

Мартынюк Т.В.^{1,2}

МЕСТО ТАДАЛАФИЛА В ТЕРАПИИ ЛАГ В СВЕТЕ НОВЫХ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ ЕВРАЗИЙСКОЙ АССОЦИАЦИИ КАРДИОЛОГОВ

¹ Научно-исследовательский институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, Федеральное бюджетное государственное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Минздрава России, ул. Академика Чазова, д. 15 А, г. Москва 121552, Российская Федерация;
² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, ул. Островитянова, д. 1, г. Москва 117997, Российская Федерация.

Мартынюк Тамилла Витальевна, д.м.н., руководитель отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца, институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России; профессор кафедры кардиологии, факультет дополнительного профессионального образования, РНИМУ им. Н.И. Пирогова, ул. Академика Чазова, д. 15 А, г. Москва 121552, Российская Федерация, e-mail: trukhiniv@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9022-8097

РЕЗЮМЕ

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) — жизнеугрожающее сердечно-сосудистое заболевание, которое характеризуется выраженным повышением легочного сосудистого сопротивления и давления в легочной артерии вследствие обструктивного ремоделирования легочного сосудистого русла с развитием правожелудочковой сердечной недостаточности как причины преждевременной смертности. Нарушение синтеза и снижение биодоступности оксида азота представляет собой один из ключевых патофизиологических механизмов развития и прогрессирования заболевания. В обзорной статье представлены ключевые данные доказательной базы по клиническому применению тадалафила — ингибитора фосфодиэстеразы типа 5 (ИФДЭ5), который в августе 2023 г. одобрен Фармкомитетом Минздрава России по показанию — лечение пациентов с ЛАГ. Тадакардил Канон компании Канонфарма Продакшн является первым и единственным на сегодняшний день в российской практике лекарственным препаратом с действующим веществом тадалафил с зарегистрированным показанием «ЛАГ», одобренным в Евразийских рекомендациях по диагностике и лечению легочной гипертензии 2023г. и доступным на территории РФ и ЕАЭС. Тадакардил Канон показан к применению у взрослых па-

циентов с ЛАГ функционального класса II и III по классификации ВОЗ для повышения толерантности к физическим нагрузкам. Эффективность тадалафила показана при идиопатической ЛАГ и ЛАГ, связанной с заболеваниями соединительной ткани. Рекомендуемая доза составляет 40 мг (2 таблетки по 20 мг) один раз в сутки. В статье описаны механизм действия и фармакологические эффекты ингибиторов фосфодиэстеразы типа 5 (ИФДЭ5), особенности фармакокинетики тадалафила в сравнении с другими препаратами класса.

Преимуществами препарата Тадакардила Канон компании Канонфарма Продакшн являются доказанная эффективность применения у пациентов с ЛАГ, удобство в применении, обусловленное однократным приёмом в стандартной дозе 2 таблетки по 20 мг один раз в день; хорошая переносимость и благоприятный профиль безопасности; доказанная биоэквивалентность референтному препарату. В свете новых Евразийских рекомендаций по диагностике и лечению ЛГ тадалафил имеет широкое поле для клинического применения, что позволит улучшить возможности лечения пациентов с ЛАГ как в режиме моно-, так и комбинированной терапии.

Ключевые слова: легочная артериальная гипертензия, ЛАГ-специфические препараты, ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5, тадалафил

Конфликт интересов. Автор статьи Мартынюк Т.В. является членом редакционного совета журнала «Евразийский Кардиологический Журнал», но не имеет никакого отношения к решению опубликовать эту статью. Статья прошла принятую в журнале процедуру

рецензирования. Об иных конфликтах интересов автор не заявлял. **Финансирование.** Статья подготовлена при финансовой поддержке компании Канонфарма Продакшн.

 TRUKHINIV@MAIL.RU

Для цитирования: Мартынюк Т.В. Место тадалафила в терапии ЛАГ в свете новых клинических рекомендаций Евразийской Ассоциации Кардиологов. Евразийский кардиологический журнал. Февраль 2024;(1):92-99. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2024-1-92-99>

Рукопись получена: 30.01.2024 | Рецензия получена: 02.02.2024 | Принята к публикации: 05.02.2024

© Мартынюк Т.В., 2024

Данная статья распространяется на условиях «открытого доступа», в соответствии с лицензией CC BY-NC-SA 4.0 («Attribution-NonCommercial-ShareAlike»/ «Атрибуция-Некоммерчески-Сохранение Условий» 4.0), которая разрешает неограниченное некоммерческое использование, распространение и воспроизведение на любом носителе при условии указания автора и источника. Чтобы ознакомиться с полными условиями данной лицензии на русском языке, посетите сайт: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.ru>

Tamila V. Martynyuk^{1,2}

THE PLACE OF TADALAFIL IN THE TREATMENT OF PAH IN THE LIGHT OF NEW CLINICAL GUIDELINES OF THE EURASIAN ASSOCIATION OF CARDIOLOGISTS

¹ SCIENTIFIC RESEARCH INSTITUTE OF CLINICAL CARDIOLOGY NAMED AFTER A.L. MYASNIKOV, E.I. CHAZOV NATIONAL MEDICAL RESEARCH CENTER OF CARDIOLOGY, ST. ACADEMICIAN CHAZOVA, 15 A, MOSCOW 121552, RUSSIAN FEDERATION;

² PIROGOV RUSSIAN NATIONAL RESEARCH MEDICAL UNIVERSITY, OSTROVITIANOV STR. 1, MOSCOW 117997, RUSSIAN FEDERATION.

