

Сіренко Ю.М., Радченко Г.Д., Торбас О.О., Живіло І.О.
ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України», м. Київ, Україна

Клінічне дослідження ефективності сублінгвальної рідкої форми силденафілу вітчизняного виробництва в пацієнтів із легеневою гіпертензією

Резюме. Актуальність. Останнім часом все більше світових експертів у галузі кардіології почали звертати увагу на проблему ведення пацієнтів із легеневою артеріальною гіпертензією (ЛАГ). Згідно із сучасними рекомендаціями пацієнтам із ЛАГ слід призначати препарати специфічної терапії одразу після встановлення діагнозу. Одним із найбільш вивчених препаратів для лікування ЛАГ є перший із інгібіторів фосфодіестерази-5 — силденафіл. **Метою** даного дослідження було довести еквівалентність терапевтичного ефекту рідкої сублінгвальної форми силденафілу вітчизняного виробництва у хворих на ЛАГ ефекту силденафілу імпортного виробництва. **Матеріали та методи.** У дослідження включили 30 стабільних пацієнтів із ЛАГ. Критеріями включення були підтверджена ЛАГ, при якій показано призначення специфічної терапії, та відсутність критеріїв виключення. Період спостереження становив 6 місяців, під час якого було заплановано 3 візити: 1-й візит — скринінг, 2-й — через 3 місяці терапії, 3-й — фінальний, через 6 місяців від початку лікування. Усім пацієнтам на початку та при кожному візиті дослідження проводили фізикальний огляд, збір скарг та анамнезу хвороби, оцінку супутньої терапії, прихильності до терапії та наявності побічних ефектів, вимірювання офісних систолічного, діастолічного артеріального тиску і частоти серцевих скорочень, тест 6-хвилинної ходьби, лабораторні дослідження N-термінального натрійуретичного пропептиду (NTpro-BNP), рівня тиреотропного гормону крові та концентрації феритину, ехокардіографію, вимірювання індексу САVІ (Cardio-Ankle Vascular Index) та гомілково-плечевого індексу. На першому візиті пацієнтів переводили на сублінгвальну рідку форму силденафілу вітчизняного виробництва. **Результати.** У дослідження було включено більше жінок (76,7%), середній вік яких становив $39,80 \pm 2,17$ року, 13,3% хворих були з ідіопатичною ЛАГ, 3,3% — з ЛАГ, асоційованою з портальною гіпертензією, 70% — із ЛАГ, асоційованою із вродженими вадами серця, 13,3% — із ЛАГ, асоційованою із хронічною тромбоемболічною хворобою серця, у середньому у всіх був II функціональний клас за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я. До моменту включення в дослідження 93,3% пацієнтів приймали таблетовану форму силденафілу. Середній рівень NTpro-BNP на момент включення становив $310,90 \pm 66,25$ пг/мл, розрахунковий рівень систолічного тиску в легеневій артерії (СТЛА) — $89,21 \pm 4,46$ мм рт.ст. Після 3 та 6 місяців терапії ми не спостерігали жодної достовірної динаміки офісних систолічного, діастолічного артеріального тиску і частоти серцевих скорочень. Через 6 місяців терапії не відбулося достовірних змін показників, окрім гомілково-плечевого індексу справа, що був децю знижений на початку дослідження. За динамікою показників тесту 6-хвилинної ходьби також не було виявлено ніякої достовірної зміни. Оцінивши динаміку показників ехокардіографії, ми виявили достовірне, хоча відносно й невелике зниження рівня СТЛА — на 9 мм рт.ст. ($p = 0,043$), а також достовірне покращання геометрії лівого шлуночка — зменшення індексу ексцентричності лівого

шлуночка в систолу на приблизно 8 % ($p = 0,006$). Ми не спостерігали значних побічних ефектів терапії препаратом, що досліджували, окрім незначного: відчуття неприємного смаку в роті після прийому препарату у 2 пацієнтів, що, однак, не призвело до відміни препарату. **Висновки.** Застосування сублінгвальної форми силденафілу вітчизняного виробництва протягом шести місяців замість таблетованої форми силденафілу імпортного виробництва не викликало клінічного погіршення, збільшення частоти госпіталізацій, забезпечувало стабільні функціональні можливості на фоні серцевої недостатності і добре переносилося хворими з ЛАГ. На фоні шестимісячного лікування спостерігалося покращання показників ехокардіографії: достовірне зниження розрахункового СТЛА на 9 мм рт.ст. ($p = 0,043$) та індексу ексцентричності лівого шлуночка в систолу приблизно на 8 % ($p = 0,006$).

Ключові слова: легенева гіпертензія; інгібітор фосфодіестерази-5; силденафіл

Вступ

Останнім часом все більше світових експертів у галузі кардіології почали звертати увагу на проблему ведення пацієнтів із легеневою артеріальною гіпертензією (ЛАГ). Тривалий час це захворювання вважалося вкрай рідкісною патологією, адже під цим поняттям розуміли виключно ідіопатичну легеневу гіпертензію — патологію, що належить до ряду орфанних захворювань і призводить до значної інвалідизації пацієнтів, характеризується прогресивним перебігом і обов'язково потребує призначення специфічної терапії (інгібітори фосфодіестерази-5, антагоністи ендотелінових рецепторів, агоністи простагліцинових рецепторів) якомога раніше від моменту встановлення діагнозу. Ефективність такої терапії була продемонстрована в багатьох довготривалих дослідженнях, де було показано, що препарати специфічної терапії, зокрема силденафіл, достовірно покращують прогноз і виживання в пацієнтів із ЛАГ [2].

