



<https://doi.org/10.38109/2075-082X-2026-2-5-16>

УДК (UDC) 616.235

ББК (LBC) 54.10

# Эффективность и безопасность тадалафила при применении в режимах моно- и стартовой комбинированной терапии у пациентов с легочной артериальной гипертензией

\*Мартынюк Т.В., Зорин А.В., Мусашайхова С.А., Андросов Н.А., Родненков О.В., Матчин Ю.Г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, ул. Академика Чазова, д. 15 а, г. Москва 121552, Российская Федерация

## Аннотация

**Цель.** Оценить эффективность и безопасность тадалафила в режиме 24-недельной моно- и стартовой комбинированной терапии у впервые диагностированных пациентов с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ).

**Материал и методы.** В одноцентровое открытое проспективное исследование в ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России в 2024–2025 гг. включались пациенты старше 18 лет с впервые установленной идиопатической легочной гипертензией (ИЛГ) и ЛАГ на фоне системной склеродермии (ЛАГ-ССД) при функциональном классе II–III (ВОЗ), которым назначалась терапия, основанная на применении тадалафила (Тадакардил Канон «Канонфарма Продакшн», Россия). Всего в исследование включено 47 пациентов в возрасте 43,8 [37,5; 53,6] лет (28 – с ИЛГ, 19 – с ЛАГ-ССД). Доза тадалафила 20 мг однократно в сутки при хорошей переносимости и отсутствии гипотонии через 4 недели увеличивалась у всех больных до 40 мг однократно. Стартовая монотерапия тадалафилом назначалась 11 больным низкого риска, комбинированная терапия тадалафилом и мацитентаном 10 мг/сутки – 36 больным промежуточного риска. Клинико-инструментальные данные [ФК, дистанция в тесте 6-минутной ходьбы (Т6МХ) с определением степени одышки по Боргу, сатурации капиллярной крови кислородом (SpO<sub>2</sub>); оценка NT-proBNP, эхокардиография (ЭхоКГ), катетеризация правых отделов сердца (КПОС)] оценивались исходно и через 24±2 недели терапии.

**Результаты.** Через 24 недели лечения тадалафилом дистанция в Т6МХ в группах ИЛГ и ЛАГ-ССД увеличилась на 49,9 м (p=0,00003) и 30,7 м (p=0,024), соответственно. На контрольной точке, как и исходно, между группами ИЛГ и ЛАГ-ССД сохранялись значимые различия по ФК, дистанции в Т6МХ, SpO<sub>2</sub> до и после Т6МХ, указывающие на более выраженные функциональные нарушения при ЛАГ-ССД. В группе ИЛГ как исходно, так и через 24 недели при ЭхоКГ выявлены достоверно более высокие значения систолического давления в легочной артерии (СДЛА) и большая дилатация правых отделов при меньшей доле больных с перикардальным выпотом. В группе ИЛГ достигнут достоверный прирост ударного объема (УО), сердечного индекса (СИ) и, как следствие, снижение легочного сосудистого сопротивления (ЛСС), а также повышение SvO<sub>2</sub>. У больных ЛАГ-ССД помимо достоверного улучшения УО, СИ и снижения ЛСС отмечено и существенное снижение среднего давления в легочной артерии (ДЛА). К 24 неделе в группе ИЛГ сохранялись более высокие значения ДЛА и ЛСС и большие значения УО и СИ в сравнении с группой ЛАГ-ССД.

Исходно профиль низкого риска имели 23,4% пациентов в общей группе – 35,7% (группа ИЛГ) и 5,3% пациентов (группа ЛАГ-ССД), остальные больные имели промежуточный риск. Через 24 недели отмечено достоверное увеличение количества пациентов из общей группы, достигших низкого риска – 53,2%. Причем улучшение профиля риска в общей группе достигалось, главным образом, за счет больных ИЛГ, в которой % низкого риска через 24 недели лечения увеличился до 71,4%. Высокий риск на контрольной точке отмечался у 1 пациента с ИЛГ и 1 больного с ЛАГ-ССД, причем оба пациента получали стартовую терапию тадалафилом и мацитентаном, что потребовало присоединения 3-го препарата.

Монотерапия тадалафилом приводила к существенному улучшению ФК без значимого прироста дистанции в Т6МХ; отмечено достоверное уменьшение % больных с сохранением перикардального выпота по данным ЭхоКГ и положительная динамика показателей КПОС- СДЛА, ЛСС, СИ, УО, SvO<sub>2</sub>. В группе стартовой двойной терапии улучшение ФК сопровождалось приростом дистанции в Т6МХ, в среднем, на 32 м (p<0,05). При отсутствии динамики показателей ЭхоКГ, как и в группе монотерапии тадалафилом, отмечалось улучшение NT-proBNP и целого спектра параметров КПОС- СДЛА, ЛСС, СИ, УО, SvO<sub>2</sub>, а также среднего давления в правом предсердии.

**Заключение.** 24-недельная терапия, основанная на применении тадалафила, у впервые выявленных больных ИЛГ и ЛАГ-ССД приводила к достоверному улучшению клинико-функционального, гемодинамического статуса, профиля риска с достижением целей терапии у большинства пациентов с ИЛГ (71,4%) и 26,3% пациентов с ЛАГ-ССД. Показана высокая эффективность и хорошая переносимость Тадакардила Канон («Канонфарма Продакшн») при назначении как в режиме моно-, так и комбинированной терапии совместно с мацитентаном.

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

## Сведения об авторах:

\*Автор, ответственный за переписку: **Мартынюк Тамила Витальевна**, д.м.н., руководитель отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца, ИКК им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России; профессор кафедры кардиологии, факультет дополнительного профессионального образования, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет); ул. Академика Чазова, д. 15 а, г. Москва 121552, Российская Федерация, e-mail: [trukhiniv@mail.ru](mailto:trukhiniv@mail.ru), ORCID: 0000-0002-9022-8097

**Зорин Андрей Владимирович**, к.м.н., научный сотрудник отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца, ИКК им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. Е.И. Чазова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация, ORCID: 0000-0001-7067-8392

**Мусахайхова Сайна Абдулбасировна**, врач-кардиолог приемного отделения, ИКК им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. Е.И. Чазова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация, ORCID: 0009-0009-6866-582X

**Андросов Николай Алексеевич**, лаборант-исследователь, лаборатория рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения в амбулаторных условиях, ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. Е.И. Чазова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация, ORCID: 0009-0009-1496-3151

**Родненков Олег Владимирович**, к.м.н., старший научный сотрудник отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца, ИКК им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. Е.И. Чазова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация, ORCID: 0000-0002-9898-1665

**Матчин Юрий Георгиевич**, д.м.н., руководитель лаборатории рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения в амбулаторных условиях, главный научный сотрудник, заведующий 2-м отделением рентгенхирургических методов диагностики и лечения, профессор кафедры кардиологии с курсом интервенционных методов диагностики и лечения, ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. Е.И. Чазова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация, ORCID: 0000-0002-0200-852X

**Вклад авторов.** Все авторы соответствуют критериям авторства ICMJE, принимали участие в подготовке статьи, наборе материала и его обработке. Вклад по системе Credit: Мартынюк Т.В. – руководство исследованием, методология, формальный анализ, создание черновика и редактирование рукописи; Зорин А.В. – методология, проведение исследования, создание черновика рукописи; Мусахайхова С.А. – проведение исследования, создание черновика рукописи; Андросов Н.А. – проведение исследования, редактирование рукописи; Родненков О.В. – проведение исследования, редактирование рукописи; Матчин Ю.Г. – концептуализация, руководство исследованием, редактирование рукописи.

**Конфликт интересов.** Автор статьи Мартынюк Т.В. является членом редакционного совета журнала «Системные гипертензии», но она не имеет никакого отношения к решению опубликовать эту статью. Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Об иных конфликтах интересов авторы не заявляли.

**Источник финансирования.** Работа выполнена в рамках государственного задания Минздрава России для ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Минздрава России

**Информация о соблюдении этических норм.** Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования и форма информированного согласия одобрены Независимым Этическим комитетом клинических исследований ФГБУ «НМИЦ кардиологии имени акад. Е.И. Чазова» Минздрава России. Все пациенты подписали информированное согласие.

**Для цитирования:** Мартынюк Т.В., Зорин А.В., Мусахайхова С.А., Андросов Н.А., Родненков О.В., Матчин Ю.Г. Эффективность и безопасность тадалафила при применении в режимах моно- и стартовой комбинированной терапии у пациентов с легочной артериальной гипертензией. Системные гипертензии. 2026;23(2):5-16. <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2026-2-5-16>

ORIGINAL ARTICLE

# Efficacy and safety of tadalafil when used in mono- and initial combination therapy regimens in patients with pulmonary arterial hypertension

\*Tamila V. Martynyuk, Andrey V. Zorin, Saina A. Musashaykhova, Nikolay A. Androsov, Oleg V. Rodnenkov, Yuriy G. Matchin  
E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, 15a Academician Chazov St., Moscow 121552, Russian Federation

## Abstract

**Objective.** To evaluate the efficacy and safety of tadalafil in 24-week mono- and initial combination therapy in newly diagnosed patients with pulmonary arterial hypertension (PAH).

