

Прогнозування ефективності тривалого лікування хворих з легеневою артеріальною гіпертензією низькими дозами інгібітора фосфодіестерази-5 силденафілу



К. М. Амосова¹, Л. Ф. Конопльова¹, І. В. Кричинська¹,
В. В. Дяченко², С. С. Таранухін²

¹ Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

² Головний військово-медичний клінічний центр
«Головний військовий клінічний госпіталь», Київ

Мета роботи — визначити незалежні предиктори поганої відповіді (летального наслідку) на тривалу терапію низькими дозами інгібітора фосфодіестерази-5 силденафілу у хворих із легеневою артеріальною гіпертензією (ЛАГ).

Матеріали і методи. Обстежено 61 хворого з ЛАГ II–III ФК (ВООЗ) — з ідіопатичною ЛАГ (31 хворий віком у середньому 28,7 року \pm 3,3 року, з них 24 жінки, тобто 77,4%) та з природженими вадами серця у фазу синдрому Ейзенменгера (СЕ) (30 хворих віком у середньому 35,3 року \pm 3,9 року, з них 20 жінок, або 66,7%). Обстеження передбачало проведення проби з 6-хвилинною ходьбою, доплерокардіографії з оцінкою систолічної функції правих та лівих відділів серця, визначення рівнів ендотеліну-1 та активності фактора Віллебранда в плазмі венозної крові за допомогою імуноферментного методу до та після 6 міс терапії силденафілом у дозі 50 мг/добу.

Результати та обговорення. Наприкінці тривалого спостереження зв'язок було встановлено з 45 пацієнтами з ЛАГ — 22 хворими з ідіопатичною ЛАГ та 23 із СЕ. 16 (26,3%) із 61 хворого з ЛАГ померли в середньому через 14,1 міс після початку дослідження. Залежно від наслідків терапії силденафілом хворих із ЛАГ ретроспективно було розподілено на дві групи: з доброю відповіддю на терапію (ті, що вижили після тривалого, в середньому 21 міс, лікування силденафілом) та поганою відповіддю (померлі). Покроковий дискримінантний аналіз, за допомогою якого із 24 досліджених чинників (вік, стать, дані анамнезу, рівень задишки за шкалою Borg, дистанція 6-хвилинної ходьби, показники морфофункціонального стану серця, рівень біохімічних маркерів функції ендотелію) виділено 5 таких, що асоціюються з поганою відповіддю хворих із ЛАГ на терапію силденафілом, а саме: початковий рівень ендотеліну-1 в плазмі крові $\geq 2,0$ фмоль/мл (x_1), абсолютна величина зниження рівня ендотеліну-1 в плазмі крові через 6 міс лікування силденафілом $\leq 0,5$ фмоль/мл (x_2), давність симптомів захворювання ≥ 8 років (x_3), синкопальні стани в анамнезі (x_4), відносне збільшення дистанції 6-хвилинної ходьби через 6 міс лікування $\leq 10\%$ (x_5). Розроблено рівняння лінійних дискримінантних функцій, побудовані на підставі вказаних чинників. Вони мають такий вигляд:

$$Y_1 = -4,73917 + 5,54821 \cdot x_1 + 3,15810 \cdot x_2 + 6,7135 \cdot x_3 + 4,63954 \cdot x_4 + 5,11707 \cdot x_5;$$

$$Y_2 = -0,22306 + 0,80601 \cdot x_1 + 1,14207 \cdot x_2 + 0,91234 \cdot x_3 + 0,75671 \cdot x_4 + 0,72280 \cdot x_5;$$

Встановлено, що у разі, коли $Y_1 > Y_2$, ймовірність переходу хворого з ЛАГ до групи з поганою відповіддю на терапію силденафілом у дозі 50 мг/добу з імовірним летальним наслідком становить 86,7%. Якщо $Y_1 < Y_2$, ймовірність виживання пацієнтів з доброю відповіддю на терапію силденафілом дорівнює 84,9%.

Висновки. До незалежних предикторів поганої відповіді хворих із ЛАГ на тривалу терапію силденафілом належать: початковий рівень ендотеліну-1 в плазмі крові $\geq 2,0$ фмоль/мл, його зменшення $\leq 0,5$ фмоль/мл через 6 міс лікування, давність симптомів захворювання ≥ 8 років, синкопальні стани в анамнезі, відносне збільшення дистанції 6-хвилинної ходьби через 6 міс лікування $\leq 10\%$. Використання цих змінних у рівняннях лінійних дискримінантних функцій дає змогу прогнозувати ймовірний летальний наслідок з точністю 86,7%. Найбільш значущим незалежним предиктором поганої відповіді хворих із ЛАГ на тривалу терапію силденафілом у дозі 50 мг/добу є початково підвищений рівень ендотеліну-1 у плазмі крові $\geq 2,0$ фмоль/мл, який свідчить про ризик переходу хворого з ЛАГ у групу з поганою відповіддю на терапію силденафілом із летальним наслідком, що становить 86,7%.

Ключові слова: легенева артеріальна гіпертензія, силденафіл, ендотелін-1.

Стаття надійшла до редакції 5 листопада 2013 р.

Амосова Катерина Миколаївна, чл.-кор. НАМН України, д. мед. н., проф., зав. кафедри 01023, м. Київ, вул. Шовковична, 39/1. Тел. (44) 255-14-46

© К. М. Амосова, Л. Ф. Конопльова, І. В. Кричинська, В. В. Дяченко, С. С. Таранухін, 2013

З огляду на об'єктивні труднощі у ранній діагностиці та лікуванні легеневої артеріальної гіпертензії (ЛАГ), на сьогодні прогноз у таких хворих залишається несприятливим. Так, за даними Т. Theparra та співавторів, у середньому до 25 % хворих із ЛАГ, що отримують сучасну терапію, помирають протягом року [19]. У разі ідіопатичної ЛАГ виживаність пацієнтів через 1, 3 і 5 років становить відповідно 68, 48 та 35 %, у разі природжених вад серця у фазу синдрому Ейзенменгера (СЕ) — 98, 78 та 75 % відповідно [7].

Найбільш значущими чинниками несприятливого прогнозу, за даними літератури, є III–IV ФК (ВООЗ) [15], високий систолічний тиск у легеневій артерії (СТЛА) [3], виразна дисфункція правого шлуночка (ПШ) та низький серцевий індекс (СІ) [11], високий рівень мозкового натрійуретичного пептиду в плазмі крові [13]. За даними деяких досліджень, прогноз у таких хворих визначають за результатами тесту з 6-хвилинною ходьбою [5].

