

А.А. Шмальц<sup>1,2</sup>, С.В. Горбачевский<sup>1,2</sup>

## ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА СПЕЦИФИЧЕСКИХ ЛЕГОЧНЫХ ВАЗОДИЛАТАТОРОВ У ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» МЗ РФ, <sup>2</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, Москва, РФ



На основе опубликованных клинических исследований анализируется доказательная база легочных вазодилататоров для каждой из 4 групп легочной артериальной гипертензии при врожденных пороках сердца у детей (синдрома Эйзенменгера, при преимущественно системно-легочном сбросе крови, при малых/сопутствующих дефектах и при корригированных пороках), а также отдельно для детей с унивентрикулярной гемодинамикой. Рассматриваются антагонисты кальция и зарегистрированные в Российской Федерации специфические легочные вазодилататоры – амбризентан, бозентан, ингаляционный илопрост, мацитентан, риоцигуат и силденафил.

**Ключевые слова:** легочная артериальная гипертензия, врожденные пороки сердца, специфические легочные вазодилататоры, ЛАГ-специфическая терапия, дети.

**Цит.:** А.А. Шмальц, С.В. Горбачевский. Доказательная база специфических легочных вазодилататоров у детей с врожденными пороками сердца. *Педиатрия*. 2017; 96 (6): 126–139.

А.А. Shmalts<sup>1,2</sup>, S.V. Gorbachevsky<sup>1,2</sup>

## EVIDENCE BASE FOR SPECIFIC PULMONARY VASODILATORS IN CHILDREN WITH CONGENITAL HEART DEFECTS

<sup>1</sup>A.N. Bakoulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery;  
<sup>2</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Based on the published clinical studies, the article analyses evidence base of pulmonary vasodilators for each of 4 groups of pulmonary arterial hypertension caused by congenital heart diseases in children (Eisenmenger syndrome, with predominantly systemic pulmonary blood discharge, with minor/accompanying defects and with corrected defects), and separately for children with univentricular hemodynamics. It reviews calcium antagonists and specific pulmonary vasodilators registered in the Russian Federation – ambrisental, bosentan, inhaled iloprost, macitentan, riociguat and sildenafil.

**Keywords:** pulmonary arterial hypertension, congenital heart diseases, specific pulmonary vasodilators, PAH specific therapy, children.

### Контактная информация:

Шмальц Антон Алексеевич – д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения хирургического лечения заболеваний сердца с прогрессирующей легочной гипертензией ФГБУ НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева МЗ РФ, доц. каф. сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ  
Адрес: Россия, 121552, г. Москва, Рублевское шоссе, 135  
Тел.: (495) 414-79-33, E-mail: shmaltzanton@inbox.ru  
Статья поступила 26.10.17, принята к печати 17.11.17.

### Contact Information:

Shmalts Anton Alekseevich – MD., leading researcher of Surgical Treatment of Heart Diseases with Progressive Pulmonary Hypertension Department, A.N. Bakoulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery; associate prof. of Cardiovascular Surgery  
Address: Russia, 121552, Moscow, Rublyovskoye shosse, 135  
Tel.: (495) 414-79-33, E-mail: shmaltzanton@inbox.ru  
Received on Oct. 26, 2017, submitted for publication on Nov. 17, 2017.

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) у детей с врожденными пороками сердца (ВПС) и бивентрикулярной гемодинамикой – состояние, при котором среднее давление в легочной артерии (ЛА), определенное методом катетеризации сердца, составляет  $\geq 25$  мм рт. ст., давление заклинивания ЛА  $< 15$  мм рт. ст., а индекс легочного сосудистого сопротивления (ЛСС)  $> 3$  ед. Вуда/м<sup>2</sup> [1–17]. ЛАГ при ВПС с бивентрикулярной гемодинамикой – наиболее распространенная форма вторичной ЛАГ у детей.

Несмотря на то, что общепринятого определения ЛАГ при унивентрикулярной гемодинамике в настоящее время нет, полувековой мировой опыт хирургического и медикаментозного лечения этой категории пациентов позволяет считать ЛАГ у детей с ВПС и унивентрикулярной гемодинамикой состоянием, при котором среднее давление в ЛА  $> 15$  мм рт. ст., индекс ЛСС  $> 3$  ед. Вуда/м<sup>2</sup>, а транспульмональный градиент давления  $> 6$  мм рт. ст. [6, 8, 12, 17–25]. Меньшие количественные пределы ЛАГ при ВПС с унивентрикулярной гемодинамикой обусловлены тем, что после операций «обхода» правых отделов сердца (двунаправленный кавопульмональный анастомоз и операция Фонтена) легочный кровоток осуществляется за счет прямого поступления крови из системных вен без участия желудочковой нагнетательной камеры, а низкое давление в ЛА является критически важным для такой гемодинамики.

Темпы развития ЛАГ при ВПС с лево-правым сбросом крови определяются анатомическим вариантом и размером дефекта. В зависимости от локализации сброса крови между камерами сердца с низким или с высоким давлением ВПС можно разделить на пре- и посттрикуспидальные дефекты, а также сложные пороки

с наличием посттрикуспидального сброса крови [2–5, 7, 9–12, 14]. В зависимости от наличия и тяжести легочно-сосудистой болезни на дефектах перегородок может быть артериовенозный, двунаправленный или веноартериальный (синдром Эйзенменгера) сброс крови (табл. 1).

Отдельную группу составляет «ЛАГ при малых/сопутствующих дефектах», характеризующаяся тяжелой легочно-сосудистой болезнью у больных с дефектами сердечных перегородок малого размера и несущественно увеличенным легочным кровотоком [3, 7, 9–14, 26, 27]. Патогенез и клиническое течение этой формы легочной гипертензии схожи с идиопатической ЛАГ.

ЛАГ также может сохраняться или прогрессировать и после хирургического устранения ВПС: при поздней хирургической коррекции, сохраняющихся резидуальных дефектах и необоснованных вмешательствах у больных с «ЛАГ при малых/сопутствующих дефектах». Агрессивные системно-легочные анатомозы (Ватерстоуна–Кули, центральный и др.), наложенные детям с исходно обедненным легочным кровотоком (тетрада Фалло и др.), при длительном функционировании также могут приводить к развитию легочно-сосудистой болезни. Патогенез и клиническое течение резидуальной ЛАГ после радикальной коррекции ВПС схожи с идиопатической ЛАГ [27, 28].

Принятая в Российской Федерации гемодинамическая классификация ЛАГ при ВПС приведена в табл. 2 [29].

Европейским педиатрическим сообществом по васкулярным заболеваниям легких [30, 31] и в Российских рекомендациях по легочной гипертензии у детей [1] приняты следующие критерии тяжести течения легочной гипертензии (табл. 3).

Таблица 1

**Клиническая классификация ЛАГ, ассоциированной с ВПС у детей (Экспертное заключение Европейского педиатрического сообщества по васкулярным заболеваниям легких под редакцией ISHLT и DGPК, 2016 [7], 5-й Всемирный симпозиум по легочной гипертензии, 2013 [10])**

1. Синдром Эйзенменгера Большие интра- и экстракардиальные дефекты с исходным системно-легочным сбросом крови, дальнейшим прогрессирующим повышением ЛСС и реверсией сброса в легочно-системный или двунаправленный; цианоз, вторичный эритроцитоз, обычно имеются полиорганные нарушения
2. ЛАГ, ассоциированная с преимущественно системно-легочным сбросом: • операбельная • неоперабельная Средние и большие дефекты; ЛСС незначительно или умеренно повышено; до сих пор преобладает системно-легочный сброс крови; цианоза в покое нет
3. ЛАГ при малых/сопутствующих дефектах Выраженное повышение ЛСС при наличии малых дефектов, которые сами по себе не могут привести к повышению ЛСС; клиническая картина очень схожа с идиопатической ЛАГ. Закрытие дефектов противопоказано
4. ЛАГ после коррекции ВПС ВПС корригирован, но ЛАГ сохраняется сразу после коррекции или рецидивирует спустя месяцы или годы после нее при отсутствии значимых послеоперационных нарушений гемодинамики

Гемодинамическая классификация ЛАГ при ВПС с дефектами перегородок сердца  
(В.И. Бураковский, В.А. Бухарин, Л.Р. Плотникова, 1975 [29])

Гемодинамическая группа ЛАГ	ЛАГ, % от системного АД	ЛСС/ПСС, %	Артериовенозный сброс крови, %
1А 1Б	Менее 30% Менее 30%	Норма Норма	Менее 30% Более 30%
2	30–70%	Норма или несколько повышено	В среднем 50–60%
3А 3Б	Более 70% Более 70%	Менее 60% Более 60%	Более 40% Менее 40%
4	100% и более	100% и более	Веноартериальный сброс

АД – артериальное давление, ПСС – периферическое сосудистое сопротивление.

Таблица 3

Стратификация риска у детей с легочной гипертензией (Российские рекомендации по легочной гипертензии у детей [1], Экспертное заключение Европейского педиатрического сообщества по васкулярным заболеваниям легких под редакцией ISHLT и DGPK, 2016 [30, 31])

Низкая степень риска	Факторы риска	Высокая степень риска
Нет	Клинические проявления правожелудочковой недостаточности	Да
Нет	Прогрессирование симптомов	Да
Нет	Обмороки	Да
I, II	ФК ЛГ по ВОЗ	III, IV
Минимальное повышение	BNP/NTproBNP	Существенное повышение
	Эхокардиография	Существенная дилатация/ дисфункция ПЖ Перикардиальный выпот
СИБКК > 3 л/мин/м <sup>2</sup> среднее ДЛА/среднее АД < 0,5 Положительный тест на вазореактивность	Гемодинамические показатели	СИБКК < 2,5 л/мин/м <sup>2</sup> среднее ДЛА/среднее АД > 0,75 Давление в ПП > 15 мм рт. ст. Индекс ЛСС > 15 Ед/м <sup>2</sup>

ФК – функциональный класс, BNP – мозговой натрийуретический пептид, NTproBNP – N-терминальный мозговой натрийуретический пептид, ПЖ – правый желудочек, СИБКК – сердечный индекс большого круга кровообращения, ДЛА – давление в легочной артерии, III – правое предсердие.

Цель медикаментозного лечения ЛАГ у детей с ВПС – достижение и/или длительное сохранение «низкой степени риска», а также создание условий для хирургического лечения [1–5, 7, 9, 30, 31]. В ряде случаев медикаментозное лечение детей с ВПС позволяет добиться полного устранения имеющейся ЛАГ. Лечение состоит из комплекса общих мер, поддерживающей и специфической медикаментозной терапии, на которой мы и остановимся подробнее.

