами оксида азота или нитратами в любой форме, совместное применение с мощными ингибиторами изофермента СYP3A4 (в том числе кетоконазолом, итраконазолом и ритонавиром), потеря зрения в одном глазу вследствие передней неартериитной ишемической невропатии зрительного нерва, наследственные дегенеративные заболевания сетчатой оболочки глаза (пигментный ретинит); тяжелое нарушение функции печени (по классификации Чайлд–Пью класс С); инсульт или инфаркт миокарда в анамнезе; тяжелая артериальная гипотензия (систолическое артериальное давление – АД менее 90 мм рт. ст., диастолическое АД менее 50 мм рт. ст.); лактазная недостаточность, галактоземия или синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции; возраст до 18 лет (исследования эффективности и безопасности не проводились); повышенная чувствительность к любому компоненту препарата. Важнейшие **лекарственные взаимодействия** силденафила у больных ЛАГ представлены в табл. 3 [2, 3].

### Ключевые клинические исследования с силденафилом у больных ЛАГ

К настоящему времени накоплены многочисленные данные, демонстрирующие хорошую переносимость и эффективность силденафила у больных ЛАГ. В неконтролируемых клинических исследованиях силденафил применялся при идиопатической легочной гипертензии (ИЛГ), ЛАГ, ассоциированной с системными заболеваниями соединительной ткани (ЛАГ-СЗСТ), врожденными пороками сердца (ВПС), при хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ) в разовых дозах 25–75 мг 2–3 раза в сутки и вызывал улучшение гемодинамики и толерантности к физическим нагрузкам [5–9]. Интерес представляют клинические исследования SUPER-1 и SUPER-2, посвященные изучению эффективности и безопасности силденафила при ЛАГ (табл. 4).

В рандомизированном исследовании SUPER-1 (Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension) по оценке эффективности и безопасности терапии силденафилом в течение 12 нед были включены 278 больных ИЛГ, ЛАГ-СЗСТ, а также ЛАГ после хирургической коррекции ВПС – системно-легочных шунтов [1, 10]. Больные были рандомизированы в соотношении 1:1:1 в следующие группы лечения: силденафил 20 мг, силденафил 40 мг, силденафил 80 мг или плацебо – с приемом препаратов 3 раза в сутки (рис. 4).

Больные включались в исследование при сохранении клинической симптоматики ЛАГ, несмотря на проводимую традиционную терапию (вазодилататоры, антикоагулянты, диуретики, сердечные гликозиды, оксигенотерапия). При этом дистанция по данным теста 6-минутной ходьбы (Т6МХ) должна была составлять 100–450 м, гемодинамические параметры в покое составляли ДЛА<sub>ср.</sub> ≥25 мм рт. ст. и давление заклинивания в ЛА менее 15 мм рт. ст. В период включения больные не должны были получать простаноиды, бозентан и L-аргинин.

**Первичной конечной точкой** для оценки эффективности терапии силденафилом было изменение переносимости физических нагрузок (по данным Т6МХ) к 12-й неделе наблюдения по сравнению с исходным. **Вторичными конечными точками** явились: динамика среднего ДЛА (ДЛА<sub>ср.</sub>), индекса одышки по Боргу, ФК (ВОЗ), а также время до развития клинического ухудшения (смерть, потребность в трансплантации легких, госпитализации по поводу ЛАГ для инициации или назначения дополнительной терапии ЛАГ – эпопростенол или бозентан).