**Material and Methods.** A single-center, open-label, prospective study at the E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Health of the Russian Federation in 2024-2025 enrolled patients over 18 years of age with newly diagnosed idiopathic pulmonary arterial hypertension (IPAH) and PAH associated with systemic sclerosis (PAH-SSc) in functional class II-III (WHO) who were prescribed tadalafil-based therapy (Tadacardil Canon, Canonpharma Production, Russia). A total of 47 pts aged 43.8 [37.5; 53.6] yrs were enrolled (28 IPAH pts, 19 PAH-SSD pts). The dose of tadalafil 20 mg once daily, if well tolerated and without hypotension, was increased to 40 mg once in all patients after 4 weeks. Starting monotherapy with tadalafil was prescribed to 11 low-risk patients, combination therapy with tadalafil and macitentan 10 mg/day – to 36 intermediate risk patients. Clinical and instrumental data [functional class, 6-minute walk test (6MWT) with determination of the degree of dyspnea according to Borg, capillary blood oxygen saturation (SpO<sub>2</sub>); NT-proBNP assessment, echocardiography (Echo), right heart catheterization (RHC)] were assessed at baseline and after 24±2 wks of therapy.

**Results.** After 24 wks of treatment, the 6MWT distance in IPAH and PAH-SSD groups increased by 49.9 m ( $p=0.00003$ ) and 30.7 m ( $p=0.024$ ), respectively. At the control point, as at baseline, significant differences in FC, 6MWT distance, and SpO<sub>2</sub> before and after 6MWT remained between the IPAH and PAH-SSD groups, indicating more pronounced functional impairment in PAH-SSD. In IPAH group, both at baseline and after 24 wks, Echo revealed significantly higher pulmonary artery systolic pressure (SPAP) values and greater right chambers dilation with a lower proportion of patients with pericardial effusion. Tadalafil therapy in IPAH group resulted in a significant increase in stroke volume (SV) and cardiac index (CI), resulting in a decrease in pulmonary vascular resistance (PVR), as well as an

increase in SvO<sub>2</sub>. In patients with PAH-SSD, in addition to a significant improvement in SV, CI, PVR, a significant decrease in mean pulmonary artery pressure (mPAP) was observed. By week 24, IPAH group maintained higher mPAP and PVR and higher SV and CI compared to the PAH-SSD group.

At baseline, 23.4% of patients in the overall group (35.7% in IPAH group) and 5.3% of patients (PAH-SSD group) had a low-risk profile; the remaining patients had an intermediate risk of 1-year mortality. After 24 wks, a significant increase was observed in the proportion of patients in the overall group who achieved low risk (53.2%). Moreover, the improvement of risk profile in the overall group was achieved primarily in patients with IPAH, in whom the percentage of low risk patients increased to 71.4% after 24 wks of treatment. High risk at the control point was observed in one patient with IPAH and one patient with PAH-SSD, both of whom received initial therapy with tadalafil and macitentan, which required the addition of a third drug.

Tadalafil monotherapy led to a significant improvement in functional capacity without a significant increase in the 6MWT distance; a significant decrease in the percentage of patients with persistent pericardial effusion according to Echo and positive RHC parameters dynamics – SPAP, PVR, CI, SV, SvO<sub>2</sub>. In the initial dual therapy group the improvement in functional capacity was accompanied by the 6MWT distance increase +32 m (p<0.05). Despite the absence of Echo changes, as in the tadalafil monotherapy group, improvements were observed in NT-proBNP and a wide range of parameters of the RHC-SPAP, PVR, CI, SV, SvO<sub>2</sub>, and mean right atrial pressure.

**Conclusion:** 24-wk tadalafil-based therapy in newly diagnosed IPAH and PAH-SSD patients resulted in significant improvements in clinical, functional, and hemodynamic status, as well as the risk profile, with treatment goals achieved in the majority of patients with IPAH (71.4%) and 26.3% of pts with PAH-SSD. Tadalafil Canon (Canonpharma Production) was shown to be highly effective and well-tolerated when administered both as monotherapy and in combination with macitentan.

**Key words:** pulmonary arterial hypertension, PAH-specific drugs, phosphodiesterase type 5 inhibitors, tadalafil

#### Authors' Information:

\***Corresponding author: 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, ORCID: 0000-0002-9022-8097; 15a Academician Chazov St., Moscow 121552, Russian Federation, e-mail: trukhiniv@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9022-8097

**Andrey V. Zorin**, Cand. of Sci. (Med.), researcher at the department of pulmonary hypertension and heart diseases, A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russian Federation, ORCID: 0000-0001-7067-8392

**Saina A. Musashaykhova**, Cardiologist, Department of the organization of quality control of medical care and examination of temporary disability, A.L. Myasnikov Scientific Research Institute of Clinical Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russian Federation, ORCID: 0009-0009-6866-582X

**Nikolay A. Androsov**, Research Assistant, Laboratory of Endovascular Diagnostic and Treatment Methods in Outpatient Settings, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russian Federation, ORCID: 0009-0009-1496-3151

**Oleg V. Rodnenkov**, Cand. of Sci. (Med.), senior researcher of the department of pulmonary hypertension and heart diseases of the Institute of Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov, Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Cardiology named after Academician E.I. Chazov" of the Ministry of Health of Russia, ORCID: 0000-0002-9898-1665

**Yuriy G. Matchin**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head, The laboratory of x-ray endovascular methods of diagnostics and treatment in outpatient settings, 2nd department of x-ray surgical methods of diagnostics and treatment, A.L. Myasnikov Research Institute of Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russian Federation, ORCID: 0000-0002-0200-852X

**Authors' contributions.** All authors meet the ICMJE criteria for authorship, participated in the preparation of the article, the collection of material and its processing. CRediT author's statement: T.V. Martynyuk – Supervision, Methodology, Investigation, Formal analysis, Writing – Original Draft, Review & Editing; Andrey V. Zorin – Methodology, Investigation, Original Draft; Saina A. Musashaykhova – Investigation; Writing – Review & Editing; Nikolay A. Androsov – Investigation; Writing – Review & Editing; Oleg V. Rodnenkov – Investigation; Writing – Review & Editing; Yuriy G. Matchin – Conceptualization, Supervision, Writing – Review & Editing.

**Conflict of Interest and funding for the article.** The author of the article Tamila V. Martynyuk is the member of the editorial board of the Journal "Systemic Hypertension" but she has nothing to do with the decision to publish this article. The article passed the peer review procedure adopted in the journal. The authors did not declare any other conflicts of interest.

**Founding source.** The work was carried out within the framework of the state assignment of the Ministry of Health of Russia for E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology.

**Information on compliance with ethical standards.** The study was performed in accordance with the standards of Good Clinical Practice and the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol and informed consent form were approved by the Independent Ethics Committee of Clinical Trials of the E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology of the Russian Ministry of Health. All patients signed informed consent.

**For citation:** Tamila V. Martynyuk, Andrey V. Zorin, Saina A. Musashaykhova, Nikolay A. Androsov, Oleg V. Rodnenkov, Yuriy G. Matchin. Efficacy and safety of tadalafil when used in mono- and initial combination therapy regimens in patients with pulmonary arterial hypertension. *Systemic Hypertension*. 2026;23(2):5-16. (In Russ.) <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2026-2-5-16>

**Статья поступила в редакцию/ The article received:** 15.04.2026

**Статья принята к печати/ The article approved for publication:** 25.05.2026

## Введение

В лечении легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) – тяжелого жизнеугрожающего сердечно-сосудистого заболевания за последние годы достигнуты существенные успехи: внедрение в российскую клиническую практику современной патогенетической терапии привело к улучшению не только функционального и гемодинамического статуса этой категории больных, но и их прогноза [1-3]. ЛАГ-специфическая терапия оказывает воздействие на три сигнальных пути патогенеза, которые вовлечены в развитие и прогрессирование ремоделирования мелких легочных артерий и артериол как морфологического субстрата заболевания [4-6].

Известно, что сигнальный путь оксид азота (NO) включает каскад звеньев – от уменьшения экспрессии эндотелиальной NO-синтазы и снижения ее активности в легочных сосудах, активации фосфодиэстераз (ФДЭ), обеспечивающих регуляцию продукции циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) и его постсинтетического окисления, которые ответственны за нарушение синтеза и снижение биодоступности NO [5-8].

За четверть века для лечения пациентов с ЛАГ применялись ингаляционный NO, L-аргинин как субстрат NO, а также пероральные препараты, повышающие продукцию цГМФ, первыми из которых стали ингибиторы ФДЭ типа 5 (иФДЭ5). Механизм действия селективных ингибиторов цГМФ-зависимой ФДЭ типа 5 обусловлен снижением деградации цГМФ, что способствует повышению внутриклеточного содержания вторичного мессенджера эндогенного NO-цГМФ [1-3,5,7,8].

За рубежом иФДЭ5 тадалафил в дозе 20-40 мг 1 раз в сутки был одобрен для лечения пациентов с ЛАГ функционального класса (ФК) II-III (ВОЗ) в 2009 г. Однако в российской практике этот препарат появился только в 2023 г., когда Фармкомитетом Минздрава России был одобрен тадалафил компании Канонфарма Продакшн (Тадакардил Канон, Россия) в качестве первого и до настоящего време-

ни единственного в РФ с показанием — лечение пациентов с ЛАГ [9]. Препарат доступен на территории РФ и ЕАЭС. В настоящее время в актуальных отечественных рекомендациях по диагностике и лечению легочной гипертензии – Евразийских (2023 г.) и российских (2024 г.) тадалафил прописан с показанием 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 [2,3,9].

Целью данного исследования явилась оценка эффективности и безопасности тадалафила в режиме 24-недельной моно- и стартовой комбинированной терапии у впервые диагностированных пациентов с ЛАГ.

## Материалы и методы

В одноцентровое открытое проспективное исследование в ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. ак. Е.И.Чазова» Минздрава России за период 2024-2025 гг. включались пациенты с впервые установленной ЛАГ, которым назначалась терапия, основанная на применении тадалафила (Тадакардил Канон «Канонфарма Продакшн», Россия). Верификация диагноза ЛАГ проводилась в соответствии с современными Евразийскими (2023 г.) и российскими (2024г.) рекомендациями по диагностике и лечению легочной гипертензии [2,3]. Настоящее исследование было одобрено локальным этическим комитетом Института клинической кардиологии им А.Л. Мясникова: получено заключение о том, что оно проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации (протокол №307 от 26.02.2024 г.).