Оскільки у разі ідіопатичної ЛАГ та СЕ порушення легеневої й внутрішньосерцевої гемодинаміки дуже схожі та зумовлені первинним різким підвищенням легеневого судинного опору, за неможливості усунути причину цих патологій очевидно, що основною метою лікування таких хворих має бути зниження легеневого судинного опору [21].

Ефективними щодо зменшення легеневого судинного опору у хворих з ЛАГ є інгібітори фосфодіестерази-5 — ферменту, який руйнує циклічний гуанозинмонофосфат (цГМФ) із утворенням неактивних метаболітів. До функцій цГМФ як вторинного месенжера, крім вазодилатації, належать також контроль регулювання Р-селектину, лейкоцитарної інфільтрації, протизапальний ефект у разі ліпополісахарид-індукованого збільшення секреції фактора некрозу пухлин у моноцитах і макрофагах, а також підвищення у них активності кальцієзалежної синтази азоту оксиду [1].

На сьогодні єдиним зареєстрованим інгібітором фосфодіестерази-5 в Україні для лікування хворих із ЛАГ є силденафіл, однак не вивчене питання оптимальної дози силденафілу та кратності його прийому в таких хворих. Керуючись результатами дослідження SUPER-1, у якому доведено відсутність дозозалежного ефекту щодо поліпшення толерантності до фізичного навантаження та зниження СТЛА у разі призначення силденафілу в дозах 60–240 мг/добу, Управління з контролю якості продуктів та ліків США у 2005 р. затвердило єдину дозу силденафілу для усіх хворих із ЛАГ — по 20 мг 3 рази на добу [14]. Однак у низці досліджень доведено ефективність лікування силденафілом хворих із ЛАГ у дозах, нижчих за рекомендовані Європейським товариством кардіологів та Американською кардіологічною асоціацією, — 30–50 мг/добу [10, 20]. Водночас деякі дослідни-

ки вважають, що оптимальною щодо клініко-гемодинамічних ефектів дозою силденафілу є 50 мг 3 рази на добу [9].

У поодиноких дослідженнях підтверджено, що немає потреби у триразовому прийомі силденафілу на добу. Встановлення такої кратності прийому ґрунтувалося на періоді напіввиведення силденафілу, який становить приблизно 4 год [4]. Однак І. Monsada та співавтори довели, що тривалість дії силденафілу не відображає його концентрацію в плазмі крові й може становити понад 12 год [16]. Концентрація силденафілу, потрібна для блокади 50 % фосфодіестерази-5, зберігається в плазмі 12–18 год, а об'єм розподілу силденафілу дорівнює майже 105 л, що свідчить про його високий вміст у тканинах протягом 10–12 год [17].

Згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів [2] та консенсусу експертів Американської кардіологічної асоціації [14], лікування силденафілом показане хворим із ЛАГ II–III ФК (ВООЗ). Однак залишаються невивченими питання прогнозування позитивного впливу поширеної в наш час терапії інгібітором фосфодіестерази-5 силденафілом у хворих із ЛАГ.

Мета роботи — визначити незалежні предиктори погані відповіді (летального наслідку) на тривалу терапію низькими дозами інгібітора фосфодіестерази-5 силденафілу у хворих із легеневою артеріальною гіпертензією.

Матеріали і методи

Робота ґрунтується на обстеженні 61 хворого з основними формами ЛАГ — ідіопатичною ЛАГ (31) та природженими вадами серця у фазу СЕ (30). 35 хворих лікували стаціонарно в кардіологічному відділенні Олександрівської клінічної лікарні м. Києва, яка є базою кафедри внутрішньої медицини № 2 Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, а 26 пацієнтів обстежено у згаданій лікарні амбулаторно у 2007–2010 рр.

Умовами введення пацієнтів у дослідження був II–III ФК (ВООЗ) та дистанція 6-хвилинної ходьби понад 100 м. Критеріями вилучення — I та IV ФК (ВООЗ), будь-яка супутня патологія (захворювання щитоподібної залози, органів дихання, печінки та нирок), гострі респіраторні хвороби на момент обстеження, дефект міжпередсердної перегородки.

У всіх хворих діагноз ідіопатичної ЛАГ та СЕ підтверджено даними катетеризації ПШ і легеневої артерії, яку було виконано до введення в дослідження в Національному інституті серцево-судинної хірургії ім. М. М. Амосова НАМН України.

Діагноз ідіопатичної ЛАГ встановлювали відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів [7] та консенсусу експертів Американської кардіологічної асоціації [14]. Вік хворих з іді-

опатичною ЛАГ становив від 18 до 45 років, у середньому — $(28,7 \pm 3,3)$ року, переважали жінки — 24 особи, або 77,4 %.

Діагноз СЕ, за якого розвиваються склеротичні зміни в артеріальних судинах малого кола кровообігу, встановлювали згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів [7] та консенсусу експертів Американської кардіологічної асоціації [14]. Серед хворих із СЕ було 20 (66,7 %) жінок та 10 (33,3 %) чоловіків. Середній вік хворих становив $(35,3 \pm 3,9)$ року (від 20 до 55 років). У дослідження введено 21 (70,0 %) хворого із дефектом міжшлуночкової перегородки та 9 (30,0 %) хворих із відкритою артеріальною протокою. Діагноз цих вад як причин СЕ верифіковано в процесі інвазивного обстеження.

Хворі з ідіопатичною ЛАГ та СЕ вірогідно не відрізнялися за статтю, віком, ФК (ВООЗ) (всі $p > 0,05$; табл. 1). Однак у хворих із СЕ давність симптомів (задишка) була значно більшою, ніж у хворих з ідіопатичною ЛАГ ($p < 0,05$). Переважна кількість хворих із ЛАГ мали III ФК — 54 (88,5 %) хворих, решта (7, або 11,5 %) — II ФК.

Медикаментозну терапію хворим із ЛАГ призначали згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів [2]. Вони отримували непрямий антикоагулянт варфарин із підтриманням міжнародного нормалізованого відношення в межах 2,0–3,0 або, за неможливості забезпечення систематичного лабораторного контролю, — ацетилсаліцилову кислоту в дозі 100 мг/добу; за показаннями — дигоксин; за потреби — петльові діуретики; усім хворим призначили селективний інгібітор фосфодіестерази-5 силденафіл (генеричний препарат «Векта» виробництва компанії «Нортон», Канада) по 25 мг двічі на добу.