Tamila V. Martynyuk, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of pulmonary hypertension and heart diseases, A.L. Myasnikov Scientific research institute of clinical cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology; Professor, Department of Cardiology, Faculty of Continuing Professional Education, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, St. Academician Chazova, 15 a, Moscow 121552, Russian Federation, e-mail: trukhiniv@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9022-8097

SUMMARY

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a life-threatening cardiovascular disease that is characterized by a marked increase in pulmonary vascular resistance and pulmonary artery pressure due to obstructive remodeling of the pulmonary vascular bed with the development of right ventricular heart failure as a cause of premature mortality. Impaired synthesis and reduced bioavailability of nitric oxide is one of the key pathophysiological mechanisms of the development and progression of the disease.

The review paper presents key data from the evidence base on the clinical use of tadalafil, a phosphodiesterase type 5 inhibitor (PDE5), which in August 2023 approved by the Pharmaceutical Committee of the Russian Ministry of Health for the indication – treatment of patients with PAH. Tadalafil from Canonpharma Production is the first and only drug in Russian practice today with the active substance tadalafil with the registered indication “PAH”, approved in the Eurasian Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension 2023 and available on the territory of the Russian Federation and the EAEU.

Tadacardil is indicated for use in adult patients with PAH functional class II and III according to the WHO classification to increase exercise tolerance. The efficacy of tadalafil has been shown in idiopathic PAH and PAH associated with connective tissue diseases. The recommended dose is 40 mg (2 tablets of 20 mg) once a day. The paper describes the mechanism of action and pharmacological effects of PDE5 inhibitors, features of the pharmacokinetics of tadalafil in comparison with other drugs of the class.

The advantages of Tadacardil from Canonpharma Production are the proven efficacy of use in patients with PAH, ease of use due to a single dose of 2 tablets of 20 mg once a day in a standard dose; good tolerability and favorable safety profile; proven bioequivalence to the reference drug. In light of the new Eurasian recommendations for the diagnosis and treatment of PH, tadalafil has a wide field for clinical use, which will improve the treatment options for patients with PAH both in mono- and combination therapy.

Keywords: pulmonary arterial hypertension, PAH-specific drugs, phosphodiesterase type 5 inhibitors, tadalafil

Conflict of Interest. The author of the article is Tamila V. Martynyuk is a member of the editorial board of Eurasian heart journal, but had nothing to do with the decision to publish this article. The article passed the peer review procedure adopted in the journal. The author did not declare any

other conflicts of interest.

Funding source. The article was carried out with financial support from of Canonpharma Production.

✉ TRUKHINIV@MAIL.RU

For citation: Tamila V. Martynyuk. The place of tadalafil in the treatment of PAH in the light of new clinical guidelines of the Eurasian Association of Cardiologists. Eurasian heart journal. February 2024;(1):92-99 (In Russ.). <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2024-1-92-99>

Received: 30.01.2024 | **Revision Received:** 02.02.2024 | **Accepted** 05.02.2024

© Tamila V. Martynyuk, 2024

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International (CC BY-NC-SA 4.0) License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Современная патогенетическая терапия позволила существенно улучшить прогноз пациентов с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ) — жизнеугрожающего сердечно-сосудистого заболевания, которое характеризуется выраженным повышением легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) и давления в легочной артерии вследствие обструктивного ремоделирования легочного сосудистого русла с развитием правожелудочковой сердечной недостаточности как причины преждевременной смертности [1-3].

В 2022 г. Европейским обществом кардиологов (ESC) и Европейским респираторным обществом (ERS) по диагностике и лечению легочной гипертензии (ЛГ) предложен новый диагностический критерий — повышение среднего давления в легочной артерии (срДЛА) >20 мм рт. ст. в покое по данным катетеризации правых отделов сердца (КПОС) [2]. ЛАГ является прекапиллярной формой ЛГ при отсутствии заболеваний легких, хронической тромбоэмболии в систему легочной артерии, других редких болезней как возможных причин повышения давления в легочной артерии (ДЛА) [2]. Новые диагностические критерии ЛАГ — срДЛА >20 мм рт. ст., давление заклинивания в легочной артерии \leq 15 мм рт. ст., ЛСС >2 ЕД Вуда, приняты и в новых Евразийских рекомендациях по диагностике и лечению ЛГ 2023 г.

В сложном патогенезе ЛАГ важную роль играет эндотелиальная дисфункция, при которой бурная пролиферация сосудистых клеток в условиях подавленного апоптоза, воспалительный процесс, вазоконстрикция и тромбоз *in situ* способствуют сужению или облитерации мелких легочных артерий и артериол и повышению сопротивления легочных сосудов [4]. Патологической основой указанных процессов выступает дисбаланс вазоактивных веществ, обладающих пролиферативным и воспалительным потенциалом — гиперпродукция вазоконстрикторных (эндотелин-1, тромбоксан A₂, серотонин) и снижение синтеза вазодилатирующих медиаторов (оксид азота (NO), простаглицлин [1-7]). Ремоделирование легочных сосудов является результатом пролиферации эндотелия, гладкомышечных клеток, фибробластов вследствие патологической активации факторов транскрипции в условиях нарушения процессов митохондриального дыхания с усилением энергетической зависимости от аэробного гликолиза [6]. Патологический процесс захватывает и адвентицию, в которой отмечается повышенная продукция внеклеточного матрикса — коллагена, эластина, фибронектина и тенасцина [2,4].

Нарушение синтеза и снижение биодоступности NO представляет собой один из ключевых патологических механизмов развития и прогрессирования ЛАГ [1-7]. При иммуногистохимических исследованиях в клетках эндотелия легочных сосудов больных с идиопатической ЛГ (ИЛГ) показано снижение экспрессии эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) [8]. Продукция NO определяется множеством факторов таких, как экспрессия гена NO-синтазы, активность NO-синтазы и фосфодиэстераз (ФДЭ), обеспечивающих регуляцию продукции циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) и его постсинтетического окисления [1-10].