Антагонисты кальция оказывают дилатирующее действие на легочные сосуды [2, 5, 10, 11, 30, 31]. Попытку монотерапии антагонистами кальция (дилтиазем, нифедипин и амлодипин) следует рассмотреть у детей старше 1 года с резидуальной ЛАГ после радикальной бивентрикулярной коррекции ВПС и с «ЛАГ при малых/сопутствующих дефектах», имеющих низкую степень риска (табл. 4) и положительный тест на вазореактивность [1–3, 9, 30, 31].

Выбор блокатора кальциевых каналов определяется клиническим состоянием. При склонности к брадикардии показан нифедипин,

при склонности к тахикардии – дилтиазем. Рекомендуемые дозы антагонистов кальция у детей [1–3, 30, 31]:

- Дилтиазем: начальная доза 0,5–0,7 мг/кг на прием 3 раза в сутки с постепенным повышением дозы до 1–1,7 мг/кг на прием 3 раза в сутки. Препараты с пролонгированным высвобождением применяются только при переносимости эффективной дозы препарата короткого действия;

- Нифедипин: начальная доза 0,2–0,3 мг/кг на прием 3 раза в сутки с постепенным повышением дозы до 1–2,5 мг/кг на прием 3 раза в сутки. Препараты с пролонгированным высвобождением применяются только при переносимости эффективной дозы препарата короткого действия;

- Амлодипин: начальная доза 0,1 мг/кг на прием 2 раза в сутки с постепенным увеличением до 2,5–10 мг на прием 2 раза в сутки.

Ввиду того, что антагонисты кальция в Российской Федерации не зарегистрированы для применения у детей, назначение возможно при

наличии информированного согласия родителей и заключения врачебного консилиума.

Решение о продолжении монотерапии антагонистами кальция принимается через 3–4 месяца от ее начала в случае клинической эффективности; при отсутствии клинической эффективности показана ЛАГ-специфическая терапия [1–3, 30, 31].

Монотерапия антагонистами кальция противопоказана детям с резидуальной ЛАГ после радикальной бивентрикулярной коррекции ВПС и с «ЛАГ при малых/сопутствующих дефектах» в возрасте до 1 года, при высокой степени риска, отрицательном тесте на вазореактивность, а также если тест на вазореактивность не проводился [1, 3, 9, 16, 30, 31]. Таким пациентам рекомендована ЛАГ-специфическая терапия.

Монотерапия антагонистами кальция также противопоказана детям с синдромом Эйзенменгера и другими (помимо резидуальной ЛАГ после радикальной бивентрикулярной коррекции ВПС и «ЛАГ при малых/сопутствующих дефектах») клиническими подгруппами ЛАГ [3, 11, 32, 33].

ЛАГ-специфические препараты оказывают антипролиферативное и дилатирующее действие на легочные сосуды [2, 5, 10, 11, 30, 31]. ЛАГ-специфическая терапия с высоким классом и уровнем доказательности рекомендуется больным: 1) с синдромом Эйзенменгера; 2) с резидуальной ЛАГ после радикальной бивентрикулярной коррекции ВПС – при отрицательном тесте на вазореактивность, отсутствии или неустойчивом ответе на терапию антагонистами кальция; 3) с «ЛАГ при малых/сопутствующих дефектах» – при отрицательном тесте на вазореактивность, отсутствии или неустойчивом ответе на терапию антагонистами кальция; 4) с ЛАГ и/или клиническими признаками недостаточности кровообращения (НК) после операции Фонтена и двунаправленного кавопульмонального анастомоза без дополнительных источников легочного кровотока при отсутствии выраженной дисфункции системного желудочка [1–3, 7, 9, 27, 28, 30, 31, 34–53].

Эффективность ЛАГ-специфической терапии у больных с синдромом Эйзенменгера была показана в отдельных рандомизированном и неконтролируемых клинических исследованиях [35–42] и подтверждена S. Hascoet [43] при мультивариантном анализе.

Патогенез и клиническое течение резидуальной ЛАГ после радикальной бивентрикулярной коррекции ВПС и «ЛАГ при малых/сопутствующих дефектах» схожи с идиопатической ЛАГ. Эффективность ЛАГ-специфической терапии в этих подгруппах была показана в ходе базовых рандомизированных клинических исследований ЛАГ-специфических препаратов (EARLY, COMPAS-2, SUPER-1, PACES и SERAPHIN [44–48]), куда включались такие пациенты.

К настоящему времени завершены несколько рандомизированных исследований, доказавших

эффективность ЛАГ-специфической терапии у больных после операции Фонтена [49–53]; по бозентану имеются положительные результаты мета-анализа [50].

Спорным остается вопрос о целесообразности ЛАГ-специфической терапии у больных с ВПС, ЛАГ и преимущественно артериовенозным сбросом крови. При очевидных противопоказаниях к ЛАГ-специфической терапии у операбельных пациентов (ввиду увеличения артериовенозного сброса крови и опасности потенцирования легочно-сосудистой болезни) противоречива также возможность такой терапии у неоперабельных больных [3, 28]. С одной стороны, некоторое увеличение артериовенозного сброса в покое и у неоперабельных больных может иметь отрицательные последствия; с другой стороны, рост легочного кровотока при физической нагрузке способствует улучшению функционального состояния и качества жизни [27]. К настоящему времени накапливается информация об успешной коррекции ВПС у ранее неоперабельных пациентов после курса ЛАГ-специфической терапии (так называемый «*treat-and-repair*» подход) [54–56]. В Экспертном заключении Европейского педиатрического сообщества по васкулярным заболеваниям легких под редакцией ISHLT и DGPK (2016) [7] и в рекомендациях Американской ассоциации сердца и Американского торакального общества по ЛГ у детей (2015) [9] ЛАГ-специфическая терапия рассматривается в качестве самостоятельного метода, позволяющего «перевести» неоперабельных детей с ВПС в ряд операбельных.

Противоречивым остается также вопрос о ЛАГ-специфической терапии у пациентов с функционально единственным желудочком сердца и противопоказаниями к операциям «обхода» правых отделов сердца ввиду ЛАГ. В этой ситуации ЛАГ-специфическая терапия способствует снижению среднего давления в ЛА, сосудистого легочного сопротивления и повышает вероятность гемодинамической коррекции [57, 58], а также увеличивает сатурацию артериальной крови и толерантность к физической нагрузке (ввиду увеличения легочного кровотока) [28, 59]. Однако она может приводить и к увеличению объемной перегрузки единственного желудочка, а при длительном применении – к прогрессированию легочно-сосудистой болезни [28].

К настоящему времени накапливаются сообщения, демонстрирующие эффективность ЛАГ-специфической терапии при сегментарной ЛАГ – больших аорто-легочных коллатеральных артериях без стенозирования, отхождении ветвей ЛА от восходящей аорты, открытого артериального протока (ОАП) или больших аорто-легочных коллатеральных артерий при сложных ВПС [60–63].

Таким образом, при отрицательном тесте на вазореактивность ЛАГ-специфическая терапия может быть рассмотрена у больных 3Б гемоди-

намической группы с посттрикуспидальными дефектами и сложными ВПС и у больных с функционально единственным желудочком сердца, имеющих противопоказания к гемодинамической коррекции ввиду ЛАГ [3, 7, 9, 57, 58]. После адекватного суживания ЛА у пациентов с би- или унивентрикулярной гемодинамикой ЛАГ-специфическая терапия может способствовать дальнейшему снижению степени ЛАГ и создавать условия для последующей радикальной или гемодинамической коррекции [3, 57, 58, 64, 65]. Также специфическая терапия может быть рассмотрена при ВПС с сегментарной ЛАГ [60–63].

ЛАГ-специфическая терапия противопоказана неоперированным больным с ЛАГ 1–3Б гемодинамических групп и положительным тестом на вазореактивность из-за возможного увеличения артериовенозного сброса и риска прогрессирования легочно-сосудистой болезни [3, 28].

К настоящему времени из 6 зарегистрированных в Российской Федерации ЛАГ-специфических препаратов (амбризентан, бозентан, илопрост ингаляционный, мацитентан, риоцигуат и силденафил) единственным препаратом, разрешенным для применения у детей с ВПС, является бозентан [1–3, 66, 67]. Силденафил зарегистрирован для лечения детей с ВПС в Европе [30, 31, 68]. Илопрост зарегистрирован в Европе и мире только для лечения ЛГ у взрослых [69], однако имеется значительное число исследований по его применению у детей после коррекции ВПС [70–77]. В настоящее время опубликованы единичные работы по применению в педиатрической практике амбризентана [78, 79].

Антагонист рецепторов эндотелина бозентан оказывает антипролиферативное и дилатирующее действие на легочные сосуды. Бозентан рекомендуется в качестве препарата первой линии у детей с ЛАГ при ВПС как в качестве монотерапии, так и в составе комбинированной терапии [1–3, 9, 12–16, 30, 31, 80].

Эффективность бозентана у взрослых больных с идиопатической и ассоциированной (с корригированными ВПС, заболеваниями соединительной ткани, ВИЧ-инфекцией и приемом лекарств) ЛАГ показана в рандомизированных контролируемых клинических исследованиях EARLY, COMPAS-2, Study-351, BREATHE-1 [44, 45, 81, 82]. При этом пациенты с резидуальной ЛАГ после радикальной коррекции ВПС были включены в исследования EARLY и COMPAS-2 [44, 45].

Первые неконтролируемые исследования таблетированной формы бозентана в педиатрической практике BREATHE-3 и E.V. Rosenzweig et al. продемонстрировали его эффективность при идиопатической ЛАГ и при ЛАГ, ассоциированной с ВПС (корригированных и некорригированных) [83, 84]. Эффективность диспергируемой формы бозентана 32 мг у детей 2–12 лет с идиопатической ЛАГ показана в неконтролируемых

исследованиях FUTURE-1 и FUTURE-2 [85, 86], эффективность диспергируемой формы бозентана 32 мг у детей 3 месяцев–11 лет с идиопатической ЛАГ, ЛАГ при корригированных и некорригированных ВПС и синдроме Эйзенменгера – в открытом рандомизированном фармакокинетическом исследовании FUTURE-3 [87]. Эффективность бозентана у взрослых и детей старше 12 лет с синдромом Эйзенменгера показана в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании BREATHE-5 [35, 36]. Эффективность бозентана у взрослых и детей старше 7 лет после операции Фонтена показана в рандомизированных исследованиях TEMPO и X.K. Shangetal. [49, 50], мета-анализе [50] и в нескольких неконтролируемых исследованиях [88–90]. Кроме того, имеется значительное число неконтролируемых клинических исследований, демонстрирующих эффективность бозентана у детей с идиопатической, ассоциированной с ВПС и другими формами ЛАГ [63, 91–100]. Также имеется большое число неконтролируемых исследований, демонстрирующих эффективность бозентана у взрослых с ЛАГ при ВПС [101–116]. Важно, что такое нежелательное явление терапии бозентаном, как повышение уровня печеночных аминотрансфераз, у детей до 12 лет наблюдается существенно реже, чем у детей старше 12 лет и взрослых (2,7% против 7,8%) [117].