Дослідження тривало три роки — від 2007 до 2010 р. Кожного пацієнта обстежено принаймні двічі — перед призначенням силденафілу та через 6 міс. За подальшого спостереження протягом від 17 до 24 міс (у середньому — $21,4 \text{ міс} \pm 3,3 \text{ міс}$) контроль клінічних та гемодинамічних показників під час візитів хворого в клініку проводили кожні півроку в амбулаторних умовах. Хворих викликали у

клініку кожні 6 міс для контролю клінічних та гемодинамічних показників (тест із 6-хвилинною ходьбою, визначення сатурації капілярної крові киснем у стані спокою та після фізичного навантаження, ЕКГ, доплерехокардіографія) та корекції лікування.

Відповідно до мети дослідження, крім загальноклінічного і рутинного лабораторного обстеження та ЕКГ в 12 стандартних відведеннях, здійснювали оцінку виразності задишки за шкалою Borg [2], проводили пульсоксиметрію для визначення насичення капілярної крові киснем транскутанним методом, оцінку толерантності до фізичного навантаження за даними проби з 6-хвилинною ходьбою, проводили доплерехокардіографію з оцінкою систолічної функції правих та лівих відділів серця, визначали рівні ендотеліну-1 та активність фактора Віллебранда в плазмі венозної крові.

Допплерехокардіографію проводили на апараті ALOKA ProSound/SSD 5000 (Японія) за допомогою датчика частотою 2,5–4,0 МГц в положенні хворого лежачи на лівому боці та на спині за загальноприйнятими методиками [6]. Оцінювали такі показники морфофункціонального стану ПШ: передньозадній розмір у парастернальному доступі (мм), поперечний розмір в апікальному доступі (мм). Визначали СТЛА (мм рт. ст.) за величиною трансструкуспіального градієнта (р) за наявності трикуспіальної регургітації.

Розміри порожнини та систолічну функцію лівого шлуночка (ЛШ) вимірювали з використанням стандартних ехокардіографічних позицій. Для оцінки систолічної функції ЛШ у лівій апікальній позиції визначали його кінцеводіастолічний та хвилинний об'єми, приведені до одиниці площі поверхні тіла, — кінцеводіастолічний індекс (КДІ) та СІ, згідно з рекомендаціями Американського товариства ехокардіографії та Європейської асоціації ехокардіографії за модифікованою методикою Сімсона [12].

Зразки венозної крові брали у попередньо охолоджені пробірки в період між 8:00 та 9:00, тобто не раніше ніж через 12 год після останнього прийому їжі та до прийому медикаментозних препаратів, і

Т а б л и ц я 1

Клініко-демографічна характеристика хворих із ЛАГ на початку спостереження

Показник	Ідіопатична ЛАГ (n = 31)	СЕ (n = 30)	Разом (n = 61)
Вік ($M \pm m$), роки	$28,7 \pm 3,3$	$35,3 \pm 3,9$	$32,3 \pm 3,8$
Жіноча стать	24 (77,4 %)	20 (66,7 %)	44 (72,1 %)
Давність симптомів ($M \pm m$), роки	$3,1 \pm 1,9$	$9,0 \pm 1,8^*$	$6,8 \pm 3,0$
ФК (ВООЗ)			
II	5 (16,1 %)	2 (6,7 %)	7 (11,5 %)
III	26 (83,9 %)	28 (93,3 %)	54 (88,5 %)

*Різниця щодо хворих з ідіопатичною ЛАГ статистично значуща ($p < 0,05$).

одразу центрифугували для відокремлення плазми від еритроцитарної маси. Відібрану надосадову рідину заморожували та зберігали при температурі -25°C не більше 24 тиж. Рівень ендотеліну-1 у плазмі крові визначали за допомогою імуноферментного методу. Використовували тест-системи виробництва Biomedica Medizin produkte GmbH & CoKG (Австрія), згідно з інструкцією до набору реагентів.

Рівень активності фактора Віллебранда у плазмі крові визначали за допомогою імуноферментного методу. Використовували тест-системи виробництва American Diagnostic Inc (США), згідно з інструкцією до набору реагентів. Вимірювання проводили за допомогою гамма-лічильника установки для радіохімічних досліджень «Гамма-800», згідно з експлуатаційною документацією.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програмного забезпечення SPSS 15.0.1 (SPSS Inc. 2007, США) та Excel 2003 (Microsoft, США) за методами варіаційної статистики, які передбачали обробку за Колмогоровим – Смирновим (для непов'язаних сукупностей) та Вілкоксоном (для пов'язаних). Для оцінки ступеня взаємозв'язку між парами незалежних ознак використовували коефіцієнт вибіркової кореляції Пірсона (r). Різницю вважали вірогідною за $p < 0,05$. Для математичного підтвердження різниці між групами застосовано покроковий дискримінантний аналіз, що дає змогу виділити найважливіші фактори, які відрізняють групи між собою, та в подальшому на підставі отриманих змінних сформувані рівняння лінійних дискримінантних функцій і ймовірність переходу кожного окремого хворого в групу з доброю або поганою відповіддю.

Результати та обговорення

Наприкінці тривалого спостереження зв'язок було встановлено з 45 пацієнтами з ЛАГ – 22 хворими з ідіопатичною ЛАГ та 23 хворими із СЕ,

оскільки 16 (26,3%) із 61 хворого з ЛАГ померли (раптово, зі слів родичів) у середньому через 14,1 міс після початку дослідження. Залежно від наслідків терапії силденафілом хворих із ЛАГ ретроспективно було розподілено на дві групи: з доброю відповіддю (вижили після тривалого, в середньому 21 міс, лікування силденафілом) та з поганою відповіддю (померлі), середній вік яких становив $(31,9 \pm 3,6)$ та $(34,2 \pm 2,9)$ року відповідно. Надалі порівнювали в обох групах особливості клінічної картини, морфофункціональний стан серця, динаміку толерантності до фізичного навантаження та біохімічних маркерів дисфункції ендотелію.