На разных исторических этапах для лечения пациентов с ЛАГ применялись ингаляционный NO, субстрат для его синтеза — L-аргинин, а также препараты, способствующие продукции цГМФ. В результате комплекса экспериментальных и клинических исследований при ЛАГ ингибиторы ФДЭ типа 5 (ИФДЭ5) стали первым классом пероральной патогенетической терапии

с воздействием на сигнальный путь NO, доказавшим положительный эффект на ремоделирование легочных сосудов, функциональный статус и показатели легочной гемодинамики у этой категории пациентов [1,3,5-7,11]. Силденафила цитрат явился первым препаратом класса ИФДЭ5, который в 2005г. был одобрен Администрацией по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств (FDA) для лечения больных ЛАГ с функциональным классом (ФК) II–IV (ВОЗ) с целью улучшения переносимости физических нагрузок в дозе 20 мг × 3 раза в сутки [2,5]. В 2009 г. для лечения больных ЛАГ с ФК II-IV (ВОЗ) за рубежом был одобрен тадалафил 20-40 мг 1 раз/сутки [2,5].

В российской практике на протяжении многих лет, начиная с 2011 г., единственным ИФДЭ5, одобренным Фармкомитетом Минздрава России для лечения больных с ЛАГ, был силденафила цитрат [1,3,6,7]. В августе 2023 г. Фармкомитетом Минздрава России одобрен тадалафил компании Канонфарма Продакшн (Тадакардил Канон, Россия) как первый и единственный в РФ с показанием — лечение пациентов с ЛАГ [12].

Тадакардил Канон показан к применению у взрослых пациентов с ЛАГ ФК II и III по классификации ВОЗ для повышения толерантности к физическим нагрузкам. Эффективность тадалафила была показана при ИЛГ и при ЛАГ, связанной с заболеваниями соединительной ткани. Рекомендуемая доза составляет 40 мг (2 таблетки по 20 мг) один раз в сутки [12].

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

ИФДЭ5 — селективные ингибиторы цГМФ-зависимой ФДЭ типа 5 (ФДЭ-5), вызывая селективную деградацию цГМФ с его инактивацией, способствуют повышению внутриклеточного содержания цГМФ как второго мессенджера эндогенного NO [1,3,5-7]. Таким образом, цГМФ рассматривается как молекула-мишень при ЛАГ [9,11]. Тадалафил, как мощный селективный ИФДЭ5, за счёт блокады ФДЭ-5 повышает концентрацию цГМФ, что приводит к расслаблению гладкомышечных клеток легочных сосудов и вазодилатации легочного сосудистого русла [5,12,13].

Продукция цГМФ осуществляется под действием оксида азота, который стимулирует растворимую гуанилатциклазу или под влиянием натрийуретических пептидов (предсердного и мозгового), активирующих фермент через натрийуретические рецепторы [1,3]. Вазодилатирующий эффект NO зависит от его способности увеличивать и поддерживать концентрацию цГМФ в гладкомышечных клетках. NO активирует гуанилатциклазу, что способствует повышению продукции цГМФ и вазорелаксации. Этот эффект является непродолжительным из-за быстрого разрушения цГМФ посредством ФДЭ. ФДЭ-5 осуществляет гидролиз циклического аденозинмонофосфата и цГМФ, ограничивая их внутриклеточные эффекты. ИФДЭ5 усиливают или продлевают вазодилататорное и антипролиферативное действие этих циклических нуклеотидов [9,14].

Изоферменты ФДЭ представлены в органах и тканях различным образом. ФДЭ-5 локализуется, главным образом, в легких, его активность крайне высока в легочных сосудах, что подтверждается данными экспериментальных исследований [10].

Блокада ФДЭ-5 оказывает вазодилатирующий эффект, способствует уменьшению синтеза ДНК и пролиферации гладкомышечных клеток, усилению процессов апоптоза клеток, что в совокупности приводит к регрессу ремоделирования легочных сосудов.

Основные эффекты:

- **Вазодилатация** реализуется за счёт расслабления гладкомышечных клеток легочных сосудов и калиевых каналов под действием цГМФ
- **Антипролиферативный эффект** обеспечивается за счёт активации цГМФ-зависимых пептидных киназ [14].

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Силденафил, тадалафил и варденафил, одобренные для лечения эректильной дисфункции, являясь селективными ИФДЭ5, демонстрируют различные фармакокинетические особенности и селективность в отношении различных изоферментов ФДЭ. Все три ИФДЭ5 вызывают дилатацию легочных сосудов с достижением максимального эффекта через 60, 75-90 и 40-45 минут соответственно [5]. ИФДЭ5 при назначении внутрь быстро всасываются, связывание с белками плазмы крови составляет 94-96%. Скорость достижения максимальной концентрации в плазме крови различается (табл. 1).

Тадалафил — пероральный ИФДЭ5 с наибольшим периодом полувыведения, что позволяет назначать препарат один раз в сутки [5,9]. Период полужизни тадалафила достигает до 17,5 часов, в то время как для силденафила и варденафила — лишь 4-5 часов. Равновесная концентрация тадалафила достигается на 5-й день при ежедневном приеме и превышает первоначальную в 1,6 раза, поэтому препарат не обладает способностью к кумуляции [12]. Биодоступность силденафила составляет 41%, варденафила — 15%. Биодоступность тадалафила (85%) вычислялась только косвенным путем, так как активное вещество не растворяется в воде и не может вводиться внутривенно.