В настоящее время бозентан зарегистрирован в Европе и США для лечения ЛАГ (идиопатической, наследуемой, при склеродермии, ассоциированной с врожденными системно-легочными шунтами и синдрома Эйзенменгера) у детей старше 1 года [9, 30, 31, 118]. Бозентан является единственным препаратом, зарегистрированным в Российской Федерации для лечения ЛАГ у детей (идиопатической, наследуемой, при склеродермии, ассоциированной с ВПС и синдрома Эйзенменгера) и имеющим соответствующую детскую лекарственную форму [1–3, 66, 67].

Начальная доза бозентана 1 мг/кг на прием 2 раза в сутки назначается на 4 недели с целью уменьшения риска нежелательного воздействия на печень [1–3, 9, 30, 31, 66, 67, 118]. В последующем, при отсутствии значимого (более чем в 3 раза) повышения уровня печеночных трансаминаз бозентан назначается в постоянной поддерживающей дозе 2 мг/кг на прием 2 раза в сутки. У детей с весом до 20 кг рекомендуется к применению детская лекарственная форма бозентана – диспергируемые таблетки 32 мг. У детей с массой тела от 20 до 40 кг бозентан назначается в постоянной поддерживающей дозе 62,5 мг 2 раза в сутки, у детей с массой тела более 40 мг – в постоянной поддерживающей дозе 125 мг 2 раза в сутки. С целью своевременного выявления нежелательного воздействия на печень рекомендуется ежемесячный контроль уровня печеночных трансаминаз и при необходимости коррекция дозы препарата.

Поскольку современная стратегия лечения ЛАГ основана на выборе ЛАГ-специфических препаратов и комбинированной терапии, многие медицинские центры в России и за рубежом используют для неизлечимо больных детей (по жизненным показаниям) лекарственные средства вне зарегистрированных показаний [1–3, 30, 31, 80]. Назначение таких препаратов возможно при наличии информированного согласия родителей и заключения врачебного консилиума.

Ингибитор фосфодиэстеразы-5 силденафил оказывает антипролиферативное и дилатирующее действие на легочные сосуды. Силденафил может быть использован в качестве препарата первой линии у детей с ЛАГ при ВПС как в качестве монотерапии, так и в составе комбинированной терапии [1–3, 9, 12–16, 30, 31, 80].

Эффективность силденафила у взрослых больных с идиопатической и ассоциированной (с заболеваниями соединительной ткани, корригированными ВПС, синдромом Эйзенменгера и другими формами) ЛАГ показана в рандомизированных контролируемых клинических исследованиях SUPER-1, PACES, В.К. Sastry et al. и Т.Р. Singh et al. [46, 47, 119, 120]. При этом пациенты с резидуальной ЛАГ после радикальной коррекции ВПС были включены в исследования SUPER-1 и PACES [46, 47], а больные с синдромом Эйзенменгера и дети старше 3 лет – в исследование Т.Р. Singh et al. [120].

Эффективность силденафила у детей 1–17 лет с идиопатической ЛАГ, а также с ЛАГ при корригированных и некорригированных ВПС показана в рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях STARTS-1 и STARTS-2 [121, 122]. Однако, по данным этих исследований, в группах, получавших высокие дозы силденафила, имело место значимое повышение смертности, в связи с чем в США и Европе были выпущены предупреждения об опасности применения высоких доз силденафила [30, 31].

Эффективность силденафила у взрослых и детей старше 8 лет после операции Фонтена показана в рандомизированных исследованиях А. Giardini et al. и D.J. Goldberg et al. [51, 52] и в неконтролируемых исследованиях [57, 123–125]. Имеются также неконтролируемые клинические исследования, демонстрирующие эффективность силденафила у взрослых больных с синдромом Эйзенменгера и другими типами ЛАГ при ВПС [37–41, 126–128].

В настоящее время силденафил зарегистрирован в Европе для лечения ЛАГ (идиопатической и ассоциированной с ВПС) у детей старше 1 года [30, 31, 68]. В Российской Федерации силденафил зарегистрирован для лечения легочной гипертензии (формы не уточняются) у взрослых [129].

Начальная доза силденафила 0,3–0,5 мг/кг на прием 3 раза в сутки. Поддерживающая доза 0,5–1 мг/кг на прием 3 раза в сутки. У детей

весом от 8 до 20 кг может использоваться поддерживающая доза силденафила 10 мг на прием 3 раза в сутки. У детей весом более 20 кг может использоваться поддерживающая доза силденафила 20 мг на прием 3 раза в сутки [1–3, 30, 31]. Более высокие дозы силденафила у детей с ЛАГ при ВПС противопоказаны.

Аналог эндогенного простаглицина илопрост оказывает антипролиферативное, дилатирующее и антитромботическое действие на легочные сосуды. Ингаляционный илопрост может использоваться у детей с ЛАГ при ВПС и высокой степени риска в составе комбинированной специфической терапии [1–3, 9, 12–16, 30, 31, 80].

Эффективность ингаляционного илопроста у взрослых больных с идиопатической, ассоциированной с заболеваниями соединительной ткани и приемом лекарств ЛАГ, а также с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией показана в рандомизированном исследовании AIR [130]. Эффективность ингаляционного илопроста у взрослых и детей старше 15 лет с идиопатической и ассоциированной (с заболеваниями соединительной ткани, ВИЧ-инфекцией, корригированными ВПС и приемом лекарств) ЛАГ показана в рандомизированном исследовании STEP [131]. Эффективность ингаляционного илопроста у детей с ЛАГ при ВПС (в большинстве случаев после радикальной коррекции) показана в небольших рандомизированных (А. Kirbas et al., Z. Xu et al., Т. Loukanov et al. [70–72]) и неконтролируемых клинических исследованиях [73–77]. Эффективность ингаляционного илопроста после операции Фонтена у детей старше 12 лет и взрослых показана в небольшом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании J. Rhodes et al. [132]. Однако использование илопроста у детей могут ограничивать побочные явления, главным образом повышенная реактивность дыхательных путей и бронхоспазм [9, 30, 31, 133, 134].

Ингаляционный илопрост зарегистрирован в Европе для лечения идиопатической ЛАГ и хронической тромбоэмболической легочной гипертензии при отсутствии возможности хирургического лечения, в России – для лечения легочной гипертензии (идиопатической, наследуемой, ассоциированной с заболеваниями соединительной ткани, действием лекарств и токсинов и хронической тромбоэмболической при отсутствии возможности хирургического лечения) у взрослых [1–3, 30, 31, 69, 135].

Точные дозы ингаляционного илопроста для лечения детей не определены, однако, как и у взрослых больных, необходимо проводить 6–9 ингаляций в сутки продолжительностью 8–15 мин каждая [1–3, 30, 31]. При этом в Российских рекомендациях по легочной гипертензии у детей [1] и в Экспертном заключении Европейского педиатрического сообщества по васкулярным заболеваниям легких под редакцией ISHLT и

DGPK (2017) [30, 31] предлагается начальная однократная доза ингаляционного илопроста 2,5 мкг (1,25 мкг у детей младшей возрастной группы) с постепенным повышением до 5 мкг при хорошей переносимости.

Антагонист рецепторов эндотелина амбризентан оказывает антипролиферативное и дилатирующее действие на легочные сосуды. Эффективность амбризентана у взрослых больных с идиопатической и ассоциированной (с заболеваниями соединительной ткани, ВИЧ-инфекцией и приемом лекарств) ЛАГ показана в рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях ARIES-1 и ARIES-2 [136]. Эффективность амбризентана у детей старше 13 лет и взрослых с синдромом Эйзенменгера показана в неконтролируемом исследовании W.A. Zuckerman et al. [78], а у детей старше 2 лет с идиопатической ЛАГ и ЛАГ при ВПС (корригированных, некорригированных и синдроме Эйзенменгера) – в неконтролируемом исследовании S. Takatsuki et al. [79]. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании A.M. Cedars et al. показана эффективность амбризентана у взрослых больных после операции Фонтена [53].

Амбризентан зарегистрирован в Европе и России для лечения ЛАГ (идиопатической и ассоциированной с заболеваниями соединительной ткани) у взрослых [137, 138]. В Европе и мире дозы амбризентана для лечения детей не определены [30, 31]. В Российских рекомендациях по легочной гипертензии у детей [1] на основе опыта S. Takatsuki et al. [79] у детей весом менее 20 кг предлагается стартовая доза амбризентана 2,5 мг и поддерживающая доза 5 мг, а у детей весом более 40 кг – стартовая доза 5 мг и поддерживающая доза 10 мг однократно в сутки; у детей весом 20–40 кг могут использоваться либо первые, либо вторые дозы. С целью своевременного выявления нежелательных воздействий рекомендуется ежемесячно оценивать функцию печени.

Антагонист рецепторов эндотелина мацитентан оказывает антипролиферативное и дилатирующее действие на легочные сосуды. Препарат имеет наименьшую гепатотоксичность в группе антагонистов эндотелиновых рецепторов. Эффективность мацитентана у взрослых больных с идиопатической, наследуемой и ассоциированной (с заболеваниями соединительной ткани, корригированными ВПС, ВИЧ-инфекцией и приемом лекарств) ЛАГ показана в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании SERAPHIN [48]. В исследовании SERAPHIN были включены 20 (2,7%) детей в возрасте 12–17 лет, однако из-за недостатка данных выводы об эффективности препарата в педиатрической популяции не сделаны. Других опубликованных данных о применении мацитентана у детей в настоящее время нет. В неконтролируемом исследовании G. Agnoletti et al. представлен

положительный опыт использования мацитентана у взрослых после операции Фонтена [90]. В неконтролируемом исследовании I.M. Blok et al. продемонстрировано улучшение некоторых показателей течения ЛАГ при переводе взрослых больных с ЛАГ при ВПС (корригированных, некорригированных, синдроме Эйзенменгера и ЛАГ при малых дефектах) с терапии бозентаном на мацитентан [139].