Хворі з ЛАГ з доброю та поганою відповіддю на лікування на початку дослідження не відрізнялися за співвідношенням статей та ФК (всі $p > 0,05$; табл. 2). Давність симптомів (задишки) у пацієнтів з доброю відповіддю була меншою, ніж у хворих з поганою відповіддю, у 2,1 разу ($p < 0,05$). Серед пацієнтів з доброю відповіддю було 22 (48,9%) хворих з ідіопатичною ЛАГ та 23 (51,1%) з СЕ, серед хворих з поганою відповіддю – 9 (56,3%) та 7 (47,7%) відповідно (усі $p > 0,05$).

На початку дослідження хворі з ЛАГ дещо відрізнялися за основними клінічними показниками (табл. 3). Так, у пацієнтів з доброю відповіддю частіше спостерігали запаморочення, за груднинний біль, нестійкі периферичні набряки (всі $p < 0,05$). У хворих з поганою відповіддю вірогідно частіше виявляли синкопальні стани ($p < 0,05$). Під впливом 6 міс терапії силденафілом вірогідне симптоматичне поліпшення помічено у хворих обох груп, унаслідок чого у хворих з ЛАГ (з доброю та поганою відповіддю) не виявлено вірогідної різниці щодо основних клінічних даних (усі $p > 0,05$). Під впливом лікування силденафілом у пацієнтів з доброю та поганою відповіддю ЧСС та САТ вірогідно не змінилися (усі $p > 0,05$). У табл. 3 наведено результати перерозподілу хворих за ФК (ВООЗ) під впливом 6 міс терапії силденафілом. На час

Т а б л и ц я 2

Клініко-демографічна характеристика хворих із ЛАГ з доброю та поганою відповіддю на прийом силденафілу на початку спостереження

Показник	Добра відповідь (n = 45)	Погана відповідь (n = 16)
Ідіопатична ЛАГ	22 (48,9%)	9 (56,3%)
СЕ	23 (51,1%)	7 (47,7%)
Вік ($M \pm m$), роки	$31,6 \pm 3,4$	$34,2 \pm 2,9$
Жіноча стать	32 (71,1%)	12 (75,0%)
Давність симптомів ($M \pm m$), роки	$4,1 \pm 1,0$	$8,6 \pm 1,8^*$
ФК (ВООЗ)		
II	6 (13,3%)	1 (6,23%)
III	39 (86,7%)	15 (93,7%)

*Різниця щодо групи пацієнтів з доброю відповіддю статистично значуща ($p < 0,05$).

введення в дослідження пацієнти з доброю та поганою відповіддю не відрізнялися за ФК (усі $p > 0,05$). Однак через 6 міс терапії пацієнтів з доброю відповіддю із II ФК (ВООЗ) було вірогідно більше, ніж з поганою: 33, або 73,3% та 9, або 56,3% відповідно ($p < 0,05$).

Таким чином, згідно з нашими даними, у хворих із ЛАГ з поганою відповіддю на час введення в дослідження були більша давність симптомів захворювання, вища частота синкопальних станів. Лікування силденафілом у дозі 50 мг/добу супроводжувалося менш виразним підвищенням толерантності до фізичного навантаження, за даними перерозподілу за ФК (ВООЗ), ніж у хворих із ЛАГ з доброю відповіддю.

Хворі з ЛАГ — з доброю та поганою відповіддю — на початку дослідження не відрізнялися за результатами 6-хвилинної ходьби ($p > 0,05$; табл. 3). Через 6 міс терапії силденафілом дистанція, яку проходили пацієнти з доброю відповіддю, збільшилася на 30,0% ($p < 0,01$), а у хворих з поганою відповіддю — на 23,1% ($p < 0,05$). Врешті-решт, через 6 міс спостереження у хворих з ЛАГ — з доброю та поганою відповіддю — дистанція 6-хвилинної ходьби була однаковою.

Слід зазначити, що збільшення дистанції у тесті з 6-хвилинною ходьбою — це первинна кінцева точка багатьох рандомізованих досліджень ефективності лікування хворих із ЛАГ [18, 22]. Результати нашого дослідження засвідчили, що у

разі лікування силденафілом через 6 міс спостереження дистанція 6-хвилинної ходьби однаково виразно зростає у пацієнтів як із доброю відповіддю, так і з поганою, й не може бути єдиною прогностичною ознакою позитивної відповіді на лікування силденафілом хворих із ЛАГ.

Проаналізовано зміни СТЛА та окремих показників морфофункціонального стану шлуночків серця під впливом терапії силденафілом у дозі 50 мг/добу протягом 6 міс у групах хворих із ЛАГ — з доброю та поганою відповіддю.

Хворі з ЛАГ з доброю та поганою відповіддю на початку дослідження за величиною СТЛА, розмірами ПШ у парастернальному та верхівковому доступах вірогідно не відрізнялися, хворі обох груп також були порівнювані за величиною КДІ ЛШ та СІ (усі $p > 0,05$; табл. 4). Через 6 міс терапії силденафілом у групі пацієнтів з доброю відповіддю спостерігали зниження СТЛА на 19,2%, а у групі хворих з поганою відповіддю — на 22,6% (усі $p < 0,01$). Таким чином, через 6 міс лікування хворі обох груп не відрізнялися між собою за величиною СТЛА. Однак у групі пацієнтів з доброю відповіддю було вірогідно ($p < 0,05$) виразніше зменшення розміру ПШ у парастернальному доступі: на 17,1% порівняно з 11,4% у групі з поганою відповіддю (див. табл. 4). У хворих обох груп через 6 міс терапії не відбулося вірогідного підвищення КДІ ЛШ, однак підвищився СІ — на 25,0% у пацієнтів з доброю відповіддю та на 20,0% — з поганою.