После приема внутрь тадалафил быстро всасывается с достижением средней максимальной концентрации (C_{max}) в плазме крови примерно через 4 часа. Скорость и степень всасывания тадалафила не зависят от времени приема пищи, поэтому тадалафил можно применять вне зависимости от приёма пищи. Время приёма (утром или вечером) не оказывало клинически значимого влияния на скорость и степень всасывания [3]. Одновременный прием жирной пищи уменьшает и задерживает всасывание силденафила. Скорость и полнота всасывания варденафила также зависят от жирности пищи: если содержание жиров превышает 57%, они уменьшаются, а если содержание жиров не превышает 30% — не изменяются [3].

Максимальная концентрация тадалафила в плазме достигается в среднем через 2 часа после приёма препарата. Средний объем распределения в равновесной концентрации составляет

приблизительно 77 л, что указывает на то, что тадалафил распределяется в тканях организма.

Тадалафил в основном метаболизируется изоферментом CYP3A4 цитохрома P450. Основным циркулирующим метаболитом является метилкатехолглюкуронид, который в 13000 раз менее активен в отношении ФДЭ-5, чем тадалафил. Тадалафил выводится преимущественно в виде неактивных метаболитов, главным образом с калом (приблизительно 61% дозы) и в меньшей степени с мочой (приблизительно 36% дозы).

Назначение тадалафила не рекомендуется пациентам, постоянно принимающим мощные индукторы CYP3A4, такие как рифампицин. Для пациентов, принимающих одновременно мощные ингибиторы CYP3A4, такие как кетоконазол или ритонавир, применение тадалафила не рекомендуется [12,13]. У пациентов, получающих ингибиторы протеазы, сообщалось о межлекарственном взаимодействии с ИФДЭ5 со значительным повышением концентраций последних [15,16]. Силденафил и тадалафил следует назначать в низких дозах с тщательным контролем потенциальных побочных эффектов, включая гипотонию. Совместный прием бозентана с тадалафилом сопровождается снижением концентрации ИФДЭ-5 типа в крови, что может снижать эффективность подобных комбинаций [17].

ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА ПО КЛИНИЧЕСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ТАДАЛАФИЛА

При изучении тадалафила у пациентов с ЛАГ регистрационным явилось рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование PHIRST (Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Study of the Phosphodiesterase Type 5 Inhibitor Tadalafil in the Treatment in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension). Целью исследования было изучение эффективности и безопасности тадалафила в различных дозовых режимах (5, 10, 20 и 40 мг один раз в день) в сравнении с плацебо [5,18]. В задачи входила оценка влияния тадалафила/плацебо на клиническую симптоматику, толерантность к физическим нагрузкам, гемодинамические параметры, время до развития клинического ухудшения у 406 больных с ЛАГ.

Критериями включения были возраст не менее 12 лет, верифицированный диагноз ЛАГ (ИЛГ, ЛАГ вследствие заболеваний соединительной ткани или приёма аноректиков, ВИЧ-инфекции, после хирургической коррекции врожденных пороков сердца – системно-легочных шунтов (дефект межпредсердной перегородки, дефект межжелудочковой перегородки, открытый артериальный проток) не менее 1 года назад

Таблица 1. Сравнительный анализ фармакокинетики ингибиторов фосфодиэстеразы типа 5 [3]**Table 1. Comparative analysis of the pharmacokinetics of phosphodiesterase type 5 inhibitors [3]**

ЛС, 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)	ЖКТ 80%, почки – 13%
Тадалафил 20-40/ 1	85	378	2	17,5	CYP3A4	ЖКТ 61%, почки – 36%
Варденафил 10-20/ 1-2	15	20,9	1	4-5	CYP3A4 (основной) CYP3A5 и CYP2C9 (дополнительный путь)	ЖКТ – 95%, почки – 5%

Примечания: C_{max} – максимальная концентрация, T_{max} – время достижения максимальной концентрации, $T_{1/2}$ – период полувыведения, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.

Notes: C_{max} – maximum concentration, T_{max} – time to reach maximum concentration, $T_{1/2}$ – half-life, GIT – gastrointestinal tract.

[5,18]. Средний возраст пациентов составил 54 года (от 14 до 90 лет), большинство пациентов принадлежали к европеоидной расе (80,5%) и были женского пола (78,3%). При анализе этиологии ЛАГ преобладали пациенты с ИЛГ (61,0%) и ЛАГ, ассоциированной с заболеванием соединительной ткани (23,5%). У большинства пациентов отмечался ФК III (65,2%) или II (32,1%). Исходная дистанция в тесте 6-минутной ходьбы (Т6МХ) составила 343,6 м.

Фоновая терапия включала бозентан (стабильная поддерживающая доза до 125 мг два раза в день у 53,3%) пациентов), антикоагулянты, дигоксин, диуретики и кислород. Пациенты были рандомизированы в одну из пяти групп лечения (тадалафил 5, 10, 20 и 40 мг или плацебо). Первичной конечной точкой при оценке эффективности была динамика дистанции в Т6МХ по сравнению с исходной через 16 недель лечения.