Характеристики групп пациентов с ЛАГ и дизайн исследования представлены на рисунке 1. Критериями включения в исследование были: возраст > 18 лет; верифицированный диагноз ИЛГ (с отрицательной пробой на вазореактивность с ингаляционным илопростом при ка-

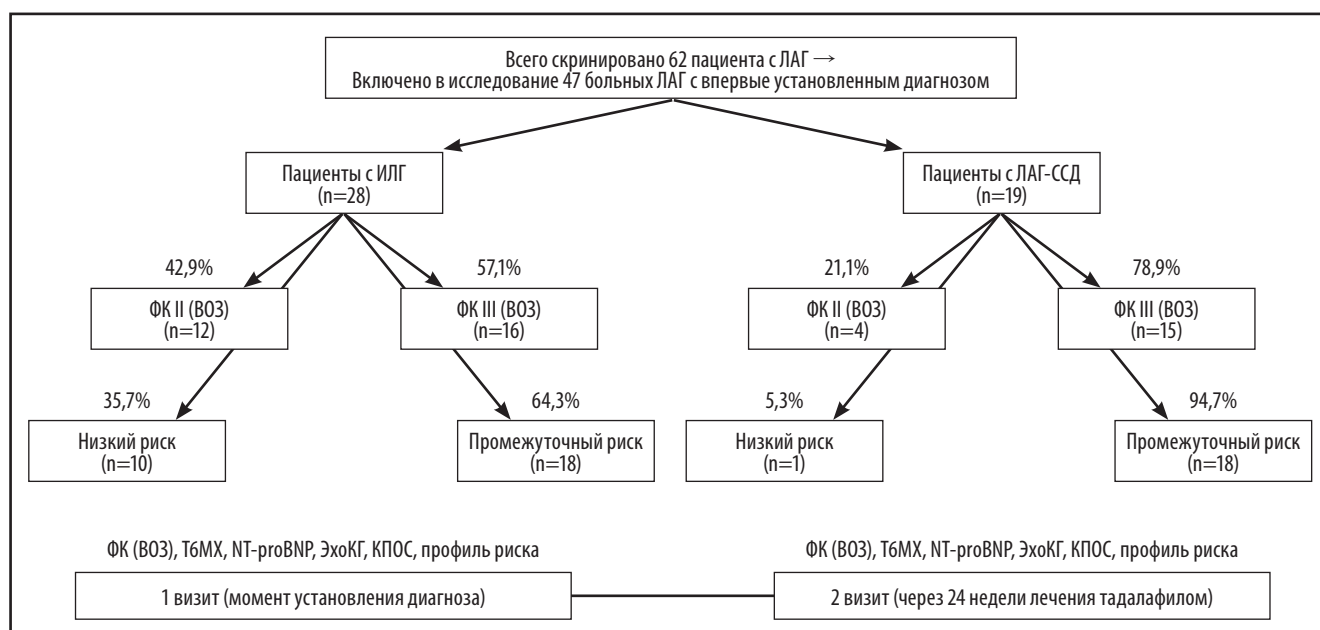


Рисунок 1. Характеристики групп пациентов с ЛАГ, дизайн исследования [собственные данные]

Figure 1. Characteristics of PAH patient groups, study design [own data]

тетеризации правых отделов сердца (КПОС)) или ЛАГ на фоне системной склеродермии (ЛАГ-ССД); функциональный класс II-III (ВОЗ), отсутствие предшествующей ЛАГ-специфической терапии; прием поддерживающей терапии ЛАГ в стабильных дозах в течение не менее 3 мес. (диуретики, антикоагулянты или антиагреганты); подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями не включения явились: возраст < 18 лет; ЛАГ другой этиологии (ВПС, ВИЧ-инфекция, портальная гипертензия); ЛГ вследствие поражения левых отделов сердца или заболеваний легких; хроническая тромбоэмболическая ЛГ; повышенная чувствительность к тадалафилу; совместный прием иФДЭ5 или риоцигуата, препаратов, содержащих любые органические нитраты; несоблюдение методов контрацепции женщинами детородного возраста; беременность, лактация; систолическое артериальное давление менее 90 мм рт. ст.; тяжелая печеночная или почечная недостаточность; заболевания опорно-двигательного аппарата, препятствующие проведению теста 6-минутной ходьбы (Т6МХ).

Всего в исследование включено 47 пациентов в возрасте 43,8 [37,5; 53,6] лет: 28 – с идиопатической легочной гипертензией (ИЛГ) и 19 – с ЛАГ-ССД. Всем пациентам проводилось комплексное обследование с оценкой функционального статуса (функциональный класс (ФК) согласно классификации Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), дистанция в Т6МХ с определением индекса одышки по Боргу и сатурации капиллярной крови кислородом – SpO<sub>2</sub>), проведение трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ), катетеризации правых отделов сердца (КПОС) и определением NT-proBNP. Стартовая монотерапия тадалафиллом назначалась 11 больным низкого риска, комбинированная терапия тадалафиллом и мацитентаном 10 мг/сутки – 36 больным промежуточного риска. Доза тадалафила составила 20 мг однократно в сутки, через 4 недели при отсутствии гипотонии и хорошей переносимости доза препарата увеличивалась до 40 мг однократно

утром. Через 24±2 недели повторно проводился комплекс контрольного клинико-инструментального обследования, оценивалась переносимость и безопасность терапии тадалафиллом. Все включенные пациенты завершили участие в исследовании.

### Статистический анализ

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием приложения Microsoft Excel (версия 2411) при помощи программы Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Количественные показатели представлены в виде медианы и межквартильного размаха (25-й и 75-й процентиля); качественные показатели представлены частотами распределения признака. Различия считались статистически значимыми при уровне  $p < 0,05$ . При сравнении двух групп использовался непараметрический критерий Манна-Уитни. Динамика количественных показателей оценивалась с помощью непараметрического теста Вилкоксона.

### Результаты

Медиана возраста пациентов с впервые установленной ЛАГ составила 43,8 лет. Больные ЛАГ-ССД были, в среднем, на 14 лет старше в сравнении с группой ИЛГ. % женщин в группах ЛАГ был сопоставимым (табл. 1). Длительность периода от начала симптомов до постановки диагноза ЛАГ была достоверно больше у пациентов с ИЛГ. В профиле коморбидности у больных ЛАГ-ССД достоверно чаще отмечались: хроническая болезнь почек (ХБП), гипертоническая болезнь, нарушения ритма сердца, избыточная масса тела, атеросклероз периферических артерий, заболевания щитовидной железы и хронический гастрит (табл. 1). Однако важно отметить, что наша когорта включала исключительно так называемых «классических» пациентов с ЛАГ, то есть не имеющих комбинации трех и более факторов риска диастолической дисфункции левого желудочка [1-3].

**Таблица 1. Характеристика пациентов с ЛАГ до начала терапии тадалафиллом [собственные данные]**

**Table 1. Characteristics of patients with PAH before initiation of tadalafil therapy [own data]**

Показатели	Пациенты с ИЛГ (n=28)	Пациенты с ЛАГ-ССД (n=19)	p
Возраст, годы	41,5 [35,0; 49,5]	55,5 [44,5; 67,8]	0,0001
Пол, м/ж (n, %)	2 (7,1%)/26 (92,9%)	0 (0%)/19 (100%)	>0,05
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	24,7 [21,5; 26,8]	25,8 [22,0; 29,8]	>0,05
Период от начала симптомов до постановки диагноза ЛАГ, мес.	18,4 [5,5; 25,2]	9,2 [3,0; 28,0]	0,011
Сопутствующие заболевания (n, %):			
Гипертоническая болезнь	5 (17,9%)	8 (42%)	0,031
Избыточная масса тела	7 (25%)	8 (42%)	>0,05
Нарушения ритма сердца/ фибрилляции предсердий	6 (21,4%)/2 (7,1%)	10 (52,6%)/3 (15,8%)	>0,05/>0,05
Сахарный диабет 2 типа	2 (7,1%)	3 (15,8%)	>0,05
Атеросклероз коронарных/ периферических артерий	0 (0%)/2 (7,1%)	3 (15,8%)/5 (26,3%)	>0,05
Хроническая болезнь почек	2 (7,1%)	13 (68,4%)	0,012
Заболевания щитовидной железы	4 (14,2%)	8 (42%)	0,030
Хронический гастрит	11 (39,2%)	10 (52,6%)	>0,05

Примечание/ Note: данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха (arithmetic mean ± standard deviation or median and interquartile range (IQR), % пациентов percentage of patients). ИМТ – индекс массы тела, BMI – body mass index.

Наиболее частыми симптомами на момент установления диагноза ЛАГ были: одышка при умеренной физической нагрузке, сердцебиения и повышенная утомляемость (рис. 2). При этом у четверти больных обеих групп имели место проявления дисфункции правого желудочка – отеки нижних конечностей. На момент включения в исследование у больных ИЛГ в два раза чаще в сравнении с группой ЛАГ-ССД отмечались жалобы на утомляемость (75,6% и 35,7%, соответственно) и головокружение (40,4% и 19,8%, соответственно) (рис. 2).

Через 24 недели лечения тадалафилом в группах ИЛГ и ЛАГ-ССД наблюдалось существенное уменьшение частоты выявления всех клинических симптомов (рис. 1).