На момент включения, как видно из табл. 5, группы лечения пациентов были сопоставимы по основным ха-

Таблица 2. Фармакокинетические особенности силденафила

Лекарственное средство, средняя терапевтическая доза (мг/сут)/кратность	Абсолютная биодоступность	$C_{max}$ , нг/мл	$T_{max}$ , ч	$T_{1/2}$ , ч	Метаболизм	Выведение, %
Силденафила цитрат 60–240/3	41	450	...1	4	CYP3A4 (основной путь) и CYP2C9 (дополнительный путь)	Желудочно-кишечный тракт – 80%, почки – 13%

Таблица 3. Потенциальные лекарственные взаимодействия силденафила при терапии больных ЛАГ

Лекарственный препарат	Механизм взаимодействия	Взаимодействующее лекарство	Результат взаимодействия и рекомендации
Силденафил	Субстрат CYP3A4	Бозентан	Концентрация силденафила снижается на 50%, концентрация бозентана повышается на 50%. Коррекции доз препаратов может не потребоваться
	Субстрат CYP3A4	Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы	Может увеличиться концентрация Симвастатина/Аторвастатина. Возможно увеличение риска рабдомиолиза. Концентрация силденафила может повышаться
	Субстрат CYP3A4	Ингибиторы протеаз ВИЧ	Ритонавир и саквинавир значительно повышают концентрацию силденафила. Требуется коррекция дозы последнего
	Индуктор CYP3A4	Фенитоин	Концентрация силденафила может снижаться
	Субстрат CYP3A4	Эритромицин	Повышается концентрация силденафила. Часто не требуется коррекции дозы последнего
	Субстрат CYP3A4	Кетоназол	Повышается концентрация силденафила. Часто не требуется коррекции дозы последнего
	Субстрат CYP3A4	Циметидин	Повышается концентрация силденафила. Как правило, не требуется коррекции дозы последнего
	цГМФ	Нитраты, никорандил	Выраженная системная гипотония, сочетание противопоказано

Таблица 4. Клинические исследования SUPER-1 и SUPER-2

Исследование	Дизайн	Результаты	Количество пациентов	Длительность
SUPER-1	Двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное многоцентровое исследование	<b>Первичная конечная точка:</b> дистанция в Т6МХ <b>Вторичные конечные точки:</b> • Гемодинамические параметры • ФК • Индекс по Боргу • Время до развития клинического ухудшения	278	12 нед
SUPER-2	Открытое исследование, продолжение SUPER-1	Безопасность при длительном лечении Т6МХ ФК (ВОЗ) Выживаемость	259	156 нед (3 года)

рактическим. В исследовании преобладали больные ИЛГ (60%), большинство больных имели II и III ФК (93–100%) [4].

В результате 12-недельной терапии силденафилом (20, 40, 80 мг 3 раза в сутки) достоверно по сравнению с плацебо увеличивалась дистанция в Т6МХ ( $p < 0,001$ ) – рис. 5.

К 12-й неделе лечения плацебо-корректированный прирост дистанции в Т6МХ составил для силденафила 20 мг – 45 м ( $p < 0,001$ ), для силденафила 40 мг – 46 м ( $p < 0,001$ ), для силденафила 80 мг – 50 м ( $p < 0,001$ ). Назначение более высоких доз силденафила не сопровождалось достоверными различиями в дистанции в Т6МХ. Следует отметить быстрый эффект терапии силденафилом: увеличение дистанции в Т6МХ отмечалось уже к 4-й неделе лечения [4, 10].

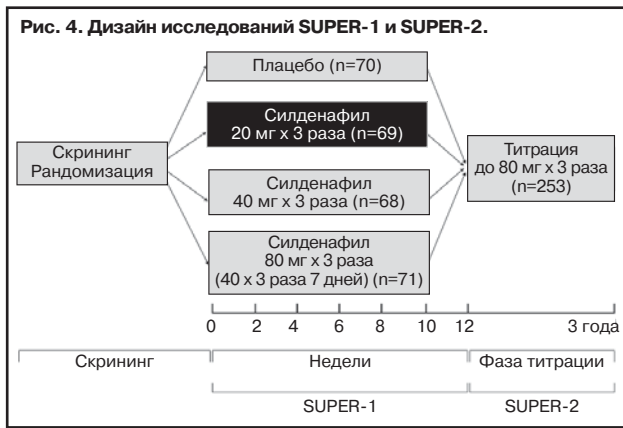
Лечение силденафилом (20, 40, 80 мг 3 раза в сутки) по сравнению с плацебо улучшало показатели гемодинамики (ДЛА<sub>ср</sub>, ЛСС, СИ) к 12-й неделе наблюдения (табл. 6). Улучшение других гемодинамических параметров было незначительным.