У новітніх фундаментальних дослідженнях продемонстровано увесь каскад патогенетичних змін, що відбувається в артеріях малого кола кровообігу в пацієнтів із ідіопатичною ЛАГ, та показано, що існує ще цілий ряд захворювань, які у своєму перебігу здатні задіювати схожі ланки патогенезу і згодом призводити до тих самих структурних змін артерій [9]. Більше того, багато досліджень довели, що в таких пацієнтів призначення специфічної терапії також здатне покращити виживання [7].

Ці нові результати стали передумовою до систематичного перегляду та оприлюднення у 2015 році експертами Європейського товариства кардіології рекомендацій із легеневої гіпертензії [3]. Цей документ значно розширив показання до призначення специфічної терапії, що, зі свого боку, зумовило збільшення кількості пацієнтів, яким показана позитивна специфічна терапія. І нещодавні реєстрові дослідження підтвердили, що частка таких пацієнтів у популяції кардіологічних хворих доволі значна [5, 8].

Одним із найбільш вивчених препаратів для лікування ЛАГ є перший із інгібіторів фосфодіестерази-5 — силденафіл. За даними численних реєстрів [2, 8] хворих із ЛАГ, силденафіл є препаратом, що приймають більшість таких пацієнтів.

Проте однією з найбільших проблем, з якою зіштовхуються практичні лікарі в реальній клінічній практиці, залишається вартість такої терапії для пацієнтів, адже на відміну від препаратів, що застосовуються, наприклад, при артеріальній гіпертензії, ціна не лише брендівих, але й генеричних форм силденафілу залишається надзвичайно високою, що негативно впливає на прихильність пацієнта до терапії, особливо тих, кому доводиться купувати препарат за власні кошти.

У багатьох країнах, і в Україні також, обов'язок забезпечити таких пацієнтів специфічною терапією взяла на себе держава. Проте розробка вітчизняних генериків силденафілу, порівнянних за якістю та більш доступних за вартістю, дозволила б зменшити видатки галузі системи охорони здоров'я та забезпечити адекватну терапію набагато більшій кількості пацієнтів.

Метою даного дослідження було довести еквівалентність терапевтичного ефекту рідкої сублінгвальної форми силденафілу вітчизняного виробництва у хворих на ЛАГ ефекту силденафілу імпортного виробництва.

Матеріали та методи

У дослідження включили 30 стабільних пацієнтів із ЛАГ, які звернулися за експертно-консультативною допомогою до референтного центру з легеневої гіпертензії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» та приймали протягом трьох та більше місяців терапію силденафілом.

Критеріями включення були підтверджена ЛАГ, при якій показано призначення специфічної терапії [1], та відсутність критеріїв виключення.

Критеріями виключення були тяжкий перебіг основного захворювання, що потребувало призначення комбінованої терапії, декомпенсація недостатності кровообігу та наявність будь-якого клінічно значимого супутнього захворювання, яке може впливати на результати терапії.

Протокол дослідження наведено в табл. 1. Період спостереження становив 6 місяців, під час якого було заплановано 3 візити: 1-й візит — скринінг, 2-й — через 3 місяці терапії, 3-й — фінальний, через 6 місяців від початку лікування. Повний період

спостереження завершили 26 пацієнтів, дані яких увійшли в остаточний аналіз, 4 пацієнти не змогли з'явитися на фінальний візит, проте повідомили про свій стан телефоном. Таким чином, у дослідженні не було втрачених хворих.

1. Оцінка ефективності лікування. Усім пацієнтам на початку та при кожному візиті дослідження проводили фізикальний огляд, збір скарг та анамнезу хвороби, оцінку супутньої терапії, прихильності до терапії та наявності побічних ефектів.

Вимірювання офісних систолічного (САТ), діастолічного артеріального тиску (ДАТ) і частоти серцевих скорочень (ЧСС) виконували в положенні пацієнта сидячи після 10 хвилин спокою 3 рази з інтервалом в 1 хвилину, з яких надалі підраховували середню величину з останніх двох послідовних вимірювань.

Тест 6-хвилинної ходьби на початку та наприкінці періоду спостереження виконували згідно зі стандартизованою процедурою з визначенням САТ, ДАТ, ЧСС та сатурації артеріальної крові (SpO_2) до та після навантаження, оцінкою ступеня задишки та кількості пройдених метрів.

Лабораторні дослідження N-термінального натрійуретичного пропептиду (NTpro-BNP), рівня тиреотропного гормону крові (ТТГ) та концентрації феритину в плазмі крові, рекомендовані Європейським товариством кардіологів [3], проводили всім пацієнтам до та після 6-місячного періоду лікування. Забір зразків крові виконувався вранці натще.

Ехокардіографічне обстеження проводили на початку та наприкінці періоду спостереження згідно зі стандартизованим протоколом за допомогою методів, затверджених чинними протоколами Американського товариства ехокардіографії та Європейського товариства серцево-судинної візуалізації [3, 4, 6].