При исходной оценке функционального статуса группа ЛАГ-ССД характеризовалась высокой долей (78,9%) ФК (ВОЗ) III, достоверно меньшей дистанцией в Т6МХ и уровнями SpO<sub>2</sub> до и после Т6МХ при сопоставимом индексе одышки по Боргу. Через 24 недели лечения дистанция в Т6МХ в группах ИЛГ и ЛАГ-ССД увеличилась на 49,9 м (p=0,00003) и 30,7 м (p=0,024), соответственно (табл. 2). При этом на контрольной точке, как и исходно,

между группами ИЛГ и ЛАГ-ССД сохранялись значимые различия ФК, дистанции в Т6МХ, SpO<sub>2</sub> до и после Т6МХ. К 24-й неделе наблюдения у больных ИЛГ отмечалось улучшение ФК (ВОЗ), где 71,4 % больных достигли I-II ФК (ВОЗ), на 32 % уменьшилось число больных III ФК (ВОЗ), только у одной больной отмечалось ухудшение ФК до IV. В группе ЛАГ-ССД ФК II достигли 26,3% больных, наибольшую долю сохранили пациенты с ФК III – 68,4%, у одной больной отмечалось ухудшение ФК до IV. Достоверной динамики индекса одышки, SpO<sub>2</sub> до и после Т6МХ к 24-й неделе наблюдения в обеих группах отмечено не было (табл. 2).

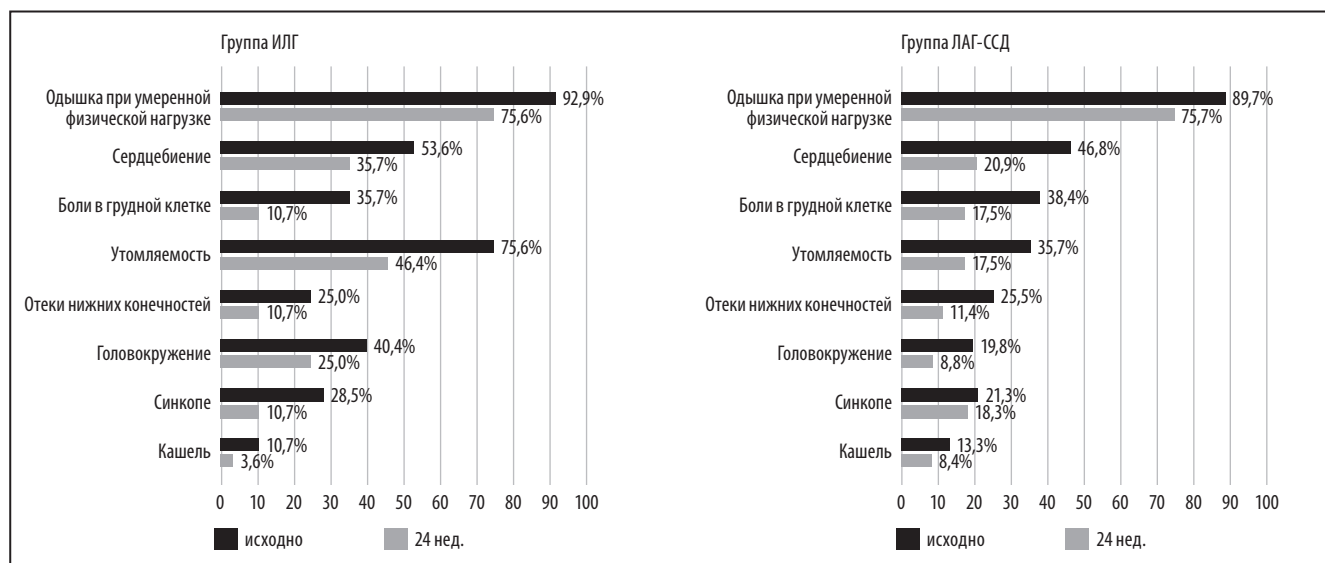
По данным ЭхоКГ в обеих группах исходно определялось существенное повышение расчетной величины систолического давления в легочной артерии (рСДЛА) с типичной картиной ремоделирования сердца (табл. 3). Достоверно более высокие значения рСДЛА и большая дилатация правых отделов при меньшей доле больных с перикардиальным выпотом выявлены в группе ИЛГ как исходно, так и через 24 недели. В этой группе к 24 неделе определена достоверная положительная динамика TAPSE/СДЛА.

**Таблица 2. Динамика функционального статуса у пациентов с ЛАГ [собственные данные]**

**Table 2. Dynamics of functional status of PAH patients [own data]**

Показатели	Группа ИЛГ (n=28)		Группа ЛАГ-ССД (n=19)	
	Исходно	24 нед.	Исходно	24 нед.
ФК (ВОЗ) I/II/III/IV, n (%)	12 (42,9%)/ 16 (57,1%)/ 0 (0%) *	2 (7,1%)/ 18 (64,3%)/ 7 (25,1%)/ 1 (3,5%) **	4 (21,1%)/ 15 (78,9%)/ 0 (0%)	5 (26,3%)/ 13 (68,4%)/ 1 (5,3%) #
Дистанция в Т6МХ, м	381,8 [304,7; 452,5] *	431,7 [348,9; 499,7] *#	358,3 [265,3; 429,8]	389,0 [304,3; 456,7] #
Одышка по шкале Борга, баллы	4,5 [3,0; 5,0]	3,5 [2,5; 5,0]	5,0 [4,5; 6,5]	4,0 [3,5; 5,5]
SpO <sub>2</sub> до Т6МХ, %	95,0 [94,0; 97,0] *	96,5 [95,0; 98,5] *	93,0 [92,5; 95,0]	94,5 [93,5; 96,0]
SpO <sub>2</sub> после Т6МХ, %	95,5 [94,0; 96,5] *	96,8 [94,3; 98,0] *	94,0 [89,5; 95,9]	94,0 [90,5; 95,5]

Примечание/Note: данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха; % пациентов (arithmetic mean ± standard deviation or median and interquartile range (IQR), percentage of patients). Т6МХ – тест 6-минутной ходьбы; ФК – функциональный класс; SpO<sub>2</sub> – насыщение гемоглобина крови кислородом. 6MWT – 6-minute walking test; FC – functional class; SpO<sub>2</sub> – blood hemoglobin oxygen saturation. # – достоверные различия значений через 24 недели в сравнении с исходными и (p<0,05). \* – достоверные различия по сравнению с группой ЛАГ-ССД (p<0,05). # – significant differences in values at week 24 compared with baseline (p<0.05). \* – significant differences compared with the PAH-SSD group (p<0.05).



**Рисунок 2. Динамика клинических симптомов у пациентов с ЛАГ [собственные данные]**

**Figure 2. Dynamics of clinical symptoms in patients with PAH [own data]**

При анализе данных КПОС больные ИЛГ в сравнении с группой ЛАГ-ССД характеризовались более выраженным повышением давления в легочной артерии (ДЛА) и легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) при большей величине ударного объема (табл. 4). В результате терапии тадалафилом в группе ИЛГ достигнут достоверный прирост ударного объема (УО), сердечного индекса (СИ) и, как следствие, снижение ЛСС, а также повышение SvO<sub>2</sub>. У больных ЛАГ-ССД помимо достоверного улучшения УО, СИ, а также снижения ЛСС отмечено и существенное снижение среднего ДЛА. При этом к 24 неделе в группе ИЛГ сохранялись более высокие значения ДЛА и ЛСС и большие значения ударного объема и СИ в сравнении с группой ЛАГ-ССД (табл.4).

При прогнозе риска годичной смертности по шкале ESC 2015, адаптированной в актуальных отечественных

рекомендациях, в результате комплексного анализа клинических, функциональных, гемодинамических данных, оценки ЭхоКГ-параметров и уровня NT-proBNP в стартовой точке терапии тадалафилом низкий риск имели только 23,4% пациентов (общая группа): 35,7% (группа ИЛГ) и 5,3% пациентов (группа ЛАГ-ССД), остальные больные имели промежуточный риск смертности в течение года (рис.3). Через 24 недели терапии тадалафилом было отмечено достоверное увеличение количества пациентов из общей группы, достигших низкого риска до 53,2%. Причем улучшение профиля риска в общей группе достигалось, главным образом, за счет больных ИЛГ, в которой % низкого риска через 24 недели лечения увеличился до 71,4%. Высокий риск на контрольной точке отмечался у 1 пациента с ИЛГ и 1 больного с ЛАГ-ССД, причем оба пациента получали стартовую терапию тадалафилом и ма-

**Таблица 3. Динамика параметров эхокардиографии у пациентов с ЛАГ различной этиологии [собственные данные]**

**Table 3. Dynamics of echocardiography parameters in patients with PAH of various etiologies [own data]**

Показатели	Группа ИЛГ (n=28)		Группа ЛАГ-ССД (n=19)	
	Исходно	24 нед.	Исходно	24 нед.
рСДЛА, мм рт. ст.	88,0 [76,0; 101,0] *	86,5 [73,5; 98,0] *	74,5 [62,0; 84,5]	72,0 [54,0; 81,0]
S ПП, см <sup>2</sup>	25,2 [20,5; 32,4] *	23,8 [19,5; 29,3] *	22,6 [18,8; 29,3]	21,0 [18,4; 27,6]
ПЗР ПЖ, см	3,5 [3,3; 4,5] *	3,4 [3,2; 4,2] *	3,2 [3,0; 4,1]	3,1 [3,0; 3,8]
TAPSE/СДЛА, мм/мм рт. ст.	0,18 [0,14; 0,27]	0,23 [0,14; 0,34]*#	0,16 [0,15; 0,25]	0,20 [0,14; 0,30]
КДР ЛЖ, см	4,0 [3,7; 4,2]	4,1 [3,9; 4,3]	4,0 [3,6; 4,1]	4,0 [3,7; 4,2]
Наличие перикардального выпота, n (%)	8 (28,6%) *	5 (17,9%) *#	11 (57,9%)	8 (42,1%)

Примечание/Note: данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха (arithmetic mean ± standard deviation or median and interquartile range (IQR)); % пациентов (percentage of patients); рСДЛА – расчетное систолическое давление в легочной артерии; S ПП – площадь правого предсердия; ПЗРПЖ – переднезадний размер правого желудочка; КДР ЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка; TAPSE – систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана; SPAP – pulmonary artery systolic pressure; S RA – area of the right atrium; APdRV – anterior-posterior dimension of the right ventricle; TAPSE – tricuspid annular plane systolic excursion; LV EDD – end diastolic dimension of the left ventricle. # – достоверные различия значений через 24 недели в сравнении с исходными и (p<0,05). \* – достоверные различия по сравнению с группой ЛАГ-ССД (p<0,05). # – significant differences in values at week 24 compared with baseline (p<0.05). \* – significant differences compared with the PAH-SSD group (p<0.05).