ДЛА<sub>ср</sub>, ЛСС, СИ на фоне 12-недельной терапии силденафилом (20, 40, 80 мг 3 раза в сутки) достоверно улучшались при применении всех трех дозировок силденафила по сравнению с плацебо. Вместе с тем при применении более

высоких доз силденафила выраженность положительной динамики увеличивалась. Силденафил (20, 40, 80 мг 3 раза в сутки) не оказывал существенного влияния на индекс одышки по Боргу и время до развития клинического ухудшения.

Таким образом, в результате исследования SUPER-1 было показано, что силденафил существенно улучшал переносимость физических нагрузок по данным Т6МХ и гемодинамические параметры у больных ИЛГ и ЛАГ на фоне СЗСТ и после хирургической коррекции ВПС вследствие системно-легочных шунтов. Эффективность (первичная конечная точка) и безопасность терапии силденафилом к 12-й неделе не зависела от дозы. Побочные эффекты были выражены незначительно во всех группах лечения. Лабораторные тесты значимо не менялись. Не было случаев смерти больных ЛАГ, связанных с приемом силденафила. Ограничением исследования явилось то, что в него включались исключительно больные ИЛГ, ЛАГ-СЗСТ, ЛАГ после хирургической коррекции ВПС. Больные ЛАГ другой этиологии (ВИЧ, портолегочная гипертензия, ЛАГ на фоне неоперированных ВПС) в исследование не включались.

Все пациенты, завершившие 12-недельный период наблюдения в исследовании SUPER-1 и соответствующие критериям длительного наблюдения, включались в от-



крытое длительное исследование (**SUPER-2**) с приемом силденафила в дозе 80 мг 3 раза в сутки [14]. 259 больным, исходно получавшим силденафил 20, 40 или 80 мг 3 раза или плацебо, в заключении SUPER-1 назначался силденафил 80 мг 3 раза. При появлении нежелательных явлений допускалось снижение дозы до 40 мг 3 раза. При клиническом ухудшении ЛАГ больные могли дополнительно получать простациклин и бозентан.

Дистанция в Т6МХ оставалась стабильной в течение 1 года. Через 3 года у 46% больных дистанция в Т6МХ оставалась стабильной или увеличивалась (рис. 6).

Через 3 года лечения силденафилом большинство (60,2%) больных находились в стабильном (31%) или улучшали функциональный статус (у 25,4 и 3,6% больных соответственно ФК улучшился на 1 или 2 по сравнению с исходным). Выживаемость в течение 1 года (Каплан–Мейер) составила 94% через 1 год, 79% – через 3 года (рис. 7).

Особенностями исследования явилось отсутствие контрольной группы и использование у большинства больных дозы силденафила 240 мг/сут.

В течение 3-летнего периода наблюдения не отмечалось клинически значимых нежелательных явлений. Большинство побочных явлений были выражены незначительно или имели умеренную выраженность (головная боль, диспепсия, диарея, тошнота, нарушение зрения, боли в животе) и обусловлены, за исключением нарушений зрения, блокадой ФДЭ-5. ИФДЭ-5 не оказывают влияния на остроту зрения, восприятие контрастности, электроретинограмму, внутриглазное давление или диаметр зрачка. Предполагаемым механизмом нарушения цветного зрения считают угнетение ФДЭ-6, которая участвует в процессе светопередачи в сетчатке. Наиболее ча-