При назначении тадалафила в дозе 40 мг плацебо-корригированная дистанция в Т6МХ достоверно увеличилась на 26 м ($p=0,0004$; 95% доверительный интервал (ДИ): 9,5, 44,0). Причем тенденция к улучшению отмечалась уже через 8 недель лечения. Достоверный прирост дистанции в Т6МХ наблюдался на 12 неделе ($p<0,01$), когда оценивалась фармакокинетика. Полученные результаты не отличались в подгруппах лечения пациентов в зависимости от возраста, пола, этиологии ЛАГ, исходного ФК и дистанции в Т6МХ. Интересно, что медиана плацебо-корригированной дистанции в подгруппе тадалафила с дозой 40 мг у больных с предшествующей терапией бозентаном составила 17м ($p=0,09$; 95% ДИ: -7,1, 43,0), в то время как при назначении тадалафила в дозе 40 мг ранее не леченым пациентам ($n=37$) +44 м (95% ДИ: 19,7, 69,0). Доля пациентов с улучшением ФК (ВОЗ) к 16-й неделе была сопоставимой в группах тадалафила в дозе 40 мг и плацебо (23% против 21%). Частота клинического ухудшения к 16 неделе у пациентов, получавших тадалафил в дозе 40 мг (5%; 4 из 79 пациентов), была меньше, чем в группе плацебо (16%; 13 из 82 пациентов). Изменения индекса одышки по шкале Борга были незначимыми. Кроме того, при применении тадалафила в дозе 40 мг наблюдалось улучшение по сравнению с плацебо ряда показателей качества жизни по опроснику SF-36 — физического и ролевого функционирования, телесной боли,

общего состояния здоровья, жизненной силы и социального функционирования при отсутствии значимой динамики показателей эмоционального состояния и психического здоровья. При применении тадалафила в дозе 40 мг по сравнению с плацебо достигалось достоверное улучшение и по Европейскому опроснику качества жизни (EQ5D) [18].

Профиль побочных эффектов при приеме тадалафила оказался сопоставимым с таковым при применении силденафила. Наиболее частыми нежелательными явлениями были головная боль и приливы [5,12,18].

В небольшом исследовании SITAR у 35 пациентов с ЛАГ перевод с силденафила на тадалафил сопровождался большей удовлетворенностью пациентов качеством лечения, что представляется целесообразным у пациентов с выраженными побочными эффектами на фоне терапии силденафила [19].

Новой страницей в изучении тадалафила явилось рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование AMBITION (A Study of First-Line Ambrisentan and Tadalafil Combination Therapy in Subjects With Pulmonary Arterial Hypertension), в котором препарат изучался в качестве компонента стартовой комбинированной терапии [20]. В крупномасштабном проспективном двойном слепом исследовании 610 пациентов ЛАГ (преимущественно ИЛГ, наследственная ЛАГ, ЛАГ при приеме лекарств/токсинов или вследствие заболеваний соединительной ткани), ранее не получавшие специфическую терапию, с ФК II и III (ВОЗ) были рандомизированы в группы комбинированной терапии (амбризентан и тадалафил) или монотерапии амбризентаном или тадалафилом. Первичной конечной точкой было время до первого события «клинической неудачи» (случаи смерти, госпитализации в связи с ухудшением течения ЛАГ, прогрессирования заболевания и неудовлетворительного клинического ответа в долгосрочной перспективе). Результаты исследования AMBITION показали достоверную разницу между группами комбинированной и монотерапии (объединенные группы монотерапии) для первичной конечной точки ($p<0,01$), что было обусловлено, главным образом, снижением на 63% частоты госпитализации по поводу ухудшения ЛАГ ($p=0,0002$). В целом, комбинированная терапия способствовала снижению риска клинической неуда-

Таблица 2. Результаты лечения пациентов с ЛАГ в исследовании OPTIMA [22]

Table 2. Treatment results for patients with PAH in the OPTIMA study [22]

	Исходно	Через 16 нед.	Динамика через 16 нед. в сравнении с исходным	p
ЛСС, ЕД. Вуда	11,7±4,7	6,5±3,6	0,53 (0,47-0,59) снижение на 47% в сравнении с исходным	<0,0001
срДЛА, мм рт. ст.	50,0±12,3	42,2±14,7	-7,83 (-11,71;-3,94)	0,0002
срДПП, мм рт. ст.	8,1±4,7	7,8±5,3	-0,28 (-1,94; 1,37)	0,7321
СИ, л × мин ⁻¹ × м ⁻²	2,2±0,6	3,1±0,8	0,91 (0,71-1,11)	<0,0001
SvO ₂ , %	63,0±7,1	68,2±7,2	5,53 (2,80-8,27)	0,0003
Дистанция в Т6МХ, м	352,2±134,9	388,1±142,1	35,8(15,8-55,9)	0,0008
NT-proBNP, пг/мл	1456,8 (646,6-2119,5) [†]	404,2 (147,5-873,7)	0,32(0,23-0,44) # снижение на 68% в сравнении с исходным	<0,0001

Примечания: СИ – сердечный индекс, срДЛА – среднее давление в легочной артерии, срДПП – среднее давление в правом предсердии, Т6МХ – тест 6-минутной ходьбы. #: отношение показателя на 16-й недели к исходному (среднее геометрическое и 95% доверительный интервал).

Notes: CI – cardiac index, mPAP – mean pressure in the pulmonary artery, mRAP – mean pressure in the right atrium, 6MWT – 6-minute walking test

чи на 50% ($p=0,0002$) при оптимальном профиле безопасности/переносимости двойной терапии [20]. Отношение рисков (ОР) достижения первичной конечной точки в группе комбинированной терапии по сравнению с объединенной группой монотерапии составило 0,50 (95% ДИ: 0,35–0,72; $p<0,001$). На фоне проведения стартовой комбинированной терапии наблюдалось статистически достоверное увеличение дистанции в Т6МХ, снижение концентрации NT-proBNP. Начальная комбинированная терапия амбризентаном и тадалафилом была связана с более значительным улучшением показателей гемодинамики и толерантности к физической нагрузке по сравнению с монотерапией [20]. К финалу исследования умерли 10% пациентов в группе стартовой комбинированной терапии и 14% пациентов в группах стартовой монотерапии (ОР 0,67; 95% ДИ: 0,42–1,08).