Т а б л и ц я 3

Динаміка основних клінічних виявів та дистанції 6-хвилинної ходьби у хворих з ЛАГ з доброю та поганою відповіддю через 6 міс терапії силденафілом

Показник	Добра відповідь (n = 45)		Погана відповідь (n = 16)	
	На початок спостереження	Через 6 міс терапії	На початок спостереження	Через 6 міс терапії
Задихка	45 (100,0%)	45 (100,0%)	17 (100,0%)	17 (100,0%)
Запаморочення	40 (88,9%)	17 (37,8%) [#]	8 (50,0%)*	7 (43,8%)
Синкопальні стани	3 (6,7%)	0	9 (56,3%)*	1 (6,25%) [#]
Загруднинний біль	29 (64,4%)	8 (17,8%) [#]	6 (37,5%)*	4 (25,0%)
Кровохаркання	7 (15,6%)	6 (13,3%)	1 (6,3%)	2 (12,5%)
ЧСС (M ± m) за 1 хв	80,5 ± 3,0	77,9 ± 3,1	83,4 ± 4,3	78,5 ± 3,2
САТ (M ± m), мм рт. ст.	89,4 ± 2,9	90,3 ± 4,0	86,8 ± 3,5	89,7 ± 4,1
Периферичні набряки				
Нестійкі	41 (91,1%)	34 (75,6%)	9 (56,3%)*	12 (75,0%)
Стійкі	1 (2,2%)	0	0	0
ФК (ВООЗ)				
II	4 (8,9%)	33 (73,3%) ^{##}	3 (18,8%)	9 (56,3%) ^{##}
III	41 (91,1%)	12 (26,7%) ^{##}	13 (81,2%)	7 (43,7%) ^{##}
Середня дистанція 6-хвилинної ходьби (M ± m), м	357,1 ± 25,7	464,4 ± 26,5 ^{##}	347,4 ± 26,7	427 ± 20,5 [#]

Різниця щодо групи пацієнтів з доброю відповіддю статистично значуща: * $p < 0,05$.

Різниця щодо показників на початок спостереження статистично значуща: [#] $p < 0,05$; ^{##} $p < 0,01$.

Т а б л и ц я 4

Динаміка СТЛА та окремих показників морфофункціонального стану ПШ і ЛШ у хворих з ЛАГ з доброю та поганою відповіддю через 6 міс терапії силденафілом

Показник	Добра відповідь (n = 45)		Погана відповідь (n = 16)	
	На початок спостереження	Через 6 міс терапії	На початок спостереження	Через 6 міс терапії
СТЛА, мм рт.ст.	104,8 ± 4,7	84,2 ± 6,0 ^{**}	107,2 ± 4,9	82,8 ± 6,3 ^{**}
Кінцеводіастолічний розмір ПШ, мм				
У парастернальному доступі	36,3 ± 1,4	30,1 ± 0,5 ^{**}	36,7 ± 1,7	32,5 ± 0,9 ^{**}
У верхівковому доступі	41,1 ± 0,9	35,4 ± 0,9 ^{**}	41,2 ± 1,0	36,7 ± 1,0 ^{**}
КДІ ЛШ, мл/м ²	58,6 ± 2,4	62,8 ± 1,5	57,9 ± 2,2	61,2 ± 2,0
СІ, л/(хв·м ²)	2,4 ± 0,2	3,0 ± 0,1 [#]	2,5 ± 0,2	3,0 ± 0,2 [#]

Різниця щодо групи пацієнтів з доброю відповіддю статистично значуща: * p < 0,05.

Різниця щодо показників на початок спостереження статистично значуща: # p < 0,05; ** p < 0,01.

Для визначення стану ендотеліальної функції за даними рівнів ендотеліну-1 та активності фактора Віллебранда у хворих з ЛАГ — з доброю та поганою відповіддю — і можливостей її корекції через 6 міс лікування силденафілом проаналізовано вміст указаних біохімічних маркерів у плазмі венозної крові 19 хворих з групи пацієнтів з доброю відповіддю та 13 — з поганою (табл. 5).

Таким чином, уже на початку спостереження хворі з ЛАГ з доброю та поганою відповіддю вірогідно не відрізнялися між собою за рівнем активності фактора Віллебранда (p > 0,05). Через 6 міс лікування силденафілом рівень активності фактора Віллебранда однаково виразно (p > 0,05) знизився в обох групах — на 29,8% у пацієнтів з доброю відповіддю та на 28,7% — з поганою, але, як і на початку дослідження, вірогідно не відрізнявся в обох групах.

Однак у пацієнтів з доброю відповіддю на початку дослідження був вірогідно (p < 0,05) нижчим рівень ендотеліну-1 в плазмі крові — на 12,9% порівняно з хворими з поганою відповіддю (див. табл. 5). У пацієнтів з доброю відповіддю через 6 міс терапії силденафілом спостерігали виразніше (p < 0,05) зниження рівня ендотеліну-1, тобто на 39,6% — з

(1,82 ± 0,04) до (1,10 ± 0,13) фмоль/мл (p < 0,01). У хворих з поганою відповіддю через 6 міс лікування рівень ендотеліну-1 також знизився на 29,2% — з (2,09 ± 0,12) до (1,48 ± 0,11) фмоль/мл (p < 0,01). Унаслідок цього наприкінці 6-місячного спостереження у пацієнтів з доброю відповіддю рівень ендотеліну-1 став вірогідно нижчим за такий у хворих з поганою відповіддю (p < 0,05).

Таким чином, у пацієнтів з поганою відповіддю на час введення в дослідження давність симптомів захворювання була більшою, а частота синкопальних станів — вища. За відсутності вірогідної різниці між групами пацієнтів з доброю та поганою відповіддю щодо рівня СТЛА, розмірів ПШ, КДІ ЛШ та СІ, активності фактора Віллебранда у плазмі крові на початку дослідження та через 6 міс лікування силденафілом, у хворих із ЛАГ з поганою відповіддю спостерігали вірогідно вищий рівень ендотеліну-1 в плазмі крові як на початку дослідження, так і через 6 міс терапії. Тому виявлення у хворих із ЛАГ високого початкового рівня ендотеліну-1 в плазмі крові може бути прогностичним чинником поганої відповіді на терапію силденафілом. Ймовірно, таких хворих із ЛАГ слід лікувати препаратами інших груп або за допомогою комбі-

Т а б л и ц я 5

Динаміка рівня ендотеліну-1 та активності фактора Віллебранда у хворих з ЛАГ з доброю та поганою відповіддю на тлі 6 міс терапії силденафілом

Показник	Добра відповідь (n = 19)		Погана відповідь (n = 13)	
	На початок спостереження	Через 6 міс терапії	На початок спостереження	Через 6 міс терапії
Ендотелін-1, фмоль/мл	1,82 ± 0,04	1,10 ± 0,13 ^{**}	2,09 ± 0,12*	1,48 ± 0,11 ^{***}
Активність фактора Віллебранда, МО/мл	2,01 ± 0,24	1,41 ± 0,12 ^{**}	2,05 ± 0,28	1,46 ± 0,11 [#]

Різниця щодо групи пацієнтів з доброю відповіддю статистично значуща: * p < 0,05.