**Таблица 5. Исходные характеристики пациентов с ЛАГ в исследовании SUPER-1**

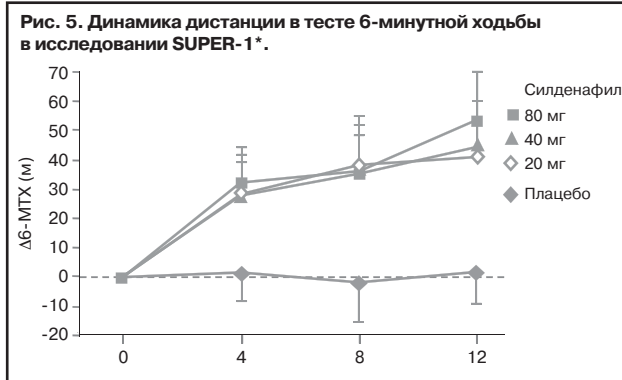
Характеристики	Плацебо (n=70)	Силденафил 20 мг (n=69)	Силденафил 40 мг (n=67)	Силденафил 80 мг (n=71)
<i>Демографические особенности</i>				
Женщины, n (%)	57 (81)	49 (71)	47 (70)	56 (79)
Европеоидная раса, n (%)	61 (87)	59 (86)	58 (87)	58 (82)
Возраст, лет (mean±SD)	49±17	47±14	51±15	48±15
Масса тела, кг (mean±SD)	74±19	71±17	75±17	71±17
<i>Этиология ЛАГ, n (%)</i>				
ИЛГ	42 (60)	44 (64)	43 (64)	46 (65)
ЛАГ-СЗСТ	22 (31)	21 (30)	20 (30)	21 (29)
ЛАГ-ВПС	6 (9)	4 (6)	4 (6)	4 (6)
<i>Параметры эффективности</i>				
Дистанция в Т6МХ, м (mean±SD)	344±79	347±90	345±77	339±79
<b>ФК (ВОЗ), %</b>				
I	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
II	32 (46)	24 (35)	23 (34)	28 (39)
III	34 (49)	40 (58)	44 (66)	42 (59)
IV	3 (4)	5 (7)	0 (0)	1 (1)
ДЛА <sub>ср.</sub> , мм рт. ст.	56±16	54±13	49±13	52±16
СИ (л/мин/м <sup>2</sup> )	2,2±0,6	2,4±0,7	2,3±0,7	2,5±0,8
ЛСС (динхсекхсм <sup>-5</sup> )	1051±512	987±464	869±438	918±601
ДПП <sub>ср.</sub> , мм рт. ст.	9±4	8±5	9±6	9±5

Примечание. ЛАГ-СЗСТ – ЛАГ на фоне СЗСТ; ЛАГ-ВПС – ЛАГ вследствие ВПС; ДЛА<sub>ср.</sub> – среднее давление в легочной артерии; СИ – сердечный индекс; ДПП<sub>ср.</sub> – среднее давление в правом предсердии.

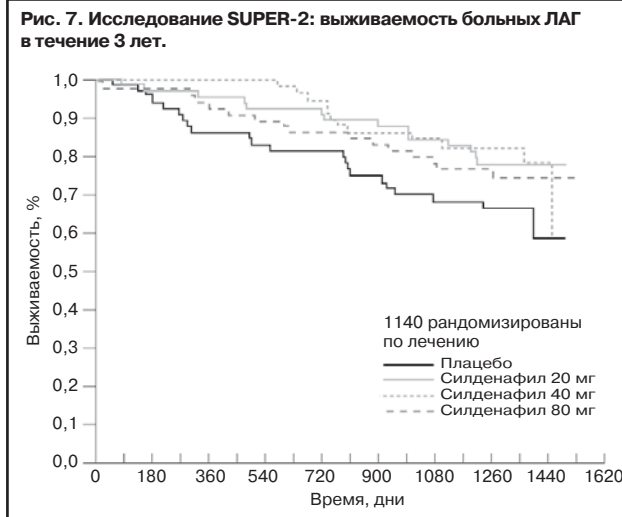
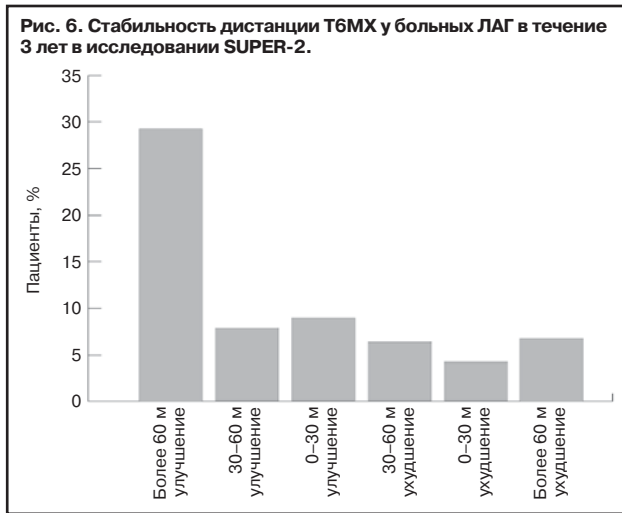
**Таблица 6. Динамика параметров гемодинамики у пациентов с ЛАГ\* в исследовании SUPER-1**