Мацитентан зарегистрирован в Европе и в России для лечения ЛАГ (идиопатической, наследуемой, ассоциированной с заболеваниями соединительной ткани и после радикальной коррекции ВПС) у взрослых больных [30, 31, 140, 141]. В Европе и мире дозы мацитентана для лечения детей не определены. В Российских рекомендациях по легочной гипертензии у детей старше 12 лет предлагается использовать взрослую дозу мацитентана (стартовую 5–10 мг и поддерживающую 10 мг однократно в сутки) [1].

Стимулятор растворимой гуанилатциклазы риоцигуат оказывает антипролиферативное и дилатирующее действие на легочные сосуды. Эффективность риоцигуата у взрослых больных с идиопатической, наследуемой и ассоциированной (с заболеваниями соединительной ткани, корригированными ВПС, портопульмональной гипертензией и приемом лекарств) ЛАГ показана в рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях PATENT-1 и PATENT-2 [142, 143], а также при анализе подгруппы пациентов после радикальной коррекции ВПС из этих исследований [144]. Опубликованных данных по применению риоцигуата у детей в настоящее время нет. Однако имеются сведения (связанные с механизмом действия) о потенциально большей эффективности риоцигуата по сравнению с силденафилом у взрослых [145, 146].

Риоцигуат зарегистрирован в Европе и России для лечения ЛАГ (идиопатической, наследуемой и ассоциированной с заболеваниями соединительной ткани) и хронической тромбоземболической ЛГ у взрослых больных [30, 31, 147, 148].

Стартовую ЛАГ-специфическую терапию у детей с низкой степенью риска (табл. 4) рекомендуется начинать с блокатора рецепторов эндотелина бозентана или ингибитора фосфодиэстеразы-5 силденафила. При этом предпочтение следует отдавать разрешенному к применению в детской практике в России бозентану [1–3, 9, 30, 31, 80].

В качестве стартовой ЛАГ-специфической терапии у детей с высокой степенью риска, а также при клиническом ухудшении на фоне терапии одним ЛАГ-специфическим препаратом следует рассмотреть двойную комбинированную терапию бозентаном и силденафилом [1–3, 9, 30, 31, 80]. Однако здесь необходимо обратить внимание на то, что при общепринятой тактике перехода к комбинированной ЛАГ-специфической терапии при клиническом ухудшении и наличии

## Классы рекомендаций

Класс рекомендаций	Определение	Показания к применению
Класс I	Доказано и/или имеется общее согласие, что лечение или процедура благотворна, полезна и эффективна	Рекомендовано, показано
Класс II	Противоречие доказательств и/или расхождение мнений относительно полезности/эффективности лечения или процедуры	Следует назначить/выполнить
Класс IIa	Перевес доказательств/мнений о полезности/эффективности	
Класс IIb	Полезность/эффективность менее установлены	Может быть назначено/выполнено
Класс III	Доказано и/или имеется общее согласие, что лечение или процедура не является полезной/эффективной и в некоторых случаях может быть вредна	Не рекомендовано

Таблица 5

## Уровни доказательности

Уровень доказательности	Определение
A	Доказательства получены на основании многочисленных рандомизированных клинических исследований и мета-анализов
B	Доказательства получены на основании отдельных рандомизированных или больших нерандомизированных исследований
C	Единодушное мнение экспертов и/или небольшие исследования, ретроспективные исследования, регистры

высокой степени риска [1–5, 9–16, 30, 31, 80], данных об эффективности сочетания бозентана с силденафилом к настоящему времени недостаточно. В неконтролируемом исследовании M.D'Alto et al. [149] добавление силденафила к бозентану у взрослых с некорригированными ВПС и ЛАГ (большая часть с синдромом Эйзенменгера) приводило к достоверному клиническому и гемодинамическому улучшению. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании K. Iversen et al. [150] добавление силденафила к бозентану у взрослых с синдромом Эйзенменгера не приводило к достоверному изменению первичной и большинства вторичных конечных точек; улучшилась лишь одна вторичная конечная точка.

В мировой практике для лечения тяжелой и быстро прогрессирующей ЛАГ у взрослых и детей в составе комбинированной терапии обязательно используются внутривенные простагоиды (главным образом эпопростенол, а также илопрост и трепростинил) [9–11, 30, 31]. В Российской Федерации по показанию «легочная гипертензия» ни один из внутривенных простагоидов не зарегистрирован, а для лечения тяжелой и быстро прогрессирующей ЛАГ в составе комбинированной терапии наиболее пригоден ингаляционный илопрост [1, 80].

У детей с ЛАГ IV ФК или быстро прогрессирующей ЛАГ III ФК рекомендуется тройная комбинированная терапия – ингаляционный илопрост в сочетании с бозентаном и силденафи-

лом [1, 9, 30, 31, 80, 131]. Эффективность ингаляционного илопроста в сочетании с бозентаном показана в рандомизированном исследовании STEP [131].

Лечение обострения ЛАГ и легочно-гипертензионного криза у детей с ВПС должно включать устранение провоцирующих факторов (боли, возбуждения, ацидоза, гиповолемии, гипертермии и др.) в сочетании с адекватной терапией легочными вазодилататорами, включая кислород, оксид азота, ингаляционный илопрост и пероральные ЛАГ-специфические препараты [1–3, 9, 30, 31, 151].

Важным является вопрос о продолжительности ЛАГ-специфической терапии у детей с ВПС. Неоперабельным детям с синдромом Эйзенменгера и «ЛАГ при малых/сопутствующих дефектах» специфическая терапия показана пожизненно. Детям с резидуальной ЛАГ после радикальной бивентрикулярной коррекции ВПС и операций «обхода» правых отделов сердца ЛАГ-специфическая терапия должна проводиться до полной нормализации давления в ЛА и затем еще в течение не менее 1 года [3]. Недостаточно продолжительная ЛАГ-специфическая терапия может способствовать прогрессу легочно-сосудистой болезни в отдаленном послеоперационном периоде и стать причиной инвалидизации ребенка, несмотря на успешную проведенную операцию.

Во всех рассмотренных выше исследованиях были использованы оригинальные специ-



## Доказательная база легочных вазодилататоров у детей с ВПС

Рекомендации	Класс, уровень	Источник
<b>Антагонисты кальция</b>		
1. Попытку монотерапии антагонистами кальция (дилтиазем, нифедипин и амлодипин) следует рассмотреть у детей старше 1 года с резидуальной ЛАГ после радикальной бивентрикулярной коррекции ВПС и с «ЛАГ при малых/сопутствующих дефектах», имеющих низкую степень риска и положительный тест на вазореактивность. Назначение возможно при наличии информированного согласия родителей и заключения врачебного консилиума. Решение о продолжении монотерапии антагонистами кальция принимается через 3–4 мес от ее начала в случае клинической эффективности; при отсутствии клинической эффективности рекомендуется ЛАГ-специфическая терапия	IIa-C	1–3, 9, 30, 31
2. Детям с резидуальной ЛАГ после радикальной бивентрикулярной коррекции ВПС и с «ЛАГ при малых/сопутствующих дефектах» монотерапия антагонистами кальция противопоказана в возрасте до 1 года, при высокой степени риска, отрицательном тесте на вазореактивность, а также если тест на вазореактивность не проводился. Монотерапия антагонистами кальция противопоказана детям с синдромом Эйзенменгера и другими (помимо резидуальной ЛАГ после радикальной бивентрикулярной коррекции ВПС и «ЛАГ при малых/сопутствующих дефектах») клиническими подгруппами ЛГ при ВПС	III-C	1, 3, 9, 11, 16, 30–32, 33
<b>Специфические легочные вазодилататоры</b>		
3. ЛАГ-специфическая терапия рекомендуется больным: 1) с синдромом Эйзенменгера; 2) с резидуальной ЛАГ после радикальной бивентрикулярной коррекции ВПС – при отрицательном тесте на вазореактивность, отсутствии или неустойчивом ответе на терапию антагонистами кальция; 3) с «ЛАГ при малых/сопутствующих дефектах» – при отрицательном тесте на вазореактивность, отсутствии или неустойчивом ответе на терапию антагонистами кальция; 4) с ЛАГ и/или клиническими признаками НК после операции Фонтена и двунаправленного кавопульмонального анастомоза без дополнительных источников легочного кровотока при отсутствии выраженной дисфункции системного желудочка	IV	1–3, 7, 9, 27, 28, 30, 31, 34, 35–53
4. ЛАГ-специфическая терапия может быть рассмотрена у больных: 1) ЗБ гемодинамической группы с посттрикуспидальными дефектами и сложными ВПС при отрицательном тесте на вазореактивность; 2) после суживания ЛА или ОАП; 3) с функционально единственным желудочком сердца и противопоказаниями к операциям «обхода» правых отделов сердца ввиду ЛАГ; 4) с сегментарной ЛАГ	IIb-C	3, 7, 9, 54–58, 60–65
5. ЛАГ-специфическая терапия противопоказана неоперированным больным с ЛАГ1–ЗБ гемодинамических групп и положительным тестом на вазореактивность	III-C	3, 10, 11, 28
6. Бозентан рекомендуется детям с ЛАГ при ВПС	I-B	1–3, 9, 12–16, 30, 31, 80, 35, 36, 44, 45, 49, 50, 63, 66, 67, 83–118
7. Силденафил рекомендуется детям с ЛАГ при ВПС. Назначение возможно при наличии информированного согласия родителей и заключения врачебного консилиума	I-B	1–3, 9, 12–16, 30, 31, 80, 37–41, 46, 47, 51, 52, 57, 68, 120–128
8. Ингаляционный илопрост следует рассмотреть у детей с ЛАГ при ВПС. Назначение возможно при наличии информированного согласия родителей и заключения врачебного консилиума	IIa-B	1–3, 9, 12–16, 30, 31, 80, 70–77, 132–134
9. Амбризентан следует рассмотреть у детей с ЛАГ при ВПС. Назначение возможно при наличии информированного согласия родителей и заключения врачебного консилиума	IIa-B	1–3, 9, 30, 31, 53, 78, 79
10. Мацитентан и риоцигуат могут быть рассмотрены у детей с ЛАГ при ВПС. Назначение возможно при наличии информированного согласия родителей и заключения врачебного консилиума	IIb-C	1–3, 30, 31, 48, 90, 139–144
11. Стартовую ЛАГ-специфическую терапию у детей с ВПС и низкой степенью риска рекомендуется начинать с бозентана или силденафила. При этом предпочтение следует отдавать разрешенному к применению в детской практике бозентану	I-B	1–3, 9, 30, 31, 80
12. В качестве стартовой ЛАГ-специфической терапии у детей с высокой степенью риска, а также при клиническом ухудшении на фоне терапии одним ЛАГ-специфическим препаратом следует рассмотреть двойную комбинированную терапию бозентаном и силденафилом	IIa-C	1–3, 9, 30, 31, 80
13. У детей с ЛАГ IV ФК или быстро прогрессирующей ЛАГ III ФК следует рассмотреть тройную комбинированную терапию – ингаляционный илопрост в сочетании с бозентаном и силденафилом	IIa-C	1, 9, 30, 31, 80, 131
14. Лечение обострения ЛАГ и легочно-гипертензионного криза у детей с ВПС должно включать устранение провоцирующих факторов (боли, возбуждения, ацидоза, гиповолемии, гипертермии и др.) в сочетании с адекватной терапией легочными вазодилататорами, включая кислород, оксид азота, ингаляционный илопрост и пероральные ЛАГ-специфические препараты	I-C	1–3, 9, 30, 31, 151
15. Рекомендуемая продолжительность ЛАГ-специфической терапии: 1) у неоперабельных детей с синдромом Эйзенменгера и «ЛАГ при малых/сопутствующих дефектах» – пожизненно; 2) у детей с резидуальной ЛАГ после радикальной бивентрикулярной коррекции ВПС и операций «обхода» правых отделов сердца – до нормализации давления в ЛА и затем в течение не менее 1 года	I-C	3

фические легочные вазодилататоры; использование аналогов (так называемых генериков) может стать причиной неэффективности ЛАГ-специфической терапии.