Різниця щодо показників на початок спостереження статистично значуща: # p < 0,05; ** p < 0,01.

нованої терапії. З точки зору практичної кардіології, такий прогностичний чинник досить актуальний. Він свідчить про потребу в ретельнішому обстеженні хворих з ЛАГ та визначенні у них рівня ендотеліну-1 в плазмі венозної крові.

Прогностичну цінність вказаного чинника підтверджено також за допомогою покрокового дискримінантного аналізу, під час проведення якого проаналізовано 24 чинники: вік, стать, давність симптомів захворювання, кровохаркання, синкопальні стани в анамнезі, рівень задишки за шкалою Borg на початку дослідження та її абсолютне й відносне зниження через 6 міс терапії, ФК (ВООЗ) та його динаміку протягом 6 міс спостереження, дистанцію 6-хвилинної ходьби на початку дослідження та її відносне збільшення через 6 міс лікування, СТЛА на початку дослідження та його відносне зниження через 6 міс терапії, кінцеводіастолічний розмір ПШ у парастернальному доступі на початку та його відносне зменшення через 6 міс терапії, поздовжній розмір правого передсердя на початку та його відносне зменшення через 6 міс терапії, початкові рівні ендотеліну-1 та активності фактора Віллебранда у плазмі крові й відносне та абсолютне зниження їх через 6 міс лікування.

Серед них виявлено 5 таких, що асоціюються з поганою відповіддю хворих із ЛАГ на терапію силденафілом, а саме:

- початковий рівень ендотеліну-1 в плазмі крові $\geq 2,0$ фмоль/мл (x_1);
- абсолютна величина зниження рівня ендотеліну-1 в плазмі крові через 6 міс лікування силденафілом $\leq 0,5$ фмоль/мл (x_2);
- давність симптомів захворювання ≥ 8 років (x_3);
- синкопальні стани в анамнезі (x_4);
- відносне збільшення дистанції 6-хвилинної ходьби через 6 міс лікування $\leq 10\%$ (x_5).

Ми першими розробили лінійні дискримінантні функції, побудовані на підставі вказаних чинників:

$$Y_1 = -4,73917 + 5,54821 \cdot x_1 + 3,15810 \cdot x_2 + 6,7135 \cdot x_3 + 4,63954 \cdot x_4 + 5,11707 \cdot x_5;$$

$$Y_2 = -0,22306 + 0,80601 \cdot x_1 + 1,14207 \cdot x_2 + 0,91234 \cdot x_3 + 0,75671 \cdot x_4 + 0,72280 \cdot x_5;$$

де $-4,73917$ та $-0,223096$ — незалежні константи, $x_1 \dots x_5$ — відповідні фактори, індивідуальні для кожного хворого.

Встановлено, що коли $Y_1 > Y_2$, ймовірність переходу хворого з ЛАГ до групи з поганою відповіддю на терапію силденафілом у дозі 50 мг/добу з імовірним летальним наслідком становить 86,7%. Якщо $Y_1 < Y_2$, ймовірність виживання пацієнтів з доброю відповіддю на терапію силденафілом, дорівнює 84,9%.

Чутливість виявлення початково підвищеного рівня ендотеліну-1 в плазмі крові хворих із ЛАГ як прогностичного критерію відповіді на терапію силденафілом також підтверджується математично. За умови, якщо $x_2 - x_5$ мають значення 0 (або невідоме), за наявності $x_1 = 1$ (початковий рівень ендотеліну-1 в плазмі крові $\geq 2,0$ фмоль/мл), $Y_1 > Y_2$. Таким чином, ізольоване підвищення рівня ендотеліну-1 до $\geq 2,0$ фмоль/мл до початку лікування силденафілом свідчить про ризик переходу хворого в групу з поганою відповіддю на терапію силденафілом з летальним наслідком, що сягає 86,7%. Ймовірно, за високого початкового ризику поганої відповіді на терапію малими дозами силденафілу таких хворих із ЛАГ повинні лікувати препаратами інших груп або за допомогою комбінованої терапії (блокатори кальцієвих каналів та силденафіл, простагландини та силденафіл тощо).

Встановлений факт підтверджує зв'язок виразності дисфункції ендотелію з прогнозуванням відповіді на терапію хворих із ЛАГ силденафілом, що відкриває перспективи стосовно впровадження в клінічну практику визначення рівня ендотеліну-1 в плазмі для визначення доцільності терапії силденафілом хворих із ЛАГ, принаймні відносно малими дозами. Однак не можна не враховувати роль випадковості у виборі незалежних чинників для дискримінантного аналізу. Тому наведені результати слід розглядати як попередні, такі, що потребують поглиблених проспективних багаточетрових досліджень.

Висновки

До незалежних предикторів поганої відповіді хворих із легеневою артеріальною гіпертензією на тривалу терапію силденафілом належать: початковий рівень ендотеліну-1 в плазмі крові $\geq 2,0$ фмоль/мл, його зменшення $\leq 0,5$ фмоль/мл через 6 міс лікування, давність симптомів захворювання ≥ 8 років, синкопальні стани в анамнезі, відносне збільшення дистанції 6-хвилинної ходьби через 6 міс лікування $\leq 10\%$. Використання цих змінних у рівняннях лінійних дискримінантних функцій дає змогу прогнозувати ймовірний летальний наслідок із точністю до 86,7%.

Найбільш значущим незалежним предиктором поганої відповіді хворих із легеневою артеріальною гіпертензією на тривалу терапію силденафілом у дозі 50 мг/добу є початково підвищений рівень ендотеліну-1 у плазмі крові $\geq 2,0$ фмоль/мл, який свідчить про ризик переходу хворого у групу з поганою відповіддю на терапію силденафілом із летальним наслідком 86,7%.