З метою оцінки стану артерій великого кола кровообігу визначали індекс САВІ (Cardio-Ankle Vascular Index) та гомілково-плечовий індекс (ГПІ) за допомогою приладу VaSera 1500 (Fukuda Denshi, Японія).

2. Методи лікування. Усі пацієнти до початку дослідження приймали специфічну терапію генеричним силденафілом імпортного виробництва. Усім пацієнтам на першому візиті замість цього було призначено силденафіл у вигляді рідкої сублінгвальної форми (препарат Строндекс виробництва «Мікрохім», м. Рубіжне, Україна) у дозі 25 мг 3 рази на добу, що є найбільш доведеною і затвердженою в протоколах ведення пацієнтів із ЛАГ (одна доза препарату сублінгвально еквівалентна близько 20 мг таблетованого силденафілу). Іншу терапію ЛАГ та супутнє лікування, що пацієнту проводили, не відміняли.

3. Статистичний аналіз даних. Статистичний аналіз даних було виконано за допомогою пакета програмного забезпечення IBM SPSS Statistics 25.0. Середні величини для загальної популяції були підраховані за допомогою визначення середньої величини з визначенням стандартної похибки середньої величини. Для оцінки достовірності динаміки показників ми використовували метод t-тесту для парних вибірок із визначенням середньої величини й її похибки в парних спостереженнях та аналізу достовірності p (тобто з урахуванням даних лише тих пацієнтів, у яких були показники на момент включення і на фінальному візиті дослідження). Достовірним вважали значення $p < 0,05$.

Результати

Щоб встановити структуру утвореної вибірки пацієнтів, ми оцінили частоту основних клінічних показників, ускладнень та кількість призначеної раніше терапії. Структуру вибірки пацієнтів, включених у дослідження, наведено в табл. 2.

Як видно з табл. 2, більшість пацієнтів цієї вибірки становили жінки, пацієнти з ЛАГ, що асоційована з вродженими вадами серця (70 %), які в нашій країні становлять більшість пацієнтів із ЛАГ. Серед найбільш поширених ускладнень були кровохаркання та синкопальні стани в анамнезі, також у майже половини пацієнтів раніше було встановлено діагноз залізодефіцитної анемії. Отримані дані зага-

Таблиця 1. Протокол дослідження

Процедура	1-й візит	2-й візит	3-й візит
Оцінка загального стану, прихильності до терапії, наявності побічних ефектів	+	+	+
Вимірювання офісних САТ, ДАТ і ЧСС	+	+	+
Тест 6-хвилинної ходьби	+	+	+
Лабораторне визначення NTpro-BNP	+		+
Лабораторне визначення рівня ТТГ	+		+
Лабораторне визначення концентрації феритину крові	+		+
Ехокардіографія (ЕхоКГ)	+		+
Вимірювання САВІ	+		+
Вимірювання ГПІ	+		+

лом відповідають середньостатистичним показникам українського реєстру, а отже, цю вибірку можна вважати відносно репрезентативною популяцією пацієнтів із ЛАГ у нашій країні [1].

Початкову характеристику пацієнтів, включених у дослідження, наведено у табл. 3.

Як видно із табл. 3, включені пацієнти були особами молодого віку без надлишкової ваги з відносно невисоким рівнем офісного АТ на момент включення. Рівень NTpro-BNP у загальній групі був значно підвищеним (норма — до 125 пг/мл), що відповідає тяжкості перебігу основного захворювання. У жодного пацієнта на початку дослідження не спостерігалось порушення функції щитоподібної залози, рівень феритину також перебував у межах норми.

Індекс САVІ перебував у межах норми, хоча ГПІ мав тенденцію до зниження. Рівень толерантності до фізичного навантаження за результатами тесту 6-хвилинної ходьби відповідав II–III функціональному класу за ВООЗ, причому спостерігалось недовісне зниження сатурації крові після фізичного навантаження.

За результатами ЕхоКГ (табл. 4), у середньому відмічались характерні для ЛАГ зміни — дилатація правих відділів серця та легеневої артерії при відносно збереженій структурі і функції лівих відділів серця, хоча і спостерігалось порушення геометрії лівого шлуночка (ЛШ) (за індексами ексцентричності) внаслідок здавлення дилатованим правим шлуночком (ПШ). Незважаючи на значне підви-

Таблиця 2. Частотні характеристики вихідних показників (n = 30)

Показник	Частота у % (n)
Стать, чоловіки/жінки	23,3 (7)/76,7 (23)
Висока ймовірність ЛАГ за даними ЕхоКГ	100
Ідіопатична ЛАГ	13,3 (4)
ЛАГ, асоційована з портальною гіпертензією	3,3 (1)
ЛАГ, асоційована з вродженими вадами серця	70 (21)
Хронічна тромбоемболічна ЛАГ	13,3 (4)
Ступінь ЛАГ:	
— I	6,7 (2)
— II	13,3 (4)
— III	80 (24)
Функціональний клас за ВООЗ:	
— I ФК	3,3 (1)
— II ФК	30 (9)
— III ФК	63,3 (19)
— IV ФК	3,3 (1)
Стадія серцевої недостатності за класифікацією Стражеска — Василенка:	
— I	3,3 (1)
— II А	10 (3)
— II Б	0 (0)
— III	0 (0)
Асцит	3,3
Хронічне обструктивне захворювання легень	6,7
Синдром нічного апное	3,3
Залізодефіцитна анемія	56,7
Доведене тромбування вен нижніх кінцівок	10
Кровотечі в анамнезі (кровохаркання)	3,3
Синкопальні стани в анамнезі	6,7
До моменту включення приймали:	
— силденафіл	93,3
— ілопрост інгаляційно (перорально)	6,7
— блокатори кальцієвих каналів	3,3
— петльові діуретики	46,7
— спіронолактон	93,3
— серцеві глікозиди	6,7
— бета-адреноблокатори	26,7
— антикоагулянти (із них нові антикоагулянти)	46,7 (6,7)
— кисневу терапію	63,3

щення СТЛА, у включених в дослідження пацієнтів була відносно збережена систолічна функція ПШ (TAPSE, S ПШ).