Доказательная база легочных вазодилататоров на основании обсужденных выше исследо-

ваний и в соответствии с общепринятыми стандартами (табл. 4 и 5 [10]) представлена в табл. 6.

**Конфликт интересов:** авторы статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования и конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

## Литература

1. Легочная гипертензия у детей. Российские клинические рекомендации, 2017. <http://cr.rosminzdrav.ru/schema.html?id=901#/text>
2. Легочная гипертензия у детей. Бокерия Л.А., Горбачевский С.В., Школьников М.А., ред. М.: Актелион фармасьютикалз, 2013.
3. Горбачевский С.В., Шмальц А.А. Гипертензионная сосудистая болезнь легких, ассоциированная с врожденными пороками сердца. В кн.: Бокерия Л.А., Шаталов К.В., ред. Детская кардиохирургия: Руководство для врачей. М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева, 2016: 833–850.
4. Легочная гипертензия. Российские клинические рекомендации, 2016. <http://cr.rosminzdrav.ru/schema.html?id=136#/text>
5. Легочная гипертензия. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., ред. М.: Практика, 2015.
6. Lammers AE, Apitz C, Zartner P, Hager A, Dubowy KO, Hansmann G. Diagnostics, monitoring and outpatient care in children with suspected pulmonary hypertension/paediatric pulmonary hypertensive vascular disease. Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. Heart. 2016; 102 (Suppl. 2): ii1–13.
7. Kozlik-Feldmann R, Hansmann G, Bonnet D, Schranz D, Apitz C, Michel-Behnke I. Pulmonary hypertension in children with congenital heart disease (PAH-CHD, PPHVD-CHD). Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. Heart. 2016; 102 (Suppl. 2): ii42–48.
8. Apitz C, Hansmann G, Schranz D. Hemodynamic assessment and acute pulmonary vasore activity testing in the evaluation of children with pulmonary vascular disease. Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. Heart. 2016; 102 (Suppl. 2): ii23–29.
9. Abman SH, Hansmann G, Archer SL, Ivy DD, Adatia I, Chung WK, et al. Pediatric Pulmonary Hypertension: Guidelines From the American Heart Association and American Thoracic Society. Circulation. 2015; 132 (21): 2037–2099.
10. Updates in Pulmonary Hypertension Proceedings of the 5<sup>th</sup> World Symposium on Pulmonary Hypertension. Galie N, Simonneau G, eds. J. Am. Coll. Cardiol. 2013; 62 (25): Suppl. D.
11. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur. Heart J. 2016; 37 (1): 1–13.
12. Ivy D. Pulmonary Hypertension in Children. Cardiol. Clin. 2016; 34 (3): 451–472.
13. Hansmann G. Pulmonary Hypertension in Infants, Children, and Young Adults. J. Am. Coll. Cardiol. 2017; 69 (20): 2551–2569.
14. Chen IC, Dai ZK. Insight into Pulmonary Arterial Hypertension Associated with Congenital Heart Disease (PAH-CHD): Classification and Pharmacological Management from a Pediatric Cardiological Point of View. Acta Cardiol. Sin. 2015; 31 (6): 507–515.
15. Barst RJ, Ertel SI, Beghetti M, Ivy DD. Pulmonary arterial hypertension: a comparison between children and adults. Eur. Respir. J. 2011; 37 (3): 665–677.
16. Dadlani GH, Sosa P, Cobb H, Akshatha A. Pediatric pulmonary hypertension: diagnosis and management. Curr. Opin. Cardiol. 2016; 31 (1): 78–87.
17. Del Cerro MJ, Abman S, Diaz G, Freudenthal AH, Freudenthal F, et al. A consensus approach to the classification of pediatric pulmonary hypertensive vascular disease: Report from the PVRI Pediatric Taskforce, Panama 2011. Pulm. Circ. 2011; 1 (2): 286–298.
18. Choussat A, Fontan F, Besse P. Selection criteria for Fontan's procedure. In: Anderson R.H., Shineborne E.A., eds. Pediatric cardiology. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1977: 559–570.
19. Hosein RB, Clarke AJ, McGuirk SP, Griselli M, Stumper O, De Giovanni JV, et al. Factors influencing early and late outcome following the Fontan procedure in the current era. The «Two Commandments»? Eur. J. Cardiothorac Surg. 2007; 31 (3): 344–352.
20. Gewillig M. The Fontan circulation. Heart. 2005; 91: 839–846.
21. Kirklin JW, Barrat-Boyes BG. Cardiac Surgery. 4<sup>th</sup> Ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2013.
22. Подзолков В.П., Чауырели М.Р., Зеленикин М.М., Юрлов И.А. Хирургическое лечение врожденных пороков сердца методом гемодинамической коррекции. М.: НЦССХ, 2007.
23. Бокерия Л.А., Зеленикин М.М., Свободов А.А. Пороки с одножелудочковой гемодинамикой. Операции обхода правого сердца. В кн.: Бокерия Л.А., Шаталов К.В., ред. Детская кардиохирургия: Руководство для врачей. М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева, 2016: 663–684.
24. Бокерия Л.А., Горбачевский С.В., Шмальц А.А., Горчакова А.И., Пурсанов М.Г., Ткачева А.В. и др. Гемодинамическая коррекция функционально единственного желудочка сердца после ранее выполненного суживания легочной артерии. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2008; 5: 27–34.
25. Шмальц А.А. Многоэтапная гемодинамическая коррекция врожденных пороков сердца с функционально единственным желудочком и исходной легочной гипертензией: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 2008.
26. Горчакова А.И., Серов Р.А., Горбачевский С.В., Хузеев Г.А. Сочетание идиопатической легочной гипертензии с дефектом межпредсердной перегородки у ребенка одного года одного месяца: редкий случай. Детские болезни сердца и сосудов. 2015; 2: 38–42.
27. Manes A, Palazzini M, Leci E, Bacchi Reggiani ML, Branzi A, Galie N. Current era survival of patients with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease: a comparison between clinical subgroups. Eur. Heart J. 2014; 35 (11): 716–724.
28. Dimopoulos K, Wort SJ, Gatzoulis MA. Pulmonary hypertension related to congenital heart disease: a call for action. Eur. Heart J. 2014; 35 (11): 691–700.
29. Бураковский В.И., Бухарин В.А., Плотникова Л.Р. Легочная гипертензия при врожденных пороках сердца. М.: Медицина, 1975.
30. Hansmann G, Apitz C. Treatment of children with pulmonary hypertension. Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. Heart. 2016; 102 (Suppl. 2): ii67–85.
31. Хансманн Д., Апиц К. Диагностика и лечение легочной гипертензии у детей (экспертное заключение Европейского пердиатрического сообщества по васкулярным заболеваниям легких под редакцией ISHLT и DGPK). Педиатрия. 2017; 96 (2): 191–213.
32. D'Alto M, Mahadevan VS. Pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. Eur. Respir. Rev. 2012; 21 (126): 328–337.
33. Montani D, Savale L, Natali D, Jais X, Herve P, Garcia G, et al. Long-term response to calcium-channel blockers in nonidiopathic pulmonary arterial hypertension. Eur. Heart J. 2010; 31: 1898–1907.
34. Бокерия Л.А., Горбачевский С.В., Шмальц А.А. Легоч-

ная артериальная гипертензия, ассоциированная с врожденными пороками сердца у взрослых: Методическое пособие. М.: НИЦССХ им. А.Н. Бакулева, 2016.

35. Galie` N, Beghetti M, Gatzoulis MA, Granton J, Berger RM, Lauer A, et al. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation*. 2006; 114: 48–54.

36. Gatzoulis MA, Beghetti M, Galie` N, Granton J, Berger RM, Lauer A, et al. Longer-term bosentan therapy improves functional capacity in Eisenmenger syndrome: results of the BREATHE-5 open-label extension study. *Int. J. Cardiol*. 2007; 127: 27–32.

37. Sun YJ, Yang T, Zeng WJ, Gu Q, Ni XH, Zhao ZH, et al. Impact of sildenafil on survival of patients with Eisenmenger syndrome. *J. Clin. Pharmacol*. 2013; 53 (6): 611–618.

38. Garg N, Tripathy N, Sinha N. Comparative efficacy of sildenafil in Eisenmenger's syndrome secondary to atrial septal defect versus ventricular septal defect: a cardiac catheterisation follow-up study. *Cardiol. Young*. 2011; 21 (6): 631–638.

39. Zhang ZN, Jiang X, Zhang R, Li XL, Wu BX, Zhao QH, et al. Oral sildenafil treatment for Eisenmenger syndrome: a prospective, open-label, multicentre study. *Heart*. 2011; 97 (22): 1876–1881.

40. Tay EL, Papaphylactou M, Diller GP, Alonso-Gonzalez R, Inuzuka R, Giannakoulas G, et al. Quality of life and functional capacity can be improved in patients with Eisenmenger syndrome with oral sildenafil therapy. *Int. J. Cardiol*. 2011; 149: 372–376.

41. Chau EM, Fan KY, Chow WH. Effects of chronic sildenafil in patients with Eisenmenger syndrome versus idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Int. J. Cardiol*. 2007; 120: 301–305.

42. Zuckerman WA, Leaderer D, Rowan CA, Mituniewicz JD, Rosenzweig EB. Ambrisentan for pulmonary arterial hypertension due to congenital heart disease. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2011; 107: 1381–1385.