Таким образом, стартовая комбинированная терапия тадалафилом 40 мг и амбризентаном 10 мг приводила к снижению риска прогрессирования ЛАГ или недостаточного клинического ответа (смертность, прогрессирование/госпитализация по причине ухудшения ЛАГ, неудовлетворительный долгосрочный клинический ответ) на 50% по сравнению с группами монотерапии амбризентаном 10 мг 1 р/сут. или тадалафилом в целевой дозе 40 мг 1 р/сут. ($p<0,001$) [21].

В открытом рандомизированном исследовании OPTIMA были получены результаты в пользу эффективности стартовой двойной терапии, включающей тадалафил и мацитентан, которые перекликаются с полученными данными в исследовании AMBITION [22]. Среди 46 пациентов с впервые выявленной ЛАГ (ИЛГ, наследственная ЛАГ, ЛАГ при приеме лекарств/токсинов или вследствие заболеваний соединительной ткани, резидуальная ЛАГ после коррекции врожденных пороков сердца) ФК II и III (ВОЗ) определялся у 21,7% и 78,3% больных соответственно, только 6,5% больных исходно имели 4 параметра низкого риска (ФК I–II (ВОЗ), дистанция в Т6МХ >440 м, среднее давление в правом предсердии <8 мм рт. ст., сердечный индекс $\geq 2,5$ л \times мин⁻¹ \times м⁻²).

За 16 недель лечения тадалафилом в целевой дозе 40 мг 1 р/день и мацитентаном 10 мг 1 р/день 19,6% и 50% больных достигли ФК I и II (ВОЗ), улучшение ФК отмечено в 63% больных, у 73% больных увеличилось число вышеуказанных параметров низкого риска. Доли больных с тремя и 4-мя показателями низкого риска составили 34,8% и 17,4% соответственно. Ключевые результаты исследования представлены в таблице 2 [22].

Sitbon O. и соавт. в ретроспективном исследовании у 97 пациентов с впервые диагностированной ЛАГ (86% больных с ФК III–IV (ВОЗ)) изучали эффективность различных стартовых двойных схем, включавших ИФДЭ5 и антагонисты рецепторов эндотелина [23]. В реальной клинической практике больным назначались бозентан в сочетании с силденафилом ($n=61$) или тадалафилом ($n=17$), амбризентан в сочетании с тадалафилом ($n=11$) или силденафилом ($n=8$). Все режимы лечения приводили к значительному улучшению ФК и гемодинамических показателей через 4 месяца наблюдения. В течение среднего периода наблюдения 30 месяцев в живых остались 82% пациентов, 71% из них продолжили рекомендованную двойную пероральную терапию. Общая выживаемость составила 97%, 94% и 83% через 1, 2 и 3 года соответственно; у пациентов с ИЛГ, наследственной ЛАГ, ЛАГ при приеме аноректиков — 96%, 94% и 84% соответственно [23].

В рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование TRITON (The Efficacy and Safety of Initial Triple Versus Initial Dual Oral Combination Therapy in Patients With Newly Diagnosed Pulmonary Arterial Hypertension) включались пациенты с впервые установленной ЛАГ (ИЛГ/наследственная ЛАГ/ЛАГ на фоне приема лекарств и токсинов/ЛАГ, ассоциированная с заболеваниями соединительной ткани), которым назначалась стартовая двойная комбинированная терапия мацитентаном и тадалафилом (плюс плацебо) или стартовая тройная комбинированная терапия мацитентаном в дозе 10 мг 1 р/сут., тадалафилом в целевой дозе 40 мг 1 р/сут. и селексипагом в дозе до 1600 мкг 2 р/сут. [24]. К 26-й неделе ЛСС снизилось на 52% и 54% на фоне двойной или тройной комбинированной терапии, соответственно, а дистанция в Т6МХ увеличилась на 55 м и 56 м, соответственно. Средние геометрические значения отношения концентраций NT-proBNP к 26-й неделе относительно исходного уровня составили 0,25 и 0,26, соответственно. Таким образом, исследование TRITON не показало преимуществ стартовой пероральной тройной терапии по сравнению со стартовой пероральной двойной комбинированной терапией, однако подтвердило возможность существенного улучшения показателей гемодинамики и переносимости физической нагрузки при назначении стартовой двойной комбинированной при назначении стартовой двойной комбинированной терапии тадалафилом и мацитентаном у пациентов с ЛАГ [24]. Необходимы дальнейшие исследования для изучения влияния стартовой тройной пероральной ЛАГ терапии на долгосрочные исходы. В рекомендациях ESC/ERS 2022 г. впервые подчеркивается обоснованное применение стартовой комбинированной терапии тадалафила и амбризентана/мацитентана пациентам с ИЛГ/наследственной ЛАГ/ЛАГ при приеме лекарств/токсинов/ЛАГ вследствие заболеваний соединительной ткани низкого и промежуточного риска [2].

Тадалафил в педиатрической практике изучался в открытом рандомизированном исследовании у детей в возрасте старше трех лет, однако препарат не получил одобрения Европейского

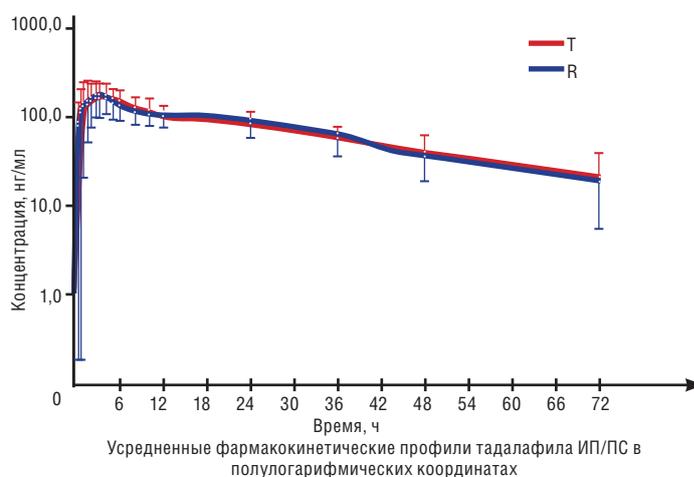


Рисунок 1. Тадакардил Канон полностью биоэквивалентен референтному оригинальному тадалафилу * [12]
Figure 1. Tadalafil Canon is completely bioequivalent to the reference original tadalafil [12] *