Після 3 та 6 місяців терапії ми не спостерігали жодної достовірної динаміки офісних САТ, ДАТ і ЧСС (табл. 5). Причому в контексті даної роботи такий результати ми розцінили як позитивний, адже призначене лікування не призвело до клінічного погіршення, прогресування серцевої недостатності або до госпіталізації хворих. Крім того, ця терапія не була пов'язана з виникненням гіпотензії, що може бути побічним ефектом такої терапії. Зниження системного АТ може стати на заваді титрації специфічної терапії до оптимальних доз, проте в нашому дослідженні призначена схема терапії виявилася безпечною.

Через 6 місяців терапії не відбулося достовірних змін показників, що вивчалися (табл. 6), окрім ГПП справа, що, як вже йшлося раніше, був дещо знижений на початку дослідження. Достовірної різниці між початковим та кінцевим рівнем NTpro-BNP не було виявлено, хоча слід зазначити, що динаміку NTpro-BNP тяжко оцінювати, оскільки, з одного боку, при прогресуванні захворювання відмічалася певна негативна динаміка показника, з іншого — значна варіабельність середньої величини вказує на те, що рівень NTpro-BNP наприкінці дослідження значно відрізнявся у всіх пацієнтів, а тому, наімовірніше, не був пов'язаний із призначеною терапією. У пацієнтів також спостерігалася тенденція покращання вміс-

Таблиця 3. Клінічна характеристика пацієнтів на початку дослідження (n = 30), M ± t

Показник	Значення
Вік, роки	39,80 ± 2,17
Зріст, м	1,68 ± 0,01
Вага, кг	72,06 ± 2,53
ІМТ, кг/м ²	25,72 ± 1,01
Офісний САТ, мм рт.ст	110,83 ± 2,30
Офісний ДАТ, мм рт.ст.	73,83 ± 1,36
Офісна ЧСС, уд/хв	80,07 ± 2,51
NTpro-BNP, пг/мл	310,90 ± 66,25
ТТГ, мкОд/мл	1,91 ± 0,17
Феритин, пг/мл	55,81 ± 12,18
Індекс САVI справа	6,68 ± 0,22
Індекс САVI зліва	6,8 ± 0,2
ГПП справа	0,96 ± 0,02
ГПП зліва	1,01 ± 0,01
Пройдена дистанція, м	391,73 ± 21,47
Задишка при навантаженні, бали	5,07 ± 0,36
SpO ₂ до навантаження, %	91,27 ± 1,44
SpO ₂ після навантаження, %	85,33 ± 2,71

Таблиця 4. Вихідні показники ЕхоКГ (n = 30), M ± t

Показник	Значення
Діаметр висхідної аорти, см	3,10 ± 0,05
Поздовжній розмір ЛП, см	5,25 ± 0,23
Поперечний розмір ЛП, см	3,71 ± 0,07
Площа ЛП, см	18,93 ± 0,79
Індекс об'єму ЛП, см	29,19 ± 2,32
Поздовжній розмір ПП, см	5,95 ± 0,25
Поперечний розмір ПП, см	4,68 ± 0,17
Площа ПП, см	25,25 ± 1,45
Індекс об'єму ПП, см	46,86 ± 4,13
Товщина міжшлуночкової перегородки, см	0,98 ± 0,06
Товщина задньої стінки ЛШ, см	0,94 ± 0,02
КДР ЛШ, см	4,30 ± 0,14
КСР ЛШ, см	2,55 ± 0,20
КДО ЛШ, мл	118,18 ± 9,16
КСО ЛШ, мл	52,37 ± 6,37
УО ЛШ, мл	64,37 ± 3,58
ФВ ЛШ, мл	57,10 ± 1,76
Стінка ПШ, см	0,84 ± 0,04
Поздовжній розмір ПШ, см	7,97 ± 0,21
Поперечний розмір ПШ, см	4,64 ± 0,14
S ПШ, м/с	11,70 ± 0,53
Sm, м/с	9,64 ± 0,67
TAPSE, м/с	17,01 ± 0,80
Діаметр стовбура ЛА, см	3,35 ± 0,13
Діаметр НПВ, см	2,14 ± 0,06
Ступінь колабування, %	53,00 ± 0,09
Розрахунковий СТЛА, мм рт.ст.	89,21 ± 4,46
Розрахунковий середній ТЛА, мм рт.ст.	66,30 ± 2,88
Індекс ТЛА, %	77,20 ± 5,66
Індекс ексцентричності ЛШ у систолу	1,38 ± 0,07
Індекс ексцентричності ЛШ у діастолу	1,28 ± 0,04
T ACC, мс	91,07 ± 6,41