43. Hascoet S, Fournier E, Jaïs X, Le Gloan L, Dauphin C, Houeijeh A, et al. Outcome of adults with Eisenmenger syndrome treated with drug-specific to pulmonary arterial hypertension: A French multicentre study. *Arch. Cardiovasc. Dis*. 2017; 110 (5): 303–316.

44. Galie` N, Rubin L, Hoepfer M, Jansa P, Al-Hiti H, Meyer G, et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2008; 371: 2093–100.

45. McLaughlin V, Channick RN, Ghofrani HA, Lemarié JC, Naeije R, Packer M, et al. Bosentan added to sildenafil therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J*. 2015; 46: 405–413.

46. Galie` N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N. Engl. J. Med*. 2005; 353: 2148–2157.

47. Simonneau G, Rubin LJ, Galie` N, Barst RJ, Fleming TR, Frost AE, et al. Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized trial. *Ann. Intern. Med*. 2008; 149: 521–530.

48. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, Delcroix M, Galie` N, Ghofrani HA, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N. Engl. J. Med*. 2013; 369: 809–818.

49. Hebert A, Mikkelsen UR, Thilen U, Idorn L, Jensen AS, Nagy E, et al. Bosentan improves exercise capacity in adolescents and adults after Fontan operation: the TEMPO (Treatment With Endothelin Receptor Antagonist in Fontan Patients, a Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study Measuring Peak Oxygen Consumption) study. *Circulation*. 2014; 130 (23): 2021–2030.

50. Shang XK, Lu R, Zhang X, Zhang CD, Xiao SN, Liu MJ, et al. Efficacy of Bosentan in patients after Fontan procedures: a double-blind, randomized controlled trial. *J. Huazhong Univ. Sci. Technol. Med. Sci*. 2016; 36 (4): 534–540.

51. Giardini A, Balducci A, Specchia S, Gargiulo G, Bonvicini M, Picchio FM. Effect of sildenafil on haemodynamic response to exercise and exercise capacity in Fontan patients. *Eur. Heart J*. 2008; 29 (13): 1681–1687.

52. Goldberg DJ, French B, McBride MG, Marino BS, Mirarchi N, Hanna BD, et al. Impact of oral sildenafil on exercise performance in children and young adults after the fontan operation: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Circulation*. 2011; 123 (11): 1185–1193.

53. Cedars AM, Saef J, Peterson LR, Coggan AR, Novak EL, Kemp D, et al. Effect of Ambrisentan on Exercise Capacity in Adult Patients After the Fontan Procedure. *Am. J. Cardiol*. 2016; 117 (9): 1524–1532.

54. Myers PO, Tissot C, Beghetti M. Treat-and-repair approach to Eisenmenger syndrome. *J. Card. Surg*. 2014; 29 (6): 836.

55. Hu L, Tan LH, Ye J. Repair of ventricular septal defect with Eisenmenger syndrome after bosentan treatment. *J. Card. Surg*. 2014; 29 (3): 401–402.

56. Beghetti M, Galie` N, Bonnet D. Can «inoperable» congenital heart defects become operable in patients with pulmonary arterial hypertension? Dream or reality? *Congenit. Heart Dis*. 2012; 7 (1): 3–11.

57. Mori H, Park IS, Yamagishi H, Nakamura M, Ishikawa S, Takigiku K, et al. Sildenafil reduces pulmonary vascular resistance in single ventricular physiology. *Int. J. Cardiol*. 2016; 221: 122–127.

58. Hirono K, Yoshimura N, Taguchi M, Watanabe K, Nakamura T, Ichida F, et al. Bosentan induces clinical and hemodynamic improvement in candidates for right-sided heart by pass surgery. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 2010; 140: 346–351.

59. Inuzuka R, Tatebe S, Wakiguchi S, Nakajima H, Ohtsu H, Dimopoulos K, et al. B-type natriuretic peptide at the early stage of univentricular circulation reflects inadequate adaptation to volume overload. *Int. J. Cardiol*. 2012; 159 (2): 88–93.

60. Grant EK, Berger JT. Use of Pulmonary Hypertension Medications in Patients with Tetralogy of Fallot with Pulmonary Atresia and Multiple Aortopulmonary Collaterals. *Pediatr. Cardiol*. 2016; 37 (2): 304–312.

61. Lim ZS, Vettukattill JJ, Salmon AP, Veldtman GR. Sildenafil therapy in complex pulmonary atresia with pulmonary arterial hypertension. *Int. J. Cardiol*. 2008; 129 (3): 339–343.

62. Schuurin MJ, Bouma BJ, Cordina R, Gatzoulis MA, Budts W, Mullen MP, et al. Treatment of segmental pulmonary artery hypertension in adults with congenital heart disease. *Int. J. Cardiol*. 2013; 164 (1): 106–110.

63. Yamamura K, Nagata H, Ikeda K, Ihara K, Hara T. Efficacy of bosentan therapy for segmental pulmonary artery hypertension due to major aortopulmonary collateral arteries in children. *Int. J. Cardiol*. 2012; 161 (1): e1–3.

64. Горбачевский С.В., Мажидов У.А., Горчакова А.И. Хирургическое лечение врожденных пороков сердца с синдромом Эйзенменгера. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2016; 58 (3): 124–129.

65. Горбачевский С.В., Мукимов Ф.Х., Шмальц А.А., Гренадеров М.А., Кольцов Ю.А., Хальвани М.Ю. Эффективность двухэтапной хирургической коррекции дефекта межжелудочковой перегородки, осложненного синдромом Эйзенменгера. *Детские болезни сердца и сосудов*. 2014; 2: 33–39.

66. Траклир®. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения. ЛС-002509-27072011. [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=3ee54c15-dde4-4f9c-ad24-98b60d764792&t=6787405a-d4a4-44db-8d8b-58c25dc6a356](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=3ee54c15-dde4-4f9c-ad24-98b60d764792&t=6787405a-d4a4-44db-8d8b-58c25dc6a356)

67. Траклир® ДТ. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения. ЛП-003496-14032016. [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=e8c65054-302e-499d-ad40-88805739ae70&t=](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=e8c65054-302e-499d-ad40-88805739ae70&t=)

68. Revatio (sildenafil) 20 mg film-coated tablets. EU Summary of Product Characteristics. 23.02.2017. Available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000638/WC500055840.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000638/WC500055840.pdf)

69. Ventavis (iloprost) 10, 20 microgram/ml nebuliser solution. EU Summary of Product Characteristics. 20.07.2017. Available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000474/WC500048691.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000474/WC500048691.pdf)

70. Kirbas A, Yalcin Y, Tanrikulu N, Güner O, Isik O. Comparison of inhaled nitric oxide and aerosolized iloprost in pulmonary hypertension in children with congenital heart surgery. *Cardiol. J*. 2012; 19 (4): 387–394.

71. Xu Z, Zhu L, Liu X, Gong X, Gattrell W, Liu J. Iloprost for children with pulmonary hypertension after surgery to correct congenital heart disease. *Pediatr. Pulmonol*. 2015; 50 (6): 588–595.