Примечание: препарат тадалафил (Adcirca*) в РФ не зарегистрирован

Note: the drug tadalafil (Adcirca*) is not registered in the Russian Federation

агентства по лекарственным средствам на применение у детей с ЛАГ. Обсуждаемые дозировки 0,5–1 мг/кг/сут. в один приём и максимальная суточная дозировка 40 мг/сут. [25,26].

Итак, преимуществами Тадакардила Канон, первого и единственного на сегодняшний день в российской практике лекарственного препарата с действующим веществом тадалафил с зарегистрированным показанием «ЛАГ», доступным на территории РФ и ЕАЭС, являются:

- Эффективность применения у пациентов с ЛАГ доказана [27].
- Удобство в применении, обусловленное однократным приёмом. Стандартная доза составляет 2 таблетки по 20 мг один раз в день. Таблетки следует принимать одновременно [12].
- Хорошая переносимость и благоприятный профиль безопасности [2,14,27].
- Доказанная биоэквивалентность референтному препарату.

В открытом рандомизированном перекрестном двухэтапном исследовании сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препаратов Тадакардил Канон (МНН: тадалафил), таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг и препарата ADCIRCA® (МНН: тадалафил), film-coated tablets, 20 mg (Eli Lilly Nederland B.V., Netherlands) у здоровых добровольцев при приеме натощак показана полная биоэквивалентность препаратов.

В свете новых Евразийских рекомендаций по диагностике и лечению ЛГ тадалафил (Тадакардил Канон) имеет широкое поле для клинического применения, что позволит улучшить возможности лечения пациентов с ЛАГ. Так, в режиме монотерапии препарат показан для лечения пациентов с ИЛГ, наследственной ЛАГ, ЛАГ при приеме лекарств/токсинов в случае отрицательного теста на вазореактивность; при ЛАГ вследствие заболеваний соединительной ткани и резидуальной ЛАГ после коррекции простых системно-легочных шунтов при отсутствии значимой коморбидности и установленном низком риске, а также при наличии сопутствующих заболеваний левых отделов сердца или лёгких независимо от исходного профиля риска. Пациентам с ИЛГ, наследственной ЛАГ, ЛАГ при приеме лекарств/токсинов, ЛАГ, ассоциированной с заболеваниями соединительной ткани, резидуальной ЛАГ после коррекции простых системно-лёгочных шунтов промежуточного риска без сопутствующей сердечно-лёгочной коморбидности назначение мацитентана и тадалафила рекомендуются в качестве начальной пероральной терапии [2]. Следует рассматривать назначение тадалафила и в схемах последовательной комбинированной терапии. В частности, возможно рассмотреть добавление тадалафила к бозентану у пациентов с ИЛГ, наследственной ЛАГ, ЛАГ при приеме лекарств/токсинов для улучшения переносимости физических нагрузок [2].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мартынюк Т.В. Легочная гипертензия: диагностика и лечение. Москва, 2018. Серия Библиотека ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России. ISBN 978-5-6040008-0-9. [Martynyuk T.V. Pulmonary hypertension: diagnosis and treatment. Moscow, 2018. Series Library of the National Medical Research Center of Cardiology. (In Russ.) ISBN 978-5-6040008-0-9]
2. Humbert M., Kovacs G., Hoeper M.M., et al. ESC/ERS Scientific Document Group. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension Developed by 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 for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) and the European Reference Network on rare respiratory diseases (ERN-LUNG). Eur Heart J 2022; 43(38):3618–3731. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac237>
3. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В. Легочная гипертензия. — Москва. Практика. 2015; 928с. ISBN 978-5-89816-138-5 [Chazova I.E., Martynyuk T.V. Pulmonary hypertension. — Moscow. Practice. 2015; 928s. (In Russ.) ISBN 978-5-89816-138-5]
4. Morrell N.W., Adnot S., Archer S.L. et al. Cellular and molecular basis of pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol 2009; 54:S20–31. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.04.018>
5. Galie N., Humbert M., Vachiery J.L., et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Eur Respir J 2015;46(4):903-75. <https://doi.org/10.1183/13993003.01032-2015>
6. Авдеев С.Н., Барбараш О.Л., Баутин А.Е., др. Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал 2021;26(12):4683. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4683> [Avdeev S.N., Barbarash O.L., Bautin A.E., et al. 2020 Clinical practice guidelines for Pulmonary hypertension, including chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(12):4683. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4683>]
7. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Валиева З.С., Азизов В.А., Барбараш О.Л., Веселова Т.Н., Галевич А.С., Горбачевский С.В., Зелвеян П.А., Лазарева И.В., Мукаров М.А., Наконечников С.Н., Саидова М.А., Сарыбаев А.Ш., Стукалова О.В., Шалаев С.В., Шмальц А.А. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии (2019). Евразийский Кардиологический Журнал 2020;1:78-122. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2020-1-78-122> [Chazova I.E., Martynyuk T.V., Valieva Z.S., Azizov V.A., Barbarash O.L., Veselova T.N., Galyavich A.S., Gorbachevsky S.V., Zelveian P.A., Lazareva I.V., Mukarov M.A., Nakonetchnikov S.N., Saidova M.A., Sarybaev A.Sh., Stukalova O.V., Shalaev S.V., Shmalts A.A. Eurasian clinical guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eurasian heart journal. 2020;(1):78-122. (In Russ.) <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2020-1-78-122>]
8. Giaid A., Saleh D. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. N Engl J Med. 1995;333:214–221. <https://doi.org/10.1056/nejm199507273330403>
9. Corbin J.D., Francis S.H. Pharmacology of phosphodiesterase-5 inhibitors. Int J Clin Pract 2002;56:453–459. PMID: 12166544
10. Corbin J.D., Beasley A., Blount M.A., Francis S.H. High lung PDE5: a strong basis for treating pulmonary hypertension with PDE5 inhibitors. Biochem Biophys Res Commun. 2005;334:930–938. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2005.06.183>
11. Galie N., Ghofrani H.A., Torbicki A., et al. The Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER) Study Group. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med. 2005;353:2148–2157. <https://doi.org/10.1056/nejmoa050010>
12. Тадакардил Канон – инструкция по применению Регистрационный номер: ЛП-№(002922)-(РГ-РУ) от 02.08.2023 <https://grls.rosminzdrav.ru/>; Реестр ОХЛП и ЛВ ЕАЭС № РУ ЛП-№(002922)-(РГ-РУ) 02.08.2023. [Tadacardil Canon – instructions for use Registration number: LP-No (002922)-(RG-RU) dated 08/02/2023 <https://grls.rosminzdrav.ru/>; Register of SmPCs and medicinal products of the EAEU No. RU LP-No. (002922)-(RG-RU) 02.08.2023 (In Russ.)]
13. Мартынюк Т.В. «Ингибиторы фосфодиестеразы типа 5». Глава в справочнике «Рациональная фармакотерапия заболеваний сердца и сосудов. Compendium» Под общей редакцией С. А. Бойцова, Ю. А. Карпова. ГЭОТАР-МЕДИА, Москва, 2023. С. 213-254. [Martynyuk T.V. «Phosphodiesterase type 5 inhibitors.» Chapter in the reference book «Rational pharmacotherapy of heart and vascular diseases. Compendium». Ed. of S.A. Boytsov, Yu.A. Karpov. GEOTAR-MEDIA, Moscow, 2023. pp. 213-254. (In Russ.)]
14. Wharton J., Strange J.W., Moller G.M., et al. Antiproliferative effects of phosphodiesterase type 5 inhibition in human pulmonary artery cells. Am J Respir Crit Care Med. 2005;172:105–113. <https://doi.org/10.1164/rccm.200411-1587oc>
15. Muirhead G.J., Wulff M.B., Fielding A., et al. Pharmacokinetic interactions between sildenafil and saquinavir/ritonavir. Br J Clin Pharmacol 2000;50:99–107. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2125.2000.00245.x>