**Таблица 4. Динамика параметров катетеризации правых отделов сердца у пациентов с ЛАГ [собственные данные]**

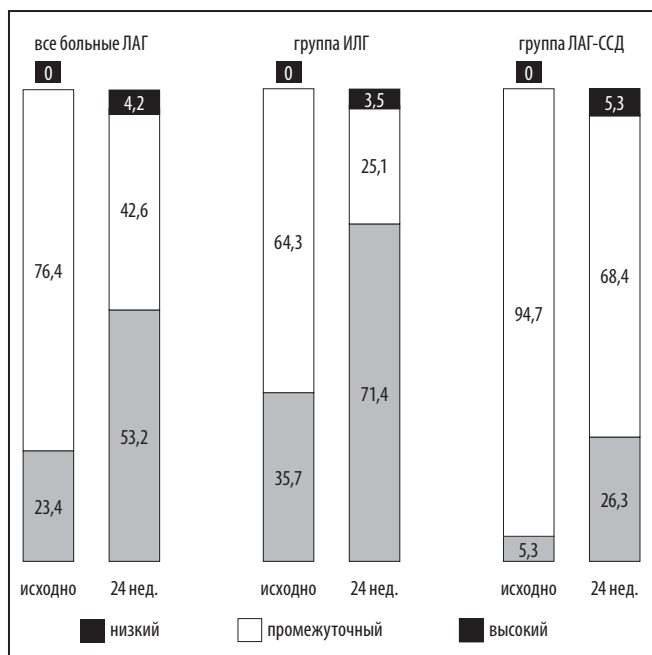
**Table 4. Dynamics of right heart catheterization parameters in patients with PAH [own data]**

Показатели	Группа ИЛГ (n=28)		Группа ЛАГ-ССД (n=19)	
	Исходно	24 нед.	Исходно	24 нед.
СДЛА, мм рт. ст.	91,0 [79,0; 102,0] *	89,0 [76,5; 99,5] *	75,0 [63,0; 84,0]	71,0 [55,0; 82,5]
срДЛА, мм рт. ст.	59,5 [47,0; 68,0] *	56,0 [45,0; 64,5] *	50,0 [43,5; 59,0]	46,5 [31,0; 56,0] #
срДПП все Л	7,0 [4,0; 9,0]	7,0 [5,0; 8,0]	8,0 [5,0; 10,0]	7,0 [4,0; 8,0]
ДЗЛА, мм рт. ст.	7,0 [5,0; 9,0]	7,0 [6,0; 10,0]	8,0 [6,0; 11,0]	9,0 [7,0; 12,0]
СИ, л/мин/м <sup>2</sup>	2,1 [1,7; 2,4]	2,2 [1,8; 2,7] *#	1,9 [1,6; 2,3]	2,0 [1,7; 2,9] #
иУО, мл/м <sup>2</sup>	27,5 [22,8; 35,5] *	37,6 [25,9; 39,0] *#	24,0 [19,9; 29,5]	30,6 [22,0; 34,8] #
SvO <sub>2</sub> , %	61,5 [56,5; 67,0]	64,5 [58,0; 69,2] #	59,5 [54,0; 65,0]	60,8 [54,8; 66,7]
ЛСС, дин*сек/см <sup>5</sup>	1145,0 [842,3; 1612,0] *	907,4 [781,0; 1507,0] *#	868,2 [682,5; 1122,4]	716,0 [516,0; 948,6] #

Примечание/Note: данные представлены в виде среднего значения ± стандартного отклонения или медианы и межквартильного размаха (arithmetic mean ± standard deviation or median and interquartile range (IQR)); СДЛА – систолическое давление в легочной артерии (SPAP – systolic pulmonary artery pressure); срДЛА – среднее давление в легочной артерии (mPAP – mean pulmonary artery pressure); срДПП – среднее давление в правом предсердии (mRAP – mean right atrium pressure); ДЗЛА – давление заклинивания в легочной артерии (PAWP – pulmonary artery wedge pressure); СИ – сердечный индекс (CI – cardiac index); иУО – индексированный ударный объем (iSV – indexed stroke volume); SvO<sub>2</sub> – насыщение венозной крови кислородом (SvO<sub>2</sub> – venous blood oxygen saturation); ЛСС – легочное сосудистое сопротивление (PVR – pulmonary vascular resistance)

# – достоверные различия значений через 24 недели в сравнении с исходными и (p<0,05) significant differences in values at week 24 compared with baseline (p<0.05); \* – достоверные различия по сравнению с группой ЛАГ-ССД (p<0,05) (significant differences compared with the PAH-SSD group (p<0.05))

цитентаном, что потребовало присоединения 3-го препарата (рис. 3).



**Рисунок 3. Модификация профиля риска у пациентов с ЛАГ [собственные данные]**

**Figure 3. Risk profile modification in patients with PAH [own data]**

При исходной оценке группа двойной терапии имела более выраженные нарушения функционального и гемодинамического статуса, дилатацию правых отделов сердца и более высокие уровни NT-proBNP. При анализе результатов лечения тадалафилем в режиме монотерапии существенное улучшение ФК не сопровождалось значимым приростом дистанции в Т6МХ; по данным ЭхоКГ достоверно уменьшился % больных с сохранением перикардального выпота, отмечена достоверная положительная динамика показателей КПОС – СДЛА и ЛСС, СИ, УО и SvO<sub>2</sub>.

У больных из группы стартовой двойной терапии улучшение ФК сопровождалось приростом дистанции в Т6МХ, в среднем, на 32 м ( $p < 0,05$ ). При отсутствии динамики показателей ЭхоКГ отмечалось улучшение NT-proBNP и целого спектра параметров – СДЛА и ЛСС, СИ, УО и SvO<sub>2</sub>, включая и снижение среднего давления в правом предсердии (табл.5).

В нашем исследовании только у 2 пациенток (4,3%) с ЛАГ-ССД отмечались нежелательные явления (НЯ) в первые два дня приема тадалафила 20 мг: у одной больной – слабая головная боль (2,1%) и гиперемия лица (2,1%) (для купирования однократно применялся диклофенак), у одной больной возникла тошнота (2,1%) легкой выраженности без потребности в дополнительной терапии. Серьезных НЯ не отмечалось, выживаемость составила 100%. Значимой динамики артериального давления и частоты сердечных сокращений не отмечалось.

Таким образом, 24-недельная терапия, основанная на применении тадалафила, у больных ЛАГ различной этиологии приводила к достоверному улучшению клинко-функционального и гемодинамического статуса, а также профиля риска с достижением целей терапии у большинства пациентов с ИЛГ (71,4%) и 26,3% пациентов с ЛАГ-ССД. При этом функциональный ответ при применении тадалафила

был выше в группе ИЛГ. Показана высокая эффективность и хорошая переносимость препарата при назначении как в режиме моно-, так и комбинированной терапии (совместно с мацитентаном), причем у больных исходно промежуточного риска с потребностью в назначении двойной комбинации был достигнут достоверный прирост дистанции в Т6МХ и улучшение по большинству параметров КПОС. Ограничениями настоящего исследования явились: одноцентровый характер, открытый дизайн, малый размер выборки с отсутствием контрольной группы и исходными различиями подгрупп терапии.

## Обсуждение

В свете современных рекомендаций по диагностике и лечению легочной гипертензии тадалафил имеет широкое поле для клинического применения при ЛАГ. Четко прописаны различные клинические сценарии для назначения данного препарата больным ЛАГ как в режиме моно-, так и комбинированной терапии: 1) тадалафил в виде монотерапии показан для лечения пациентов с ИЛГ и ЛАГ вследствие заболеваний соединительной ткани при отсутствии значимой коморбидности и исходно низком риске смертности, а также для лечения больных ЛАГ при наличии значимой коморбидности – сопутствующих заболеваний левых отделов сердца или лёгких независимо от установленного профиля риска; 2) тадалафил в комбинации с антагонистами рецепторов эндотелина мацитентаном или амбризентаном в режиме начальной пероральной терапии показан больным ЛАГ промежуточного риска без сопутствующей сердечно-лёгочной коморбидности; 3) тадалафил применяется в схемах последовательной комбинированной терапии (присоединение к бозентану возможно рассмотреть для улучшения переносимости физических нагрузок); 4) тадалафил может назначаться больным ЛАГ, получающим силденафил, (стратегия переключения) для улучшения приверженности к лечению [1-3,8].

Появление данного иФДЭ5 в отечественных рекомендациях в 2023г. стало возможным благодаря регистрации тадалафила компании Канонфарма Продакшн (Тадакардил Канон, Россия) Фармкомитетом Минздрава России. В настоящее время российские врачи успешно применяют все вышеописанные опции назначения этого препарата как первого и до настоящего времени единственного в нашей стране тадалафила с показанием — лечение пациентов с ЛАГ [3,8,9].