Примітки: тут та в табл. 8: ЛП — ліве передсердя; ПП — праве передсердя; ЛШ — лівий шлуночок; ПШ — правий шлуночок; КДР — кінцево-діастолічний розмір; КСР — кінцево-систолічний розмір; КДО — кінцево-діастолічний об'єм; КСО — кінцево-систолічний об'єм; УО — ударний об'єм; ФВ — фракція викиду; S — систолічний пік ПШ за даними тканинного доплера; Sm — систолічний пік ЛШ за даними тканинного доплера, вимірний медіально; TAPSE (Tricuspid annular plane systolic excursion) — систолічна екскурсія кільця тристулкового клапана; ЛА — легенева артерія; НПВ — нижня порожниста вена; СТЛА — систолічний тиск в легеневій артерії; ТЛА — тиск в легеневій артерії; T ACC — час наростання швидкості потоку в легеневій артерії.

Таблиця 5. Динаміка офісних САТ, ДАТ і ЧСС протягом дослідження (n = 26)

Показник	1-й візит	2-й візит	3-й візит
Офісний САТ, мм рт.ст.	110,3 ± 2,4	113,8 ± 2,4	110,3 ± 2,3
Офісний ДАТ, мм рт.ст.	73,4 ± 1,4	74,2 ± 1,6	73,1 ± 1,4
Офісна ЧСС, уд/хв	79,6 ± 2,7	77,9 ± 2,5	78,4 ± 2,6

Примітки: динаміка недостовірна для всіх показників 1-го візиту порівняно з 2-м візитом, 2-го — порівняно із 3-м, 1-го — порівняно з 3-м.

ту феритину крові, що, можливо, також пов'язане з тим, що усім пацієнтам на початку дослідження було рекомендовано провести корекцію режиму харчування з включенням продуктів, що багаті на залізо. Показники САVІ та ГПІ на початку та наприкінці дослідження також не виходили за межі норми (норма САVІ — до 8,0, норма ГПІ — вище 1,00).

За динамікою показників тесту 6-хвилинної ходьби також не було виявлено ніякої достовірної динаміки. Можливо, це пов'язано з тим, що для того, щоб продемонструвати позитивну динаміку толерантності до фізичного навантаження, період спостереження має бути більш тривалим. Жодної достовірної динаміки за ступенем задишки, зміною функціонального класу серцевої недостатності або насиченням артеріальної крові киснем до та після навантаження також не спостерігалось.

З огляду на прогресуючий характер захворювання таке зниження може вказувати на стабілізацію стану хворих на фоні терапії.

Оцінивши динаміку показників ЕхоКГ (табл. 8), ми виявили достовірне, хоча відносно й невелике зниження рівня СТЛА — на 9 мм рт.ст. ($p = 0,043$), а також достовірне покращання геометрії ЛШ — зменшення індексу ексцентричності ЛШ у систолу приблизно на 8 % ($p = 0,006$). Враховуючи відносно короткий період спостереження в даному дослідженні, можливо припустити, що ці показники змінюються першими у відповідь на специфічну терапію — за рахунок зниження судинного опору малого кола кровообігу знижується тиск у легеневій артерії, як наслідок, після навантаження на ПШ стає меншим, що призводить до зменшення тиску в його порожнині. Тому, ймовірно, ЛШ у фазу систоли скорочується ефективніше, що позитивно позначилося на його індексі ексцентричності саме в цю фазу серцевого циклу.

Ми не спостерігали значних побічних ефектів терапії препаратом, що досліджували, окрім незначного відчуття неприємного смаку в роті після прийому препарату у 2 пацієнтів, що, однак, не призвело

Таблиця 6. Динаміка показників на початку та наприкінці дослідження (n = 26)

Показник	На початку	Наприкінці	P
NTpro-BNP, пг/мл	315,45 ± 68,41	426,45 ± 107,27	НД
ТТГ, мкОд/мл	2,29 ± 0,41	2,75 ± 0,55	НД
Феритин, пг/мл	20,78 ± 4,21	36,95 ± 6,36	НД
Індекс САVІ справа	6,51 ± 0,24	6,78 ± 0,33	НД
Індекс САVІ зліва	6,71 ± 0,23	6,85 ± 0,36	НД
ГПІ справа	0,96 ± 0,02	1,01 ± 0,01	0,02
ГПІ зліва	1,01 ± 0,01	1,03 ± 0,02	НД

Примітки: НД — недостовірно, p — достовірність різниці порівняно з початком.

Таблиця 7. Динаміка показників тесту 6-хвилинної ходьби (n = 26)

Показник	1-й візит	2-й візит	3-й візит
Пройдена дистанція, м	402,7 ± 19,5	404,9 ± 23,0	413,0 ± 20,7
Задишка при навантаженні, бали	4,9 ± 0,4	4,8 ± 0,4	4,5 ± 0,4
SpO ₂ до навантаження, %	91,2 ± 1,6	91,7 ± 1,6	91,1 ± 1,4
SpO ₂ після навантаження, %	84,7 ± 2,9	85,0 ± 2,8	85,2 ± 2,6
Функціональний клас (середній)	II	II	II

Примітки: динаміка недостовірна для всіх показників 1-го візиту порівняно з 2-м візитом, 2-го — порівняно з 3-м, 1-го — порівняно з 3-м.