Параметры	Плацебо (n=65)	Силденафил 20 мг (n=65)	Силденафил 40 мг (n=63)	Силденафил 80 мг (n=65)
ЧСС (уд/мин)	-1,3	3,7 (p=0,18)	3,3 (p=0,27)	4,7 (p=0,05)
ДЛА <sub>ср.</sub> , мм рт. ст.	0,6	2,1 (p=0,04)	2,6 (p=0,01)	4,7 (p<0,001)
СИ (л/мин/м <sup>2</sup> )	0,02	0,21 (p=0,06)	0,24 (p=0,03)	0,37 (p=0,001)
ЛСС (динхсекхсм <sup>-5</sup> )	49	122 (p=0,01)	143 (p=0,01)	261 (p<0,001)
ДПП <sub>ср.</sub> , мм рт. ст.	0,3	0,8 (p=0,19)	1,1 (p=0,10)	1,0 (p=0,11)

\*Количество больных в группах лечения уменьшилось из-за отсутствия данных.



\*Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, 278 больных (ИЛГ, ЛАГ ассоциированная с СЗСТ, ВПС), 12 нед, 20 или 40 или 80 мг x 3 раза в день.



сто нарушения зрения возникают у больных старше 50 лет, с длительным анамнезом курения, сопутствующим сахарным диабетом, артериальной гипертензией, атеросклерозом [4].

Представляют интерес клинические исследования у больных ЛАГ, посвященные изучению возможностей комбинированной патогенетической терапии, включающей силденафил. В исследовании PACES-1 (Pulmonary Arterial hypertension Combination study of Epoprostenol and Sildenafil) изучалась эффективность силденафила в сочетании с внутривенным эпопростенолом [2, 12]. В 16-недельное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах были включены 267 больных, получавших длительную внутривенную терапию эпопростенолом в течение как минимум 3 мес, при этом доза препарата должна была быть стабильной в течение 4 нед до

рандомизации. 131 пациент в исследовании получал плацебо и эпопростенол; 134 пациента с легочной гипертензией в дополнение к эпопростенолу получали силденафил 20 мг 3 раза в сутки (в течение первых 4 нед) с титрацией до 80 мг 3 раза в сутки (в течение последующих 8 нед).

**Первичной конечной точкой** явилось изменение дистанции в Т6МХ, **вторичными конечными точками** – индекс по Боргу, гемодинамические параметры, время до развития клинического ухудшения.

В результате исследования PACES-1 было показано, что присоединение силденафила к длительной внутривенной терапии эпопростенолом приводило к улучшению переносимости физических нагрузок, гемодинамических параметров и качества жизни, увеличению времени до развития клинического ухудшения у больных ЛАГ. К 16-й неделе лечения больные в группе силденафила имели больший прирост дистанции в Т6МХ по сравнению с плацебо (+29,8 и +1,0 м соответственно;  $p < 0,001$ ). Позитивный эффект комбинированной терапии на толерантность к физическим нагрузкам был особенно выраженным у больных ЛАГ при величине исходной дистанции в Т6МХ  $\geq 325$  м. Комбинированная терапия оказывала позитивный эффект на гемодинамические параметры в пользу силденафила по сравнению с плацебо. ДЛА<sub>ср.</sub> (-2,8 мм рт. ст.), ЛСС (-150,6 дин $\times$ сек $\times$ см<sup>-5</sup>), сердечный выброс (+0,9 л/мин).