В настоящем исследовании мы сфокусировали внимание на пациентах с впервые выявленной ЛАГ. Целью нашей работы явилось впервые в российской практике изучить эффективность и безопасность терапии тадалафилем ((Тадакардил Канон «Канонфарма продакшн», Россия) в различных стартовых режимах у впервые выявленных пациентов с ЛАГ различной этиологии, функционального класса II-III (ВОЗ) низкого и промежуточного риска. Категории пациентов мы выбрали с учетом того, что эффективность препарата в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) была доказана именно при ИЛГ и ЛАГ, связанной с заболеваниями соединительной ткани (в нашей когорте ЛАГ-ССД). Согласно инструкции тадакардил показан к применению у взрослых пациентов с ЛАГ ФК II и III по классификации ВОЗ для повышения то-

лерантности к физическим нагрузкам. Применялся стандартный режим дозирования препарата со стартовой дозы 20 мг до рекомендуемой дозы, которая составляет 40 мг (2 таблетки по 20 мг) один раз в сутки. Именно по такой схеме титрации дозы препарат назначался нашим больным.

На момент установления диагноза ЛАГ больные ССД были, в среднем, на 14 лет старше пациентов с ИЛГ и характеризовались, в отличие от последних, более высокой долей ФК III (ВОЗ). Это согласуется с отечественными и зарубежными данными, указывающими на более поздний

возраст манифестации ЛАГ при ССД и более выраженные функциональные и гемодинамические нарушения у этой категории больных на момент установления диагноза [10-13]. Так, в нашей работе при анализе исходных показателей группа ИЛГ включала значительную долю ФК II – 42,9%, дистанция в Т6МХ, в среднем, на 23 м превышала таковую у больных ЛАГ-ССД. Последние на момент установления диагноза имели менее высокие значения СДЛА, срДЛА и ЛСС с более низким, в сравнении с группой ИЛГ, УО. Эти данные согласовывались с данными ЭхоКГ, показавшими

**Таблица 5. Динамика функционального статуса, данных ЭхоКГ и КПОС у больных в зависимости от режима терапии [собственные данные]**

**Table 5. Dynamics of functional status, echocardiography and right heart catheterization data in patients depending on therapy regimen [own data]**

Все больные (n=47)		Группа монотерапии (n=11)		Группа двойной терапии (n=36)	
Исходно	24 нед.	Исходно	24 нед.	Исходно	24 нед.
ФК I/II/III/IV (ВОЗ), n (%)					
0/16/31/0 (0/34,0%/ 66%/ 0%)	2/23/20/2 (4,3%/48,9%/42,5%/4,3%)*	0/11/0/0 (0/100%/ 0%/ 0%)*	2/7/2/0 (18,2%/63,6%/18,2%/0%)*	0/5/31/0 (0%/13,9%/86,1%/0%)	0/16/18/2 (0%/44,4%/50%/5,6%)*
Дистанция в Т6МХ, м					
380,0 [300,0; 450,0]	420,0 [330,0; 500,0]*	455,0 [335,0; 465,5]*	470,7 [420,0; 510,0]*	348,0 [290,5; 421,0]	380,0 [310,8; 442,5]*
<b>Эхокардиография:</b>					
рСДЛА, мм рт. ст.					
79,5 [70,0; 91,5]	76,3 [64,5; 83,7]	78,0 [69,6; 91,0]	75,5 [57,5; 81,4]*	81,0 [73,4; 94,5]	78,2 [65,9; 85,8]
S ПП, см <sup>2</sup>					
23,9 [19,3; 30,7]	22,7 [18,0; 28,5]	19,0 [17,0; 25,5]*	18,5 [16,0; 24,7]*	24,8 [19,9; 31,5]	23,0 [19,0; 29,2]
ПЗР ПЖ, см					
3,3 [3,1; 4,3]	3,2 [3,1; 4,0]	3,2 [3,0; 3,5]*	3,1 [3,0; 3,4]*	3,5 [3,2; 4,8]	3,3 [3,1; 4,3]
TAPSE/СДЛА, мм/мм рт. ст.					
0,17 [0,14; 0,26]	0,21 [0,14; 0,32]	0,23 [0,18; 0,34]*	0,24 [0,15; 0,33]*	0,16 [0,11; 0,23]	0,18 [0,13; 0,29]
Наличие перикардиального выпота, n (%)					
19 (40,4%)	13 (27,7%)*	2 (18,2%)*	0 (0%)*	17 (47,2%)	13 (36,1%)
<b>КПОС:</b>					
СДЛА, мм рт. ст.					
82,0 [69,5; 92,0]	74,5 [69,5; 90,0]	78,5 [69,0; 88,0]*	72,5 [69,0; 87,0]*	84,0 [71,5; 99,5]	76,5 [72,0; 92,5]*
срДЛА, мм рт. ст.					
54,0 [44,5; 62,0]	50,0 [39,5; 59,0]	53,0 [42,5; 60,0]	50,0 [39,5; 59,0]	55,0 [46,0; 63,5]	51,5 [41,5; 61,0]
СрДПП, мм рт. ст.					
7,0 [4,0; 10,0]	6,0 [4,0; 9,0]	5,0 [3,0; 6,0]*	4,0 [2,0; 7,0]*	7,0 [5,0; 12,0]	6,0 [4,0; 9,0]*
ДЗЛА, мм рт. ст.					
8,0 [6,0; 10,0]	8,0 [7,0; 10,0]	7,0 [6,0; 9,0]	8,0 [6,0; 10,0]	8,0 [6,0; 10,0]	8,5 [7,0; 11,0]
СИ, л/мин/м <sup>2</sup>					
2,0 [1,6; 2,3]	2,2 [1,8; 2,7]*	2,2 [1,7; 2,6]*	2,3 [1,9; 2,9]*	1,9 [1,5; 2,2]	2,2 [1,7; 2,5]*
SvO <sub>2</sub> , %					
60,0 [55,0; 66,0]	63,0 [57,0; 67,0]*	61,0 [56,5; 67,0]	63,5 [59,5; 68,0]*	59,0 [53,5; 64,5]	62,0 [55,0; 67,0]*
иУО, мл/м <sup>2</sup>					
25,8 [21,9; 32,9]	32,5 [24,0; 37,5]*	33,0 [24,6; 36,2]*	37,9 [27,6; 38,9]**	26,0 [20,0; 30,8]	31,7 [22,5; 36,8]*
ЛСС, дин*сек/см <sup>5</sup>					
1079,8 [762,8; 1479,5]	850,0 [688,2; 1288,6]*	976,5 [648,2; 1308,5]*	680,8 [535,8; 1014,3]**	1192,6 [869,0; 1694,9]	1052,5 [711,0; 1451,0]*
<b>Биомаркеры:</b>					
NT-proBNP, пг/мл					
674,5 [218,1; 1651,2]	427,6 [159,3; 1117,0]*	211,8 [120,4; 673,1]*	174,0 [69,2; 399,6]**	841,5 [388,4; 2190,6]	601,0 [231,2; 1398,9]*

Примечание/Note: данные представлены в виде среднего значения ± стандартного отклонения или медианы и межквартильного размаха (arithmetic mean ± standard deviation or median and interquartile range (IQR)); % пациентов (percentage of patients).

Т6МХ – тест 6-минутной ходьбы (6MWT – 6-minute walking test); ФК – функциональный класс (FC – functional class); рСДЛА – расчетное систолическое давление в легочной артерии (SPAP – pulmonary artery systolic pressure); S ПП – площадь правого предсердия (SRA – area of the right atrium); ПЗРПЖ – переднезадний размер правого желудочка (APdRV – anterior-posterior dimension of the right ventricle); TAPSE – систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана (TAPSE – tricuspid annular plane systolic excursion); СДЛА – систолическое давление в легочной артерии (SPAP – systolic pulmonary artery pressure); срДЛА – среднее давление в легочной артерии (mPAP – mean pulmonary artery pressure); срДПП – среднее давление в правом предсердии (mRAP – mean right atrium pressure); ДЗЛА – давление заклинивания в легочной артерии (PAWP – pulmonary artery wedge pressure); СИ – сердечный индекс (CI – cardiac index); иУО – индексированный ударный объем (iSV – indexed stroke volume); SvO<sub>2</sub> – насыщение венозной крови кислородом (SvO<sub>2</sub> – venous blood oxygen saturation); ЛСС – легочное сосудистое сопротивление (PVR – pulmonary vascular resistance);

# – достоверные различия исходных значений с значениями через 24 недели (p<0,05) (significant differences in values at week 24 compared with baseline (p<0.05)). \* – достоверные различия по сравнению с группой ЛАГ-ССД (p<0,05) (significant differences compared with the PAH-SSD group (p<0.05)).

более низкие значения рСДЛА и менее выраженную дилатацию правых камер сердца у больных ЛАГ-ССД.

24-недельная терапия тадалафилом у наших пациентов с ЛАГ приводила к улучшению симптоматики с достоверным уменьшением частоты основных жалоб, что сопровождалось достоверным приростом дистанции в тесте 6-минутной ходьбы (+50 м и +31 м в группах ИЛГ и ЛАГ-ССД, соответственно) с достижением I-II ФК (ВОЗ) у 7 из 10 больных ИЛГ и 26,3% больных ЛАГ-ССД. Важно подчеркнуть, что улучшение функционального статуса у большинства (84,5%) больных ЛАГ, получавших лечение иФДЭ5 тадалафилом, была показано уже в первых пилотных работах индийских исследователей [14,15]. Далее эти результаты были подтверждены в крупном 16-недельном двойном слепом плацебо-контролируемом РКИ PHIRST-1 (Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Study of the Phosphodiesterase Type 5 Inhibitor Tadalafil in the Treatment in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension) [16]. Лечение тадалафилом приводило к дозозависимому увеличению дистанции в Т6МХ с достижением заранее установленного уровня статистической значимости ( $p < 0,01$ ) при назначении препарата в дозе 40 мг. В целом, средний скорректированный по плацебо эффект лечения составил 33 м (95% ДИ 15; 50 м).