до відміни препарату. Призначене лікування добре переносилося учасниками дослідження та характеризувалося високою прихильністю до такої терапії, адже препарат зручний у використанні і має невелику кількість побічних ефектів. У нашому дослідженні це були відчуття жару в обличчі (1 пацієнт), закладеності носа (2 пацієнти), короткотривалого запаморочення (1 пацієнт). Однак ці побічні ефекти пацієнтами були розцінені як м'які та нестійкі, що не потребували відміни препарату або корекції його дози. Отже, проведене нами дослідження дозволяє стверджувати, що призначення силденафілу у вигляді рідкої сублінгвальної форми вітчизняного виробництва дозволяє досягти доброго клінічного ефекту в пацієнтів із ЛАГ.

Обговорення

Оцінюючи результати проведеного дослідження, слід підкреслити, що заміна лікування таблетованими препаратами силденафілу імпортного виробництва на вітчизняні препарати силденафілу для сублінгвального прийому не призводила до погіршення клінічного стану пацієнтів, не погіршувала їх функціональні можливості, також не призводила до погіршення динаміки маркерів серцевої недостатності та супроводжувалася деяким покращанням показників за даними ехокардіографії.

З урахуванням прогресуючого характеру основного захворювання, швидкого погіршення стану таких пацієнтів без специфічного лікування отримані результати свідчать про ефективність терапії

Таблиця 8. Динаміка показників ЕхоКГ (n = 26)

Показник	На початку	Наприкінці	P (за даними t-тесту для парних спостережень)
Діаметр висхідної аорти, см	3,10 ± 0,06	3,07 ± 0,07	НД
Поздовжній розмір ЛП, см	5,35 ± 0,25	5,36 ± 0,25	НД
Поперечний розмір ЛП, см	3,76 ± 0,08	3,93 ± 0,13	НД
Площа ЛП, см	19,36 ± 0,94	20,23 ± 1,05	НД
Індекс об'єму ЛП, см	31,44 ± 2,76	34,47 ± 3,70	НД
Поздовжній розмір ПП, см	6,00 ± 0,32	5,79 ± 0,30	НД
Поперечний розмір ПП, см	4,89 ± 0,22	4,80 ± 0,25	НД
Площа ПП, см	26,18 ± 1,71	25,57 ± 1,67	НД
Індекс об'єму ПП, см	50,67 ± 4,83	49,64 ± 4,90	НД
Товщина міжшлуночкової перегородки, см	0,94 ± 0,03	0,96 ± 0,04	НД
Товщина задньої стінки ЛШ, см	0,94 ± 0,03	0,94 ± 0,03	НД
КДР ЛШ, см	4,39 ± 0,15	4,40 ± 0,18	НД
КСР ЛШ, см	2,52 ± 0,23	2,77 ± 0,18	НД
КДО ЛШ, мл	117,84 ± 8,36	119,21 ± 8,33	НД
КСО ЛШ, мл	51,85 ± 5,35	50,56 ± 4,91	НД
УО ЛШ, мл	64,07 ± 4,13	66,64 ± 4,48	НД
ФВ ЛШ, мл	57,03 ± 1,72	57,55 ± 1,36	НД
Стінка ПШ, см	0,83 ± 0,04	0,81 ± 0,03	НД
Поздовжній розмір ПШ, см	8,20 ± 0,16	8,11 ± 0,18	НД
Поперечний розмір ПШ, см	4,72 ± 0,16	4,74 ± 0,19	НД
S ПШ, м/с	11,69 ± 0,61	11,95 ± 0,60	НД
Sm, м/с	8,85 ± 0,85	8,79 ± 0,29	НД
TAPSE, м/с	16,85 ± 0,98	16,75 ± 0,96	НД
Діаметр стовбура ЛА, см	3,42 ± 0,16	3,23 ± 0,16	НД
Діаметр НПВ, см	2,15 ± 0,07	2,25 ± 0,08	НД
Розрахунковий СТЛА, мм рт.ст.	88,22 ± 5,06	79,02 ± 5,46	0,043
Індекс ТЛА, %	76,13 ± 9,31	67,31 ± 8,10	НД
Індекс ексцентричності ЛШ у систолу	1,41 ± 0,08	1,20 ± 0,04	0,006
Індекс ексцентричності ЛШ у діастолу	1,29 ± 0,05	1,19 ± 0,04	НД
T ACC, мс	88,39 ± 7,09	98,26 ± 4,38	НД

сублінгвальною формою препарату силденафілу вітчизняного виробництва. Відповідно до отриманих результатів така ефективність була подібною до стандартної попередньої терапії таблетованою формою силденафілу імпортного виробництва.

До основних обмежень нашого дослідження можна віднести те, що воно не було порівняльним, оскільки не було іншої групи терапії, та відкритим за торговою назвою. Крім того, про що вже йшлося раніше, період спостереження був відносно короткий, що не дало змогу оцінити тривалу динаміку показників, що вивчалися, а також провести контроль за частотою жорстких кінцевих точок. Проведення подібних випробувань у майбутньому, особливо в нашій країні, є надзвичайно актуальним.

Таким чином, препарат, що досліджувався, можна використовувати як специфічну терапію в пацієнтів із ЛАГ, адже він справляв подібний до раніше зареєстрованих препаратів силденафілу терапевтичний ефект та добре переносився пацієнтами. Терапія сублінгвальною рідкою формою силденафілу може використовуватися як альтернатива таблетованим засобам у пацієнтів, у яких прийом таблеток може викликати труднощі.