16. Garraffo R., Lavrut T., Ferrando S., et al. Effect of tipranavir/ritonavir combination on the pharmacokinetics of tadalafil in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2011;51:1071–1078. <https://doi.org/10.1177/0091270010379808>
17. Wrishko R.E, Dingemans J., Darstein Yu.A., et al. Pharmacokinetic interaction between tadalafil and bosentan in healthy male subjects. *J Clin Pharmacol*. 2008;48:610–618. <https://doi.org/10.1177/0091270008315315>
18. Galie N., Brundage B.H., Ghofrani H.A., et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2009;119:2894–2903. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.839274>
19. Frantz R.P., Durst L., Burger C. D., et al. Conversion from sildenafil to tadalafil: results from the sildenafil to tadalafil in pulmonary arterial hypertension (SITAR) study. *J of Cardiovasc. Pharmacol and Ther.* 2014;19(6):550–557. <https://doi.org/10.1177/1074248414528066>
20. Galie N., Barbera J.A., Frost A.E., et al. Initial use of ambrisentan plus tadalafil in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2015;373:834–844. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1413687>
21. Hoeper M.M., McLaughlin V.V., Barbera J.A., et al. Initial combination therapy with ambrisentan and tadalafil and mortality in patients with pulmonary arterial hypertension: a secondary analysis of the results from the randomised, controlled AMBITION study. *Lancet Respir Med* 2016;4:894–901. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)30307-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30307-1)
22. Sitbon O., Cottin V., Canuet, M., et al. Initial combination therapy of macitentan and tadalafil in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2020; 56(3): 2000673. doi: 10.1183/13993003.00673-2020
23. Sitbon O., Sattler C., Bertoletti L., et al. Initial dual oral combination therapy in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2016;47(6):1727–36. <https://doi.org/10.1183/13993003.02043-2015>
24. Chin K.M., Sitbon O., Doelberg M., et al. Three versus two-drug therapy for patients with newly diagnosed pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2021;78:1393–1403. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.07.057>
25. Ivy D., Bonnet D., Berger R., et al. Efficacy and safety of tadalafil in a pediatric population with pulmonary arterial hypertension: phase 3 randomized, double-blind placebo-controlled study. *Pulm Circ* 2021;11:20458940211024955. <https://doi.org/10.1177/20458940211024955>
26. Small D., Ferguson-Sells L., Dahdah N., et al. Pharmacokinetics and safety of tadalafil in a paediatric population with pulmonary arterial hypertension: a multiple ascending-dose study. *Br J Clin Pharmacol* 2019; 85:2302–2309. <https://doi.org/10.1111/bcp.14039>
27. Henrie A, Nawarskas J, Anderson J. Clinical utility of tadalafil in the treatment of pulmonary arterial hypertension: an evidence-based review. *Core Evidence*. 2015 Volume 2015;10:99-109, <https://doi.org/10.2147/CE.S58457>