У наших больных за 24 недели лечения тадалафилом не отмечалось серьезных НЯ, что соответствует данным, полученным в исследовании PHIRST-2 [17]. Так, через 52 недели у пациентов сохранялось улучшение в тесте 6-минутной ходьбы при применении тадалафила в дозах 20 мг или 40 мг. При многофакторном анализе были выявлены факторы риска клинического ухудшения- раса, этиология ЛАГ, длительность предшествующей терапии бозентаном (в наше исследование включались только впервые выявленные больные ЛАГ с ФК II-III (ВОЗ)), а также возраст, исходный ФК и дистанция в Т6МХ. С помощью скорректированной модели логистической регрессии в 52-недельном исследовании PHIRST-2 было установлено, что более молодой возраст, мужской пол и более низкая исходная величина дистанции в Т6МХ были связаны с большей вероятностью достижения клинически значимого ответа [17].

В нашем исследовании все пациенты достигли дозы тадалафила 40 мг. Именно в данном дозовом режиме при применении препарата по сравнению с плацебо было показано влияние на время до клинического ухудшения ( $p = 0,041$ ) с достоверным улучшением качества жизни и параметров легочной гемодинамики по данным КПОС [16,18]. При сравнительном анализе эффективности терапии тадалафилом в зависимости от этиологии ЛАГ пациенты с ИЛГ характеризовались более выраженным клиническим ответом на терапию, а по результатам модификации риска в динамике у больных ИЛГ получен наибольший прирост доли низкого риска (71,4%) по сравнению с ЛАГ-ССД (26,3%).

В результате 24-недельного лечения тадалафилом в режиме моно- и стартовой комбинированной терапии совместно с мацитентаном мы получили убедительные положительные результаты в виде улучшения ФК со значимым приростом дистанции в Т6МХ на 32 м в группе комбинированной терапии, параметров гемодинамики (снижение СДЛА и ЛСС, улучшение SvO<sub>2</sub>, прирост УО и СИ как в группах моно-, так и комбинированной терапии, что в последней дополнялось и существенным снижением средне-

го давления в правом предсердии). Лечение тадалафилом в течение 24 недель при применении в виде моно- и комбинированной терапии приводило к снижению величины NT-proBNP. По данным ЭхоКГ сохранение перикардального выпота не отмечалось ни у одного больного в группе монотерапии тадалафилом.

Полученные в нашем исследовании результаты у больных ЛАГ в пользу эффективности стартовой двойной терапии, включающей тадалафил и мацитентан, согласуются с результатами французского открытого исследования OPTIMA [19]. Когорту больных, как и нашей работе, составили пациенты с впервые выявленной ЛАГ (ИЛГ, наследственной ЛАГ, ЛАГ при приеме лекарств/ токсинов или на фоне заболеваний соединительной ткани, резидуальная ЛАГ после коррекции врожденных пороков сердца) ( $n = 46$ ). ФК II и III (ВОЗ) определялся у 21,7% и 78,3% больных соответственно, только 6,5% больных исходно имели 4 параметра низкого риска, таких как ФК I-II (ВОЗ), дистанция в Т6МХ > 440 м, среднее давление в правом предсердии < 8 мм рт. ст., сердечный индекс  $\geq 2,5$  л/мин/м<sup>2</sup>. За 16 недель лечения тадалафилом в целевой дозе 40 мг 1 раз в день и мацитентаном 10 мг однократно в день улучшение ФК отмечено в 63% больных, при этом 19,6% и 50% больных достигли ФК I и II (ВОЗ). 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.

Прием тадалафила характеризовался хорошей переносимостью у наших больных ЛАГ. У 4,3% пациентов отмечались преходящие НЯ (умеренная головная боль, гиперемия лица, тошнота легкой выраженности) В период лечения ни у одного больного не отмечалось гипотензивной реакции, что позволило у всех провести титрацию дозы тадалафила до 40 мг однократно утром. Известно, что побочные эффекты при приеме тадалафила, как правило, имеют легкую или умеренную степень тяжести, а частота прекращения лечения обычно низкая. В РКИ PHIRST-1 наиболее распространенными побочными эффектами, связанными с лечением тадалафилом, были головная боль (32,8% и 67,9%, соответственно), миалгия (19,1% и 44,6%, соответственно) и приливы (18,5% и 32,8%, соответственно) [16].

В целом, при применении ЛАГ-специфической терапии у больных ЛАГ-ССД наблюдается более высокая частота НЯ на фоне лечения по сравнению с другими формами ЛАГ [20,21]. При оценке эффективности ЛАГ-специфической терапии у пациентов с ЛАГ-ССД в сравнении с ИЛГ отмечался, в среднем, меньший прирост дистанции в Т6МХ и чаще возникало клиническое ухудшение ЛАГ [20]. Однако результаты post hoc анализа РКИ AMBITION (A Study of First-Line Ambrisentan and Tadalafil Combination Therapy in Subjects With Pulmonary Arterial Hypertension) по изучению стартовой двойной терапии тадалафилом и амбризентаном в сравнении с режимами монотерапии указанными препаратами у больных ЛАГ впервые было показано сопоставимое улучшение у группах ЛАГ на фоне заболеваний соединительной ткани и ИЛГ в отношении влияния на время до клинического ухудшения и прирост дистанции в Т6МХ при назначении начальной двойной терапии амбризентаном и тадалафилом [22].

В обновленных рекомендациях Европейского альянса ассоциаций ревматологов (EULAR) 2017 года по лечению

ССД для больных с синдромом впервые диагностированной ЛАГ рекомендуется комбинированное лечение первой линии, включающее АРЭ и ИФДЭ5. Данная новая рекомендация подтверждается двумя независимыми ретроспективными анализами РКИ AMBITION [22,23].

В двойное слепое плацебо-контролируемое РКИ 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-проBNP 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, включавшей тадалафил и мацитентан, однако подтвердило возможность существенного улучшения показателей гемодинамики и переносимости физической нагрузки при назначении данной стартовой двойной комбинированной терапии тадалафилом и мацитентаном при ЛАГ [24].

В рекомендациях ESC/ERS 2022г. впервые подчеркивается обоснованное применение стартовой комбинированной терапии тадалафила и антагонистов рецепторов эндотелина амбризентана или мацитентана пациентам с ИЛГ/ наследственной ЛАГ/ ЛАГ при приеме лекарств/ токсинов/ ЛАГ вследствие заболеваний соединительной ткани низкого и промежуточного риска [1].

Большой интерес представляют результаты многоцентрового двойного слепого адаптивного РКИ III

фазы A DUE (Clinical Study to Compare the Efficacy and Safety of Macitentan and Tadalafil Monotherapies With the Corresponding Fixed-dose Combination Therapy in Subjects With Pulmonary Arterial Hypertension), в котором тадалафил 40 мг и мацитентан 10 мг в виде фиксированной комбинации (ФК) назначались взрослым пациентам с ЛАГ ФК II-III (ВОЗ) – ранее нелеченым или получавшим стабильные дозы ( $\geq 3$  мес.) АРЭ или ИФДЭ5 [25]. Лечение ФК мацитентана и тадалафила привело к высокодостоверному улучшению ЛСС через 16 недель по сравнению с режимами монотерапии мацитентаном и тадалафилом (первичная конечная точка). Выявлена тенденция к улучшению дистанции в Т6МХ и хорошей переносимости, соответствующая профилю безопасности каждого из препаратов. При этом НЯ особого интереса (анемия, гипотония, отеки), чаще встречались при применении ФК мацитентан/тадалафил по сравнению с группами монотерапии.

Таким образом, назначение тадалафила (Тадакардил Канон) впервые выявленным пациентам с ИЛГ и ЛАГ-ССД в виде монотерапии и в составе схем комбинированной ЛАГ-специфической терапии приводило к значимому улучшению ФК (ВОЗ) и гемодинамических параметров, приросту дистанции в Т6МХ и благоприятной модификации профиля риска к 24 неделе наблюдения. При отсутствии достоверной динамики данных ЭхоКГ 24-недельная терапия тадалафилом приводила к значительному снижению ЛСС, повышению СИ и иУО, SvO<sub>2</sub> при КПОС, причем в группе ЛАГ-ССД достигалось и достоверное снижение срДЛА. Более выраженный положительный эффект отмечался в группе стартовой двойной терапии тадалафилом и мацитентаном.

## Дисклеймер

Авторы выражает благодарность компании ЗАО «Канонфарма продакшн» за предоставленный препарат Тадакардил Канон в рамках программы пожертвования и техническую поддержку при подготовке статьи. Компания не участвовала в сборе и интерпретации клинических данных, выборе терапии и формировании выводов. Все представленные результаты отражают клинический опыт авторов.