Висновки

За результатами проведеного дослідження можна зробити такі висновки:

1. Застосування сублінгвальної форми силденафілу вітчизняного виробництва протягом шести місяців замість таблетованої форми силденафілу імпортного виробництва не викликало клінічного погіршення, збільшення частоти госпіталізацій, забезпечувало стабільні функціональні можливості на фоні серцевої недостатності і добре переносилося хворими з ЛАГ.

2. На фоні шестимісячного лікування спостерігалася покращання показників ехокардіографії: достовірне зниження розрахункового СТЛА на 9 мм рт.ст. ($p = 0,043$) та індексу ексцентричності ЛШ у систолу приблизно на 8 % ($p = 0,006$).

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 21.06.2016 № 614 про затвердження Уніфікованого клінічного протокола екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Легенева гіпертензія у дорослих».
2. Barnett C.F., Machado R.F. Sildenafil in the treatment of pulmonary hypertension // *Vascular Health and Risk Management*. — 2006. — 2(4). — P. 411-422.
3. 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): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) // *Eur. Respir. J.* — 2015 Oct. — 46(4). — P. 903-75.
4. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V. et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*. — 2015 Mar. — 16(3). — P. 233-70.
5. Lau E.M.T., Giannoulatos E., Celermajer D.S., Humbert M. Epidemiology and treatment of pulmonary arterial hypertension // *Nat. Rev. Cardiol.* — 2017 Oct. — 14(10). — P. 603-614.
6. Quiñones M.A., Otto C.M., Stoddard M. et al. Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography / Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: a report from the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* — 2002 Feb. — 15(2). — P. 167-84.
7. Suntharalingam J., Hughes R.J., Goldsmith K. et al. Acute haemodynamic responses to inhaled nitric oxide and intravenous sildenafil in distal chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) // *Vascul. Pharmacol.* — 2007 Jun. — 46(6). — P. 449-55. Epub 2007, Feb 12.
8. Velayati A., Valerio M.G., Shen M. et al. Update on pulmonary arterial hypertension pharmacotherapy // *Postgrad. Med.* — 2016 Jun. — 128(5). — P. 460-73.
9. Yandrapalli S., Tariq S., Kumar J. et al. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Epidemiology, Diagnosis, and Management // *Cardiol. Rev.* — 2018 Mar — Apr. — 26(2). — P. 62-72.

Отримано 10.03.2018 ■

Сиренко Ю.Н., Радченко А.Д., Торбас Е.А., Живилю І.А.

ГУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. Н.Д. Стражеско» НАМН України», г. Київ, Україна

Клиническое исследование эффективности сублингвальной жидкой формы силденафила отечественного производства у пациентов с легочной гипертензией

Резюме. Актуальность. В последнее время все больше мировых экспертов в области кардиологии начали обращать внимание на проблему ведения пациентов с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ). Согласно современным рекомендациям пациентам с ЛАГ следует назначать препараты специфической терапии сразу после постановки диагноза. Одним из наиболее изученных препаратов для лечения ЛАГ является первый из ингибиторов фосфодиэстеразы-5 — силденафил. **Целью** данного исследования было доказать эквивалентность терапевтического эффекта

жидкой сублингвальной формы силденафила отечественного производства у больных ЛАГ эффекту силденафила импортного производства. **Материалы и методы.** В исследование включили 30 стабильных пациентов с ЛАГ. Критериями включения были подтвержденная ЛАГ, при которой показано назначение специфической терапии, и отсутствие критериев исключения. Период наблюдения составлял 6 месяцев, в ходе которого было запланировано 3 визита: 1-й визит — скрининг, 2-й — через 3 месяца терапии, 3-й — финальный, через 6 месяцев от начала лечения. Всем

пациентам в начале и при каждом визите исследования проводили физикальный осмотр, сбор жалоб и анамнеза болезни, оценку сопутствующей терапии, приверженности к терапии и наличия побочных эффектов, измерение офисных систолического и диастолического артериального давления и частоты сердечных сокращений, тест 6-минутной ходьбы, лабораторные исследования N-терминального натрийуретического пропептида (NTpro-BNP), уровня тиреотропного гормона крови и концентрации ферритина, эхокардио-графию, измерение индекса CAVI (Cardio-Ankle Vascular Index) и лодыжечно-плечевого индекса. На первом визите пациентов переводили на сублингвальную жидкую форму силденафила отечественного производства. **Результаты.** В исследование включили больше женщин (76,7 %), средний возраст которых составил $39,80 \pm 2,17$ года, 13,3 % больных были с идиопатической ЛАГ, 3,3 % — с ЛАГ, ассоциированной с портальной гипертензией, 70 % — с ЛАГ, ассоциированной с врожденными пороками сердца, 13,3 % — с ЛАГ, ассоциированной с хронической тромбоэмболической болезнью сердца, в среднем у всех был II функциональный класс по данным Всемирной организации здравоохранения. До момента включения в исследование 93,3 % пациентов принимали таблетированные формы силденафила. Средний уровень NTpro-BNP на момент включения составлял $310,90 \pm 66,25$ пг/мл, расчетный уровень систолического давления в легочной артерии (СДЛА) — $89,21 \pm 4,46$ мм рт.ст. После 3 и 6 месяцев терапии мы не наблюдали ни одной достоверной динамики офисных систолического, диастолического артериального