72. Loukanov T, Bucsenec D, Springer W, Sebening C,

- Rauch H, Roesch E, et al. Comparison of inhaled nitric oxide with aerosolized iloprost for treatment of pulmonary hypertension in children after cardiopulmonary bypass surgery. *Clin. Res. Cardiol.* 2011; 100 (7): 595–602.
73. Alehan D, Yıldırım I, Sahin M, Ozkutlu S, Ozer S, Karagöz T. Long-term inhaled iloprost use in children with pulmonary arterial hypertension. *Cardiol. Young.* 2012; 22 (4): 396–403.
74. Sung KW, Jeon YB, Kim NY, Park KY, Park CH, Choi CH, et al. The effects of perioperative inhaled iloprost on pulmonary hypertension with congenital heart disease. *Cardiology.* 2013; 126 (4): 224–229.
75. Moreno-Galdó A, Torrent-Vernetta A, de Mir Messa I, Rovira Amigo S, Gran Piña F, Gartner S, et al. Use of inhaled iloprost in children with pulmonary hypertension. *Pediatr. Pulmonol.* 2015; 50 (4): 370–379.
76. Limsuwan A, Wanitkul S, Khosithset A, Attanavanich S, Samankatiwat P. Aerosolized iloprost for postoperative pulmonary hypertensive crisis in children with congenital heart disease. *Int. J. Cardiol.* 2008; 129 (3): 333–338.
77. Müller M, Scholz S, Maxeiner H, Brenck F, Valeske K, Thul J, et al. Efficacy of inhaled iloprost in the management of pulmonary hypertension after cardiopulmonary bypass in infants undergoing congenital heart surgery. A case series of 31 patients. *HSR Proc. Intensive Care Cardiovasc. Anesth.* 2011; 3 (2): 123–130.
78. Zuckerman WA, Leaderer D, Rowan CA, Mituniewicz JD, Rosenzweig EB. Ambrisentan for pulmonary arterial hypertension due to congenital heart disease. *Am. J. Cardiol.* 2011; 107 (9): 1381–1385.
79. Takatsuki S, Rosenzweig EB, Zuckerman W, Brady D, Calderbank M, Ivy DD. Clinical safety, pharmacokinetics, and efficacy of ambrisentan therapy in children with pulmonary arterial hypertension. *Pediatr. Pulmonol.* 2013; 48 (1): 27–34.
80. Гипертензионная сосудистая болезнь легких, ассоциированная с врожденными пороками сердца у детей. Российские клинические рекомендации, 2016. <http://cr.rosminzdrav.ru/schema.html?id=356#/text>
81. Channick R, Badesch DB, Tapson VF, Simonneau G, Robbins I, Frost A, et al. Effects of the dual endothelin receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a placebo-controlled study. *J. Heart Lung Transplant.* 2001; 20: 262–263.
82. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galie N, Black CM, Keogh A, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 896–903.
83. Barst RJ, Ivy D, Dinghamse J, Widlitz A, Schmitt K, Doran A, et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of bosentan in paediatric patients with pulmonary arterial hypertension. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2003; 73: 372–382.
84. Rosenzweig EB, Ivy DD, Widlitz A, Doran A, Claussen LR, Yung D, et al. Effects of long-term bosentan in children with pulmonary arterial hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 46: 697–704.
85. Beghetti M, Haworth SG, Bonnet D, Barst RJ, Acar P, Fraisse A, Ivy DD, et al. Pharmacokinetic and clinical profile of a novel formulation of bosentan in children with pulmonary arterial hypertension: the FUTURE-1 study. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2009; 68: 948–955.
86. Berger RM, Haworth SG, Bonnet D, Dulac Y, Fraisse A, Galie N, et al. FUTURE-2: Results from an open-label, long-term safety and tolerability extension study using the pediatric Formulation of bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Int. J. Cardiol.* 2016; 202:52–58.
87. Géhin M, Sidharta PN, Dinghamse J. Bosentan Pharmacokinetics in Pediatric Patients with Pulmonary Arterial Hypertension: Comparison of Dried Blood Spot and Plasma Analysis. *Pharmacology.* 2016; 98 (3–4): 111–114.
88. Bowater SE, Weaver RA, Thorne SA, Clift PF. The safety and effects of bosentan in patients with a Fontan circulation. *Congenit. Heart Dis.* 2012; 7 (3): 243–249.
89. Derk G, Houser L, Miner P, Williams R, Moriarty J, Finn P, et al. Efficacy of Endothelin Blockade in Adults with Fontan Physiology. *Congenit. Heart Dis.* 2015; 10 (1): E11–16.
90. Agnoletti G, Gala S, Ferroni F, Bordese R, Appendini L, Pace Napoleone C, et al. Endothelin inhibitors lower pulmonary vascular resistance and improve functional capacity in patients with Fontan circulation. *J. Thorac Cardiovasc. Surg.* 2017; 153 (6): 1468–1475.
91. Brun H, Thaulow E, Fredriksen PM, Holmstrom H. Treatment of patients with Eisenmenger's syndrome with Bosentan. *Cardiol. Young.* 2007; 17 (3): 288–294.
92. Ivy DD, Doran A, Claussen L, Bingaman D, Yetman A. Weaning and discontinuation of epoprostenol in children with idiopathic pulmonary arterial hypertension receiving concomitant bosentan. *Am. J. Cardiol.* 2004; 93 (7): 943–946.
93. Gilbert N, Luther YC, Miera O, Nagdyman N, Ewert P, Berger F, et al. Initial experience with bosentan (Tracleer) as treatment for pulmonary arterial hypertension (PAH) due to congenital heart disease in infants and young children. *Z. Kardiol.* 2005; 94 (9): 570–574.
94. Apostolopoulou SC, Manginas A, Cokkinos DV, Rammos S. Effect of the oral endothelin antagonist bosentan on the clinical, exercise, and haemodynamic status of patients with pulmonary arterial hypertension related to congenital heart disease. *Heart.* 2005; 91 (11): 1447–1452.
95. van Loon RL, Hoendermis ES, Duffels MG, Vonk-Noordegraaf A, Mulder BJ, Hillege HL, et al. Long-term effect of bosentan in adults versus children with pulmonary arterial hypertension associated with systemic-to-pulmonary shunt: does the beneficial effect persist? *Am. Heart J.* 2007; 154 (4): 776–782.
96. Maiya S, Hislop AA, Flynn Y, Haworth SG. Response to bosentan in children with pulmonary hypertension. *Heart.* 2006; 92 (5): 664–670.
97. Simpson CM, Penny DJ, Cochrane AD, Davis AM, Rose ML, Wilson SE, et al. Preliminary experience with bosentan as initial therapy in childhood idiopathic pulmonary arterial hypertension. *J. Heart Lung Transplant.* 2006; 25 (4): 469–473.
98. Ivy DD, Rosenzweig EB, Lemarié JC, Brand M, Rosenberg D, Barst RJ. Long-term outcomes in children with pulmonary arterial hypertension treated with bosentan in real world clinical settings. *Am. J. Cardiol.* 2010; 106 (9): 1332–1338.
99. Hislop AA, Moledina S, Foster H, Schulze-Neick I, Haworth SG. Long-term efficacy of bosentan in treatment of pulmonary arterial hypertension in children. *Eur. Respir. J.* 2011; 38 (1): 70–77.
100. Taguchi M, Ichida F, Hirono K, Miyawaki T, Yoshimura N, Nakamura T, et al. Pharmacokinetics of bosentan in routinely treated Japanese pediatric patients with pulmonary arterial hypertension. *Drug Metab. Pharmacokinet.* 2011; 26 (3): 280–287.
101. Williams R, Houser L, Miner P, Aboulhosn J. Efficacy and safety of bosentan in adults with simple and complex Eisenmenger's syndrome. *Congenit. Heart Dis.* 2012; 7 (1): 12–15.
102. Mehta PK, Simpson L, Lee EK, Lyle TA, McConnell ME, Book WM. Endothelin receptor antagonist improve exercise tolerance and oxygen saturations in patients with Eisenmenger syndrome and congenital heart defects. *Tex. Heart Inst. J.* 2008; 35 (3): 256–261.
103. Kaya MG, Lam YY, Erer B, Ayhan S, Vatankulu MA, Nurkalem Z, et al. Long-term effect of bosentan therapy on cardiac function and symptomatic benefits in adult patients with Eisenmenger syndrome. *J. Card. Fail.* 2012; 18 (5): 379–384.
104. Gatzoulis MA, Rogers P, Li W, Harries C, Cramer D, Ward S, et al. Safety and tolerability of bosentan in adults with Eisenmenger physiology. *Int. J. Cardiol.* 2005; 98 (1): 147–151.
105. Kotlyar E, Sy R, Keogh AM, Kermeen F, Macdonald PS, Hayward CS, et al. Bosentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension associated with congenital cardiac disease. *Cardiol. Young.* 2006; 16 (3): 268–274.
106. Poindron D, Godart F, Duhamel A, Richard A, Francart C, Brevière GM, et al. The effect of an endothelin receptor antagonist in Eisenmenger syndrome: a single-center experience of 11 patients. *Arch. Mal. Coeur Vaiss.* 2006; 99 (5): 457–462.
107. Christensen DD, McConnell ME, Book WM, Mahle WT. Initial experience with bosentan therapy in patients with the Eisenmenger syndrome. *Am. J. Cardiol.* 2004; 94 (2): 261–263.
108. Diaz-Caraballo E, González-García AE, Reñones M, Sánchez-Recalde A, García-Río F, Oliver-Ruiz JM. Long-term bosentan treatment of complex congenital heart disease and Eisenmenger's syndrome. *Rev. Esp. Cardiol.* 2009; 62 (9): 1046–1049.
109. Monfredi O, Griffiths L, Clarke B, Mahadevan VS. Efficacy and safety of bosentan for pulmonary arterial hypertension in adults with congenital heart disease. *Am. J. Cardiol.* 2011; 108 (10): 1483–1488.
110. Duffels MG, Vis JC, van Loon RL, Berger RM, Hoendermis ES, van Dijk AP, et al. Down patients with Eisenmenger syndrome: is bosentan treatment an option? *Int. J. Cardiol.* 2009; 134 (3): 378–383.