## Список литературы:

- 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/10.1183/13993003.00879-2022>
- Авдеев С. Н., Барбараш О. Л., Валиева З. С., Волков А. В., Веселова Т. Н., Галывич А. С., Гончарова Н.С., Горбачевский С. В., Грамович В. В., Данилов Н. М., Клименко А. А., Мартынюк Т. В., Моисеева О. М., Рыжкова Д. В., Симакова М. А., Синицын В. Е., Стукалова О. В., Чазова И. Е., Черногоров И. Е., Шмальц А. А., Царева Н. А. Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал. 2024;29(11):6161. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-6161> [Avdееv S. N., Barbarash O. L., Valieva Z. S., Volkov A. V., Veselova T. N., Galyvich A. S., Goncharova N.S., Gorbachevsky S. V., Gramovich V. V., Danilov N. M., Klimentko A. A., Martynuk T. V., Moiseeva O. M., Ryzhkova D. V., Simakova M. A., Sinitsyn V. E., Stukalova O. V., Chazova I. E., Chernogorov I. E., Shmalts A. A., Tsareva N. A. 2024 Clinical practice guidelines for Pulmonary hypertension, including chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Russian Journal of Cardiology. 2024;29(11):6161 (In Russ)]. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-6161>
- Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Шмальц А.А., Грамович В.В., Данилов Н.М., Веселова Т.Н., Коробкова И.З., Сарыбаев А.Ш., Стукалова О.В., Азизов В.А., Барбараш О.Л., Галывич А.С., Горбачевский С.В., Медведева Е.А., Матчин Ю.Г., Мукаров М.А., Наконечников С.Н., Филиппов Е.В., Черногоров И.Е. Евразийские рекомендации по диагностике и лечению лёгочной гипертензии (2023). Евразийский Кардиологический Журнал. 2024;(1):6-85. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2024-1-6-85> [Chazova I.E., Martynuk T.V., Shmalts A.A., Gramovich V.V., Danilov N.M., Veselova T.N., Korobkova I.Z., Sarybaev A.Sh., Stukalova O.V., Azizov V.A., Barbarash O.L., Galyvich A.S., Gorbachevsky S.V., Medvedeva E.A., Matchin Yu.G., Mukarov M.A., Nakonechnikov S.N., Filippov E.V., Chernogorov I.E. Eurasian guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension (2023). Eurasian heart journal. 2024;(1):6-85. (In Russ.) <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2024-1-6-85>]
- Safaie Qamsari E., Stewart D.J. Cellular senescence in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension: the good, the bad and the uncertain. Front Immunol. 2024 Aug 2;15:1403669. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1403669>
- Ведение пациентов с лёгочной артериальной гипертензией: учебное пособие/ сост. Т.В. Мартынюк, Ю.В. Жернакова, А.О. Шевченко. — Москва: ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), 2026. — 47с. [Management of patients with pulmonary arterial hypertension: a tutorial/ compiled by T.V. Martynuk, Yu.V. Zhernakova, A.O. Shevchenko. — Moscow: Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Pirogov University), 2026. — 47 p. (in Russ.).]
- Ляпина И.Н., Зверева Т.Н., Мартынюк Т.В. Возможности комбинированной терапии в лечении пациентов с впервые установленным диагнозом легочной артериальной гипертензии промежуточного риска. Consilium Medicum. 2022;24(10):688-695. [Lyapina I.N., Zvereva T.N., Martynuk T.V. Possibilities of combination therapy in the treatment of patients with newly diagnosed intermediate-risk pulmonary arterial hypertension. Consilium Medicum. 2022;24(10):688-695. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.26442/20751753.2022.10.201875>
- Мартынюк Т.В., Шмальц А.А., Горбачевский С.В., Чазова И.Е. Оптимизация специфической терапии легочной гипертензии: возможности рiociguat // Терапевтический архив. 2021; 93(9): 1117-1124. <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.09.201014> [Martynuk T.V., Shmalts A.A., Gorbachevsky S.V., Chazova I.E. Optimization of specific therapy for pulmonary hypertension: the possibilities of riociguat. Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.). 2021;93(9):1117-1124. (In Russ.)] <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.09.201014>
- Мартынюк Т.В. Место тадалафила в терапии ЛАГ в свете новых клинических рекомендаций Евразийской Ассоциации Кардиологов. Евразийский Кардиологический Журнал. 2024;(1):92-99. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2024-1-92-99> [Martynuk T.V. The place of tadalafil in the treatment of PAH in light of new clinical guidelines of the Eurasian Association of Cardiologists. Eurasian Journal of Cardiology. 2024;(1):92-99. (In Russ.) <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2024-1-92-99>]

- doi.org/10.38109/2225-1685-2024-1-92-99]
9. Тадакардил Канон – инструкция по применению Регистрационный номер: ЛП-№(002922)–(РГ-РУ) от 02.08.2023. [Tadacardil Canon – instructions for use Registration number: LP-No. (002922) – (RG-RU) dated 02.08.2023 (In Russ.).] <https://www.vidal.ru/drugs/tadacardil-1tkanonhttps://www.vidal.ru/drugs/tadacardil-kanon>
  10. Chazova IY, Martynyuk TV, Valieva ZS, Gratsianskaya SY, Aleevskaya AM, Zorin AV, Nakonechnikov SN. Clinical and Instrumental Characteristics of Newly Diagnosed Patients with Various Forms of Pulmonary Hypertension according to the Russian National Registry. *Biomed Res Int.* 2020 Jun 14;20(20):6836973. <https://doi.org/10.1155/2020/6836973>
  11. Юдкина Н.Н., Волков А.В. Особенности легочной артериальной гипертензии, ассоциированной с системной склеродермией: обзор литературы. *Евразийский Кардиологический Журнал.* 2015;(4):32-39. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2015-4-32-39> [Yudkina N.N., Volkov A.V. Features of pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis: a literature review. *Eurasian Journal of Cardiology.* 2015;(4):32-39. (In Russ.) <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2015-4-32-39>]
  12. Юдкина Н.Н., Валеева Э.Г., Таран И.Н., Николаева Е.В., Парамонов В.М., Курмуков И.А., Валиева З.С., Архипова О.А., Мартынюк Т.В., Волков А.В., Насонов Е.Л., Чазова И.Е. Легочная артериальная гипертензия, ассоциированная с системной склеродермией, и идиопатическая легочная гипертензия: сравнительный анализ клинико-демографических особенностей и выживаемости по данным Российского национального регистра. *Системные гипертензии.* 2016;13(2):65-72. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2016-2-65-72> [Yudkina N.N., Valeeva E.G., Taran I.N., Nikolaeva E.V., Paramonov V.M., Kurmukov I.A., Valieva Z.S., Arkhipova O.A., Martynyuk T.V., Volkov A.V., Nasonov E.L., Chazova I.E. Pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis and idiopathic pulmonary hypertension: a comparative analysis of clinical and demographic characteristics and survival according to the Russian National Registry. *Systemic Hypertensions.* 2016;13(2):65-72. (In Russ.)] <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2016-2-65-72>
  13. Avouac J, Airò P, Meune C, Beretta L, Dieude P, Caramaschi P, Tiev K, Cappelli S, Diot E, Vacca A, Cracowski JL, Sibilia J, Kahan A, Matucci-Cerinic M, Allanore Y. Prevalence of pulmonary hypertension in systemic sclerosis in European Caucasians and metaanalysis of 5 studies. *J Rheumatol.* 2010 Nov;37(11):2290-8. <https://doi.org/10.3899/jrheum.100245>
  14. Aggarwal P, Patil RK, Negi PC, Marwaha R. Oral tadalafil in pulmonary artery hypertension: a prospective study. *Indian Heart J.* 2007 Jul-Aug;59(4):329-35. PMID: 19126938.
  15. Bharani A, Patel A, Saraf J, Jain A, Mehrotra S, Lunia B. Efficacy and safety of PDE-5 inhibitor tadalafil in pulmonary arterial hypertension. *Indian Heart J.* 2007 Jul-Aug;59(4):323-8. PMID: 19126937.
  16. 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>
  17. Oudiz RJ, Brundage BH, Galie N, Ghofrani HA, Simonneau G, Botros FT, Chan M, Beardsworth A, Barst RJ; PHIRST Study Group. Tadalafil for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a double-blind 52-week uncontrolled extension study. *J Am Coll Cardiol.* 2012 Aug 21;60(8):768-74. Epub 2012 Jul 18. PMID: 22818063. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.05.004>
  18. Henrie AM, Nawarskas JJ, Anderson JR. Clinical utility of tadalafil in the treatment of pulmonary arterial hypertension: an evidence-based review. *Core Evid.* 2015 Nov 2;10:99-109. <https://doi.org/10.2147/CE.S58457>
  19. 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. <https://doi.org/10.1183/13993003.00673-2020>
  20. Rhee RL, Gabler NB, Sangani S, Praestgaard A, Merkel PA, Kawut SM. Comparison of Treatment Response in Idiopathic and Connective Tissue Disease-associated Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015 Nov 1;192(9):1111-7. <https://doi.org/10.1164/rccm.201507-1456OC>
  21. Chin KM, Gaine SP, Gerges C, Jing ZC, Mathai SC, Tamura Y, McLaughlin VV, Sitbon O. Treatment algorithm for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2024 Oct 31;64(4):2401325. <https://doi.org/10.1183/13993003.01325-2024>
  22. Coghlan JG, Galie N, Barberà JA, et al. Initial combination therapy with ambrisentan and tadalafil in connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension (CTD-PAH): subgroup analysis from the AMBITION trial. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1219–27. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210236>
  23. Galie N, Barberà JA, Frost AE, et al. Initial Use of Ambrisentan plus Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 2015;373:834–44. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1413687>
  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. Grünig E, Jansa P, Fan F, Hauser JA, Pannaux M, Morganti A, Rofael H, Chin KM. Randomized Trial of Macitentan/Tadalafil Single-Tablet Combination Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2024 Jan 30;83(4):473-484. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.10.045>



ЕВРАЗИЙСКАЯ  
АССОЦИАЦИЯ  
КАРДИОЛОГОВ

МЕЖДУНАРОДНАЯ  
КОНФЕРЕНЦИЯ

СПОРНЫЕ И НЕРЕШЕННЫЕ  
ВОПРОСЫ  
КАРДИОЛОГИИ

2026

онлайн-трансляция

14-15 октября 2026 года

[WWW.CARDIO-EUR.ASIA](http://WWW.CARDIO-EUR.ASIA)