давления и частоты сердечных сокращений. Через 6 месяцев терапии не произошло достоверных изменений никаких показателей, кроме лодыжечно-плечевого индекса, который был несколько снижен в начале исследования. По динамике показателей теста 6-минутной ходьбы также не было выявлено никакого достоверного изменения. Оценив динамику показателей эхокардиографии, мы обнаружили достоверное, хотя относительно и небольшое снижение уровня СДЛА — на 9 мм рт.ст. ($p = 0,043$), а также достоверное улучшение геометрии левого желудочка — уменьшение индекса эксцентricности левого желудочка в систолу на примерно 8 % ($p = 0,006$). Мы не наблюдали значительных побочных эффектов препарата в этом исследовании, кроме незначительного: ощущение неприятного вкуса во рту после приема препарата у 2 пациентов, что тем не менее не привело к отмене препарата. **Выводы.** Применение сублингвальной формы силденафила отечественного производства в течение шести месяцев вместо таблетированной формы силденафила импортного производства не вызвало клинического ухудшения, увеличения частоты госпитализаций, обеспечило стабильные функциональные возможности на фоне сердечной недостаточности и хорошо переносилось больными с ЛАГ. На фоне шестимесячного лечения наблюдалось улучшение показателей эхокардиографии: достоверное снижение расчетного СДЛА на 9 мм рт.ст. ($p = 0,043$) и индекса эксцентricности левого желудочка в систолу примерно на 8 % ($p = 0,006$).

Ключевые слова: легочная гипертензия; ингибитор фосфодиэстеразы-5; силденафил

Yu. M. Sirenko, G. D. Radchenko, O. O. Torbas, I. O. Zhyvylo

State Institution "National Scientific Center "M. D. Strazhesko Institute of Cardiology" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Clinical study of the effectiveness of the sublingual liquid sildenafil of domestic production in patients with pulmonary hypertension

Abstract. Background. Recently, more and more world experts in the field of cardiology began to pay attention to the problem of managing patients with pulmonary hypertension (PH). According to the current recommendations, patients with PH should receive specific therapy immediately after diagnosis. One of the most studied drugs for the PH treatment is the first inhibitor of phosphodiesterase 5 — sildenafil. The purpose of this study was to prove the equivalence of the therapeutic effect of the liquid sublingual sildenafil of domestic production in patients with PH to the effect of sildenafil of import production. **Materials and methods.** The study included 30 stable patients with PH. The inclusion criteria were confirmed PH, which required the administration of specific therapy, and the absence of exclusion criteria. The period of observation was 6 months during which 3 visits were planned: visit 1 — screening, visit 2 — after 3 months of therapy, visit 3 — final, 6 months after the start of treatment. All patients at the beginning and at each visit underwent physical examination, with collection of complaints and history of the disease, evaluation of concomitant therapy, adherence to therapy and the presence of side effects, we measured office systolic, diastolic blood pressure and heart rate, six-minute walk test, laboratory studies of the N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, blood thyroid-stimulating hormone level and ferritin concentration, echocardiography, cardio-ankle vascular index and ankle-brachial index. On the first visit, patients were switched to sublingual liquid form of sildenafil of domestic production. **Results.** The study included more women (76.7 %), mean age 39.80 ± 2.17 years, 13.3 % of patients had idiopathic PH, 3.3 % — PH associated with portal hypertension, 70 % — PH associated with congenital heart disease, 13.3 % — with chronic thromboembolic PH, on average, all had II functional class according to the World Health Organization. By the time of inclu-

sion, 93.3 % of patients were taken tablet formulated sildenafil. The mean N-terminal pro-B-type natriuretic peptide level at the time of inclusion was 310.90 ± 66.25 pg/ml, estimated systolic pulmonary artery pressure — 89.21 ± 4.46 mmHg. After 3 and 6 months of therapy, we did not observe any reliable dynamics of office systolic, diastolic blood pressure and heart rate. After 6 months of therapy, there were no significant changes in the parameters studied, except for the ankle-brachial index, which was somewhat lowered at the beginning of the study. According to the dynamics of the six-minute walk test, no reliable dynamics was found either. After evaluating the dynamics of the echocardiography parameters, we found reliable, although relatively small, reduction of the systolic pulmonary artery pressure level by 9 mmHg ($p = 0.043$), as well as a significant improvement of left ventricular geometry — left ventricular eccentricity decreased by about 8 % in systole ($p = 0.006$). We did not observe any significant side effects of the therapy, except for minor: bad taste in the mouth after taking the drug in 2 patients, which, however, did not lead to the drug discontinuation. **Conclusions.** The use of the sublingual sildenafil of domestic production for six months instead of the tablet formulation of sildenafil of imported production did not cause clinical deterioration, an increase in the frequency of hospitalization, provided stable functionality against heart failure and was well tolerated by patients with PH. After six-month treatment, we have found an improvement in echocardiography parameters: a significant decrease of the estimated systolic pulmonary artery pressure by 9 mmHg ($p = 0.043$) and left ventricular eccentricity in systole by approximately 8 % ($p = 0.006$).

Keywords: pulmonary hypertension; phosphodiesterase 5 inhibitor; sildenafil