111. Diller GP, Dimopoulos K, Kaya MG, Harries C, Uebing A, Li W, et al. Long-term safety, tolerability and efficacy of bosentan in adults with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Heart*. 2007; 93 (8): 974–976.
112. Schulze-Neick I, Gilbert N, Ewert R, Witt C, Gruenig E, Enke B, et al. Adult patients with congenital heart disease and pulmonary arterial hypertension: first open prospective multicenter study of bosentan therapy. *Am. Heart J.* 2005; 150 (4): 716.
113. D'Alto M, Vizza CD, Romeo E, Badagliacca R, Santoro G, Poscia R, et al. Long-term effects of bosentan treatment in adult patients with pulmonary arterial hypertension related to congenital heart disease (Eisenmenger physiology): safety, tolerability, clinical, and haemodynamic effect. *Heart*. 2007; 93 (5): 621–625.
114. Serino G, Guazzi M, Micheletti A, Lombardi C, Danesi R, Negura D, et al. Effect of bosentan on exercise capacity and clinical worsening in patients with dual-down and Eisenmenger syndrome. *Clin. Med. Insights Cardiol.* 2013; 7: 29–34.
115. Crepez R, Romeo C, Montanaro D, De Santis S. Long-term results of treatment with bosentan in adult Eisenmenger's syndrome patients with Down's syndrome related to congenital heart disease. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2013; 13: 74.
116. Abd El Rahman MY, Rentzsch A, Scherber P, Mebus S, Miera O, Balling G, et al. Effect of bosentan therapy on ventricular and atrial function in adults with Eisenmenger syndrome. A prospective, multicenter study using conventional and Speckle tracking echocardiography. *Clin. Res. Cardiol.* 2014; 103 (9): 701–710.
117. Beghetti M, Hoepfer MM, Kiely DG, Carlsen J, Schwierin B, Segal ES, et al. Safety experience with bosentan in 146 children 2–11 years old with pulmonary arterial hypertension: results from the European Postmarketing Surveillance program. *Pediatr. Res.* 2008; 64: 200–204.
118. Tracleer (bosentan) 62.5, 125 mg film-coated tablets. EU Summary of Product Characteristics. 14.07.2017. Actelion Pharmaceuticals Ltd.; Available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000401/WC500041597.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000401/WC500041597.pdf)
119. Sastry BK, Narasimhan C, Reddy NK, Raju BS. Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 43 (7): 1149–1153.
120. Singh TP, Rohit M, Grover A, Malhotra S, Vijayvergiya R. A randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study to evaluate the efficacy of oral sildenafil therapy in severe pulmonary artery hypertension. *Am. Heart J.* 2006; 151 (4): 851.e1–5.
121. Barst RJ, Ivy DD, Gaitan G, Szatmari A, Rudzinski A, Garcia AE, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of oral sildenafil citrate in treatment naive children with pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2012; 125 (2): 324–334.
122. Barst RJ, Beghetti M, Pulido T, Layton G, Konourina I, Zhang M, et al. STARTS-2: long-term survival with oral sildenafil monotherapy in treatment-naive pediatric pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2014; 129 (19): 1914–1923.
123. Van De Bruaene A, La Gerche A, Claessen G, De Meester P, Devroey S, Gillijns H, et al. Sildenafil improves exercise hemodynamics in Fontan patients. *Circ. Cardiovasc. Imaging*. 2014; 7 (2): 265–273.
124. Reinhardt Z, Uzun O, Bhole V, Ofoc V, Wilson D, Onuzo O, et al. Sildenafil in the management of the failing Fontan circulation. *Cardiol. Young*. 2010; 20 (5): 522–525.
125. Giordano R, Palma G, Poli V, Palumbo S, Russolillo V, Cioffi S, et al. First experience with sildenafil after Fontan operation: short-term outcomes. *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown)*. 2015; 16 (8): 552–555.
126. Lu XL, Xiong CM, Shan GL, Zhu XY, Wu BX, Wu GH, et al. Impact of sildenafil therapy on pulmonary arterial hypertension in adults with congenital heart disease. *Cardiovasc. Ther.* 2010; 28 (6): 350–355.
127. Zeng WJ, Lu XL, Xiong CM, Shan GL, Liu ZH, Ni XH, et al. The efficacy and safety of sildenafil in patients with pulmonary arterial hypertension associated with the different types of congenital heart disease. *Clin. Cardiol.* 2011; 34 (8): 513–518.
128. Mukhopadhyay S, Sharma M, Ramakrishnan S, Yusuf J, Gupta MD, Bhamri N, et al. Phosphodiesterase-5 inhibitor in Eisenmenger syndrome: a preliminary observational study. *Circulation*. 2006; 114 (17): 1807–1810.
129. Ревадио®. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения. III-000197-13052014. [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=59d051ad-f651-452e-acbd-aaae0b671b74&t=96e8cd08-f9fc-4471-a60b-303dc92f2b5a](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=59d051ad-f651-452e-acbd-aaae0b671b74&t=96e8cd08-f9fc-4471-a60b-303dc92f2b5a)
130. Olschewski H, Simonneau G, Galie N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347 (5): 322–329.
131. McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A, Tapson VF, Murali S, Channick RN, et al. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 174 (11): 1257–1263.
132. Rhodes J, Ubeda-Tikkanen A, Clair M, Fernandes SM, Graham DA, Milliren CE, et al. Effect of inhaled iloprost on the exercise function of Fontan patients: a demonstration of concept. *Int. J. Cardiol.* 2013; 168 (3): 2435–2440.
133. Ivy DD, Doran AK, Smith KJ, Mallory GB Jr, Beghetti M, Barst RJ, et al. Short- and long-term effects of inhaled iloprost therapy in children with pulmonary arterial hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 51 (2): 161–169.
134. Tissot C, Beghetti M. Review of inhaled iloprost for the control of pulmonary artery hypertension in children. *Vasc. Health Risk Manag.* 2009; 5 (1): 325–331.
135. Вентавис. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения. ЛСР-005775/10-160117. [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=50043553-1cc8-454a-97a3-b88491ce7347&t=768437a4-fa2e-4097-a413-4ef4f7bde608](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=50043553-1cc8-454a-97a3-b88491ce7347&t=768437a4-fa2e-4097-a413-4ef4f7bde608)
136. Galie N, Olschewski H, Oudiz RJ, Torres F, Frost A, Ghofrani HA. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation*. 2008; 117 (23): 3010–3019.
137. Volibris (ambrisentan) 5 mg film-coated tablets. EU Summary of Product Characteristics. 30.05.2017. Available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000839/WC500053065.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000839/WC500053065.pdf)
138. Волибрис®. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения. ЛП&001345&12122011. [http://www.grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=59e71335-29c7-4b21-b747-587519e40afa&t=19fd0286-2336-406e-9bef-fdf42f0ebd61](http://www.grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=59e71335-29c7-4b21-b747-587519e40afa&t=19fd0286-2336-406e-9bef-fdf42f0ebd61)
139. Blok IM, van Riel ACMJ, van Dijk APJ, Mulder BJM, Bouma BJ. From bosentan to macitentan for pulmonary arterial hypertension and adult congenital heart disease: Further improvement? *Int. J. Cardiol.* 2017; 227: 51–52.
140. Опсамит®. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата для медицинского применения. ЛП-003310-16112015. [http://www.grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=5ec22a4c-a3ba-41e0-a896-2b5f5a25c4ec&t=a80e9149-c45c-4b0f-8a97-f79e976fd6bb](http://www.grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=5ec22a4c-a3ba-41e0-a896-2b5f5a25c4ec&t=a80e9149-c45c-4b0f-8a97-f79e976fd6bb)
141. Opsumit (macitentan) 10 mg film-coated tablets. EU Summary of Product Characteristics (SPC). 08.02.2017; Available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002697/WC500160899.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002697/WC500160899.pdf)
142. Ghofrani HA, Galie N, Grimminger F, Grünig E, Humbert M, Jing ZC, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369 (4): 330–340.
143. Rubin LJ, Galie N, Grimminger F, Grünig E, Humbert M, Jing ZC, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a long-term extension study (PATENT-2). *Eur. Respir. J.* 2015; 45 (5): 1303–1313.
144. Rosenkranz S, Ghofrani HA, Beghetti M, Ivy D, Frey R, Fritsch A, et al. Riociguat for pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Heart*. 2015; 101 (22): 1792–1799.
145. Hoepfer MM, Klingler JR, Benza RL, Simonneau G, Langleben D, Naeije R, et al. Rationale and study design of RESPITE: An open-label, phase 3b study of riociguat in patients with pulmonary arterial hypertension who demonstrate an insufficient response to treatment with phosphodiesterase-5 inhibitors. *Respir. Med.* 2017; 122 (Suppl. 1): S18–S22.
146. Шмальц А.А., Горбачевский С.В. Риоцигуат и sildenafil в лечении легочной гипертензии: сходства и различия. *Пульмонология*. 2016; 26 (1): 85–91.
147. Адемпас. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения. ЛП-002639-310117. [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=8bea0e5b-b5d6-4154-b047-f667ce7430d7&t=a0f3e1e0-9899-488d-b136-4df0d9094638](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=8bea0e5b-b5d6-4154-b047-f667ce7430d7&t=a0f3e1e0-9899-488d-b136-4df0d9094638)
148. Adempas (riociguat) 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5 mg film-

coated tablets. EU Summary of Product Characteristics. 16.05.2017. Available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002737/WC500165034.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002737/WC500165034.pdf)

149. D'Alto M, Romeo E, Argiento P, Sarubbi B, Santoro G, Grimaldi N, et al. Bosentan-sildenafil association in patients with congenital heart disease related pulmonary arterial hypertension and Eisenmenger physiology. *Int. J. Cardiol.* 2012; 155 (3): 378–382.

150. Iversen K, Jensen AS, Jensen TV, Vejstrup NG,

Søndergaard L. Combination therapy with bosentan and sildenafil in Eisenmenger syndrome: a randomized, placebo-controlled, double-blinded trial. *Eur. Heart J.* 2010; 31 (9): 1124–1131.

151. Kaestner M, Schranz D, Warnecke G, Apitz C, Hansmann G, Miera O. Pulmonary hypertension in the intensive care unit. Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. *Heart.* 2016; 102 (Suppl. 2): ii57–66.

## РЕФЕРАТЫ

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ЛАКТОБАЦИЛЛУС ПЛАНТАРИУМ DSM 9843 (LP299V) В ПРОФИЛАКТИКЕ СВЯЗАННЫХ С АНТИБИОТИКАМИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫХ СИМПТОМОВ У ДЕТЕЙ – РАНДОМИЗИРОВАННОЕ, ДВОЙНОЕ СЛЕПОЕ, ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛИРУЕМОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Задача исследования – определить, уменьшает ли *Lactobacillus plantarum* DSM9843 (LP299V) (Лактобактерии плантарум) частоту ассоциированных с антибиотиками нарушений стула и желудочно-кишечных симптомов у детей, а также безопасность назначения препарата детям, принимающим антибиотики. Проведено проспективное двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое многоцентровое параллельное исследование среди детей, проходящих амбулаторную антибактериальную терапию в учреждениях первичной медико-санитарной помощи. Детям давали P299V/плацебо во время приема антибиотиков и в течение 1 недели после окончания лечения. Первичной мерой результата было наличие хотя бы одного случая нарушения стула. Желудочно-кишечные симптомы (боль в животе, вздутие живота, рвота и метеоризм) наблюдались до 1 недели после последнего приема исследуемого продукта. В общей сложности 438 детей (мужчины: 235, женщины: 203) в возрасте 1–11 лет (среднее±СО: 5,2±2,7) были рандомизирова-

ны для приема LP299V (n=218) или плацебо (n=220). Частота нарушений стула в обеих группах (LP299V и плацебо) была сходной, 39% против 44,5% соответственно (p=0,26), равно как и среднее количество этих нарушений (3,9±3,5 против 4,7±6,3; p=0,09). Связанная с антибиотиками диарея (определяемая как ≥3 случаев жидкого/водянистого стула в сутки, начиная с 2 часов после начала лечения антибиотиками до конца исследования) наблюдалась у 2,8% пациентов, получавших LP299V, по сравнению с 4,1% в группе плацебо (p=0,4). Число детей с абдоминальными симптомами в двух группах не отличалось. Выводы: LP299V по сравнению с плацебо не имели никакого положительного эффекта в случаях нарушения стула, среднего количества нарушений и абдоминальных симптомов. LP299V имеют удовлетворительный уровень безопасности.

Agnieszka Olek, Marek Woynarowski, Irini Lazou Ahrén, Jarosław Kierkuś, Piotr Socha, Niklas Larsson, Gunilla Önning. *The Journal of Pediatrics.* 2017; 186: 82–86.

### ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ МОГУТ ИГРАТЬ ВАЖНУЮ РОЛЬ В СИМПТОМАХ БОЛЕЗНИ КРОНА У ДЕТЕЙ И ДЕТСКОЙ ИНВАЛИДНОСТИ

Задача исследования – изучить относительное воздействие активности болезни и психологических факторов на самостоятельную оценку симптомов болезни Крона и инвалидности у детей. Участники (n=127 детей в возрасте 8–18 лет) заполняли анкеты с вопросами о тяжести симптомов и инвалидности, а также психологических факторов, таких как тревога, депрессия, оценка болей и преодоление проблем. Активность болезни измеряли согласно Педиатрическому индексу активности болезни Крона. Для проверки влияния активности болезни и психологических факторов на симптомы болезни использовалось моделирование структурных уравнений. В гипотетической модели для оценки симптомов психологические факторы (β=0,58, p<0,001) были в значительной степени связаны с симптомами

болезни, но не с ее активностью. В модели для оценки инвалидности выявлены значительные ассоциации как для психологических факторов (β=0,75, p<0,001), так и для активности заболевания (β=0,61, p<0,05). Выводы: симптомы болезни Крона у детей и подростков связаны не только с активностью болезни. Беспокойство, депрессия и осознание болезни имеют важное значение для самостоятельной оценки пациентом тяжести симптомов. Врачам стоит учитывать, что субъективная оценка симптомов может быть обусловлена психологическими факторами и не всегда является показателем активности болезни.

Miranda A.L. van Tilburg, Robyn Lewis Claar, Joan M. Romano, Shelby L. Langer, Douglas A. Drossman, William E. Whitehead, Bisher Abdullah, Rona L. Levy. *The Journal of Pediatrics.* 2017; 184: 94–100.