242 пациента с ЛАГ, завершившие участие в исследовании PACES-1, продолжали лечение силденафилем и внутривенным эпопростенолом в течение 3-летнего открытого исследования PACES-2 [1, 12]. Добавление силденафила к внутривенному эпопростенолу приводило к улучшению или не изменяло дистанцию в Т6МХ у 59, 44 и 33% пациентов к 1, 2, и 3-му году наблюдения соответственно. ФК улучшились или не изменились у 74, 59 и 46% пациентов к 1, 2, и 3-му году соответственно. Комбинированная терапия силденафилем и эпопростенолом характеризовалась хорошей переносимостью у больных ЛАГ.

За рубежом в 2009 г. для больных ЛАГ появился силденафил (Ревацио®) в виде раствора для внутривенных инъекций. Препарат необходим для больных ЛАГ, которые находятся в стабильном клиническом и гемодинамическом состоянии, но временно не способны продолжать пероральный прием силденафила [4]. Рекомендуемая доза силденафила 10 мг (содержится в 12,5 мл) 3 раза в день назначается в виде болюсной инъекции.

В нашей стране силденафила цитрат (Ревацио®) зарегистрирован по показанию «легочная гипертензия». Этот препарат позволяет улучшить физические возможности больных и предотвратить клиническое ухудшение у больных старше 18 лет ЛАГ (II–IV ФК по классификации ВОЗ) или ХТЭЛГ. Рекомендуемая доза силденафила в соответствии с Европейскими рекомендациями по диагностике и лечению легочной гипертензии составляет 20 мг 3 раза в сутки. В клинической практике часто требуется повышение дозы до 40–80 мг 3 раза в сутки. Внедрение в клиническую практику силденафила – лекарственного препарата с патогенетическим воздействием является важным приобретением для российских пациентов, страдающих легочной гипертензией, и будет способствовать прогрессу в лечении этого тяжелого недуга.

#### Литература

1. Российские рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. ВНОК, 2007.
2. Чазова И.Е., Наконечников С.Н., Мартынюк Т.В. Новые возможности в лечении больных легочной артериальной гипертензией: Европейские рекомендации 2009 г. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2010; 2: 86–99.
3. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The 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 the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Heart J 2009; 30: 2493–537.
4. Pfizer Inc. FDA Approves Pfizer's Revatio as treatment for pulmonary arterial hypertension. [http://www.pfizer.com/pfizer/are/news\\_releases\\_2005](http://www.pfizer.com/pfizer/are/news_releases_2005)

5. Prasad S, Wilkinson J, Gatzoulis MA. Sildenafil in pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2000; 343: 1342.
6. Chockalingam A, Gnanavelu G, Venkatesan S et al. Efficacy and optimal dose of sildenafil in primary pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 2005; 99 (1): 91–5.
7. Lee AJ, Chiao TB, Tsang MP. Sildenafil for pulmonary hypertension. *Ann Pharmacother* 2005; 39 (5): 869–84.
8. Mehta S. Sildenafil for pulmonary arterial hypertension: exciting, but protection required. *Chest* 2003; 123 (4): 989–92.
9. Michelakis ED, Tymchak W, Noga M et al. Long-term treatment with oral sildenafil is safe and improves functional capacity and hemodynamics in patients with pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2003; 108: 2066–9.
10. Galie N, Gbofrani HA, Torbicki A et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005; 353 (20): 2148–57.
11. Rubin LJ, Fleming T, Galie N et al. Long-term treatment with sildenafil citrate in pulmonary arterial hypertension. *CHEST* 2011; 140 (5): 1274–83.
12. Simonneau G, Rubin LJ, Galie N et al. Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006; 150 (1): 63.