Література

1. Яковлева О. А., Клекот А. А. Современные аспекты фармакотерапии легочной гипертензии: роль ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа // Рациональная фармакотерапия. — 2010. — № 3. — С. 29–31.
2. Borg G. Psychophysical bases of perceived exertion // Med. Sci. Sports Exercise. — 1982. — Vol. 14. — P. 377–381.
3. Briere G., Blot-Souletie N., Degano B. et al. New echocardiographic prognostic factors for mortality in pulmonary arterial hypertension // Eur. J. Echocardiogr. — 2010. — Vol. 11. — P. 516–522.
4. Corbin J. D., Francis S. H. Pharmacology of phosphodiesterase-5 inhibitors // Int. J. Clin. Pract. — 2002. — Vol. 56. — P. 453–459.
5. Farber H. W. Validation of the six-minute walk in patients with pulmonary arterial hypertension: trying to fit a square peg into a round hole? // Circulation. — 2012. — Vol. 112. — P. 225–227.
6. Fegenbaum H. Echocardiography // Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine: 5th ed / Ed. by E. Braunwald. — Philadelphia: Saunders, 1997. — P. 53–108.
7. Galie N., Hoeper M. M., Humbert M. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT) // Eur. Heart J. — 2009. — Vol. 30. — P. 2493–2537.
8. Galie N., Manes A., Palazzini M. et al. Management of pulmonary arterial hypertension associated with congenital systemic-to-pulmonary shunts and Eisenmenger's syndrome // Drugs. — 2008. — Vol. 68. — P. 1049–1066.
9. Garg N., Sharma M. K., Sinha N. Role of oral sildenafil in severe pulmonary arterial hypertension: clinical efficacy and dose response relationship // Int. J. Cardiol. — 2007. — Vol. 120. — P. 306–313.
10. Ghofrani H. A., Rose F., Schermuly R. T. et al. Oral sildenafil as long-term adjunct therapy to inhaled iloprost in severe pulmonary arterial hypertension // J. Am. Coll. Cardiol. — 2003. — Vol. 42. — P. 158–164.
11. Humbert M., Sitbon O., Chaouat A. et al. Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era // Circulation. — 2010. — Vol. 122. — P. 156–163.
12. Lang R. M., Bierig M., Devereux R. B. et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology // J. Am. Soc. Echocardiogr. — 2005. — Vol. 18, N 12. — P. 1440–1463.
13. Mauritz G. J., Rizopoulos D., Groepenhoff H. et al. Usefulness of serial N-terminal pro-B-type natriuretic peptide measurements for determining prognosis in patients with pulmonary arterial hypertension // Am. J. Cardiol. — 2011. — Vol. 108. — P. 1645–1650.
14. McLaughlin V. V., Archer S. L., Badesch D. B. et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association: developed in collaboration with the American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Inc., and the Pulmonary Hypertension Association // Circulation. — 2009. — Vol. 119. — P. 2250–2294.
15. McLaughlin V. V., Shillington A., Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy // Circulation. — 2002. — Vol. 106. — P. 1477–1482.
16. Moncada I., Jara J., Subira D. et al. Efficacy of sildenafil citrate at 12 hours after dosing: re-exploring the therapeutic window // Eur. Urol. — 2004. — Vol. 46. — P. 357–360.
17. Muirhead G. J., Rance D. J., Walker D. K. et al. Comparative human pharmacokinetics and metabolism of single-dose oral and intravenous sildenafil // Br. J. Clin. Pharmacol. — 2002. — Vol. 53. — P. 13–20.
18. Provencher S., Sitbon O., Humbert M. et al. Long-term outcome with first-line bosentan therapy in idiopathic pulmonary arterial hypertension // Eur. Heart J. — 2006. — Vol. 27. — P. 589–595.
19. Thenappan T., Shah S. J., Rich S. et al. USA-based registry for pulmonary arterial hypertension: 1982–2006 // Eur. Respir. J. — 2007. — Vol. 30. — P. 1103–1110.
20. Vida V. L., Gaitan G., Quezada E. et al. Low-dose oral sildenafil for patients with pulmonary hypertension: a cost-effective solution in countries with limited resources // Cardiol. Young. — 2007. — Vol. 17. — P. 72–77.
21. Wilkins M. R. Developing treatments for pulmonary arterial hypertension // Pulm. Circ. — 2013. — Vol. 3. — P. 156–159.
22. Zhang Z. — N., Jiang X., Zhang R. et al. Oral sildenafil treatment for Eisenmenger syndrome: a prospective, open-label, multicentre study // Heart. — 2011. — Vol. 97. — P. 1876–1881.

Прогнозирование эффективности длительного лечения больных с легочной артериальной гипертензией низкими дозами ингибитора фосфодиэстеразы-5 силденафила

Е. Н. Амосова¹, Л. Ф. Коноплева¹, И. В. Кричинская¹, В. В. Дяченко², С. С. Таранухин²

¹Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев

²Главный военно-медицинский клинический центр «Главный военный клинический госпиталь», Киев

Цель работы — определить независимые предикторы плохого ответа (летального исхода) на длительную терапию низкими дозами ингибитора фосфодиэстеразы-5 силденафила у больных с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ).

Материалы и методы. Обследован 61 больной с ЛАГ II–III ФК (ВОЗ) — с идиопатической ЛАГ (31 больной в возрасте 28,7 года ± 3,3 года, из них 24 женщины, или 77,4 %) и врожденными пороками сердца в фазу синдрома Эйзенменгера (30 больных в возрасте в среднем 35,3 года ± 3,9 года, из них 20 женщин, или 66,7 %). Обследование включало пробу с 6-минутной ходьбой, доплерэхокардиографию с оценкой систолической функции правых и левых отделов сердца и систолической функции левых отделов сердца, определение уровня эндотелина-1 и активности фактора Виллебранда в плазме венозной крови иммуноферментным методом до и после 6 мес терапии силденафилом в дозе 50 мг/сут.

Результаты и обсуждение. В конце длительного наблюдения связь установлена с 45 пациентами с ЛАГ — 22 больными с идиопатической ЛАГ и 23 с синдромом Эйзенменгера. 16 (26,3 %) из 61 больного с ЛАГ умерли в среднем через 14,1 мес после начала исследования. В зависимости от результатов терапии силденафилом больные с ЛАГ ретроспективно разделены на две группы: с хорошим ответом на терапию (выжившие после длительного, в течение 21 мес, лечения силденафилом) и с плохим ответом (умершие). Проведен пошаговый дискриминантный анализ, с помощью которого из 24 исследуемых факторов (возраст, пол, данные анамнеза, уровень одышки по шкале Borg, дистанция 6-минутной ходьбы, показатели морфофункционального состояния сердца, уровень биохимических маркеров функции эндотелия) выявлено 5,

которые ассоциируются с плохим ответом больных с ЛАГ на терапию силденафилом — начальный уровень эндотелина-1 в плазме крови $\geq 2,0$ фмоль/мл (x_1), абсолютная величина снижения уровня эндотелина-1 в плазме крови через 6 мес терапии силденафилом $\leq 0,5$ фмоль/мл (x_2), давность симптомов заболевания ≥ 8 лет (x_3), синкопальные состояния в анамнезе (x_4), относительное увеличение дистанции 6-минутной ходьбы после 6 мес лечения $\leq 10\%$ (x_5). Разработаны уравнения линейных дискриминантных функций, построенные на основании указанных факторов:

$$Y_1 = -4,73917 + 5,54821 \cdot x_1 + 3,15810 \cdot x_2 + 6,7135 \cdot x_3 + 4,63954 \cdot x_4 + 5,11707 \cdot x_5;$$

$$Y_2 = -0,22306 + 0,80601 \cdot x_1 + 1,14207 \cdot x_2 + 0,91234 \cdot x_3 + 0,75671 \cdot x_4 + 0,72280 \cdot x_5.$$

Установлено, что в случае $Y_1 > Y_2$ вероятность перехода больного с ЛАГ в группу с плохим ответом на терапию силденафилом в дозе 50 мг/сут с вероятным летальным исходом составляет 86,7%. Если $Y_1 < Y_2$, вероятность выживания пациентов с хорошим ответом на терапию силденафилом составляет 84,9%.

Выводы. К независимым предикторам плохого ответа больных с ЛАГ на длительную терапию силденафилом относятся: начальный уровень эндотелина-1 в плазме крови $\geq 2,0$ фмоль/мл, его снижение $\leq 0,5$ фмоль/мл через 6 мес терапии, давность симптомов заболевания ≥ 8 лет, синкопальные состояния в анамнезе, относительное увеличение дистанции 6-минутной ходьбы через 6 мес лечения $\leq 10\%$. Использование этих переменных в уравнениях линейных дискриминантных функций позволяет прогнозировать вероятный летальный исход с точностью до 86,7%. Наиболее значимым независимым предиктором плохого ответа больных с ЛАГ на длительную терапию силденафилом в дозе 50 мг/сут является изначально повышенный уровень эндотелина-1 в плазме крови $\geq 2,0$ фмоль/мл, который свидетельствует о высоком (86,7%) риске перехода больного с ЛАГ в группу с плохим ответом на терапию силденафилом с летальным исходом.

Ключевые слова: легочная артериальная гипертензия, силденафил, эндотелин-1.

Predicting the effectiveness of long-term treatment of patients with pulmonary arterial hypertension with low doses of phosphodiesterase-5 inhibitor sildenafil

K. M. Amosova, L. F. Konopliova, I. V. Krychynska, V. V. Diachenko, S. S. Taranuhin

¹ O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

² Main Military Medical Clinical Centre Main Military Clinical Hospital, Kyiv

The aim — to identify the independent predictors of patients' nonresponse (fatal outcome) to long-term therapy with low doses of phosphodiesterase-5 inhibitor sildenafil in patients with pulmonary artery hypertension (PAH).

Materials and methods. 61 patients were studied with PAH of II–III FC (WHO), including those with idiopathic PAH (31 patients aged 28.7 ± 3.3 years, 24 (77.4%) of them women) and congenital heart defect in the phase of Eisenmenger syndrome (30 patients of mean age of 35.3 ± 3.9 years, 20 (66.7%) of them women). The survey included a sample of 6-minute walk test, Doppler echocardiography assessment of systolic function of the right and left heart and systolic function of the left heart, determination of levels of endothelin-1 and von Willebrand factor activity in the plasma of venous blood by ELISA before and after 6 months of treatment with sildenafil 50 mg/day.

Results and discussion. At the end of a long observation, the connection was established with 45 PAH patients — 22 patients with idiopathic PAH and 23 — with Eisenmenger syndrome. 16 (26.3%) out of 61 patients with PAH died on average in 14.1 months after the study began. Depending on the outcome of therapy with sildenafil, PAH patients were retrospectively divided into two groups: those with a good response to therapy (long-term survivors within 21 months of treatment with sildenafil) and poor response (dead). A stepwise discriminant analysis was performed which investigated 24 factors (age, sex, personal history, level of dyspnea on Borg scale, a 6-minute walk distance, cardiac morphology and function indicators, level of biochemical markers of endothelial function) and identified five among them that are associated with poor response of PAH patients to therapy with sildenafil — the beginner level of endothelin-1 in blood plasma > 2.0 fmol/ml (x_1), the absolute value of endothelin-1 reduction in plasma after 6 months of treatment with sildenafil < 0.5 fmol/ml (x_2), the duration of symptoms of the disease > 8 years (x_3), syncope history (x_4), the relative increase in distance of a 6-minute walk after 6 months of treatment $< 10\%$ (x_5). Equations of linear discriminant functions based on these factors were developed:

$$Y_1 = -4.73917 + 5.54821 \cdot x_1 + 3.15810 \cdot x_2 + 6.7135 \cdot x_3 + 4.63954 \cdot x_4 + 5.11707 \cdot x_5;$$

$$Y_2 = -0.22306 + 0.80601 \cdot x_1 + 1.14207 \cdot x_2 + 0.91234 \cdot x_3 + 0.75671 \cdot x_4 + 0.72280 \cdot x_5.$$

It has been found that in case of $Y_1 > Y_2$ the probability of transition of PAH patients into the group of non-responders to therapy with sildenafil at a dose of 50 mg/day with a likely fatal outcome is 86.7%. If $Y_1 < Y_2$, the probability of survival of patients with a good response (survivors after a long, within 21 months, treatment with sildenafil) and a poor response (dead) to sildenafil therapy is 84.9%.

Conclusions. The independent predictors of poor response of PAH patients to long-term therapy with sildenafil include: beginner level of endothelin-1 in blood plasma > 2.0 fmol/ml, its reduction to < 0.5 fmol/ml after 6 months of therapy, the duration of symptoms > 8 years, a history of syncope, a relative increase in distance of a 6 — minute walk distance after 6 months of therapy $< 10\%$. Using these variables in the equations of linear discriminant functions allows predicting the probable death outcome with accuracy of almost 86.7%. The most significant independent predictor of poor response of PAH patients to long-term therapy with sildenafil at a dose of 50 mg/day is initially elevated plasma levels of endothelin-1 > 2.0 fmol/ml, which indicates a high (86.7%) risk of transition of PAH patients into group with poor response to sildenafil therapy with fatal outcome.

Key words: pulmonary arterial hypertension, sildenafil, endothelin-1.