

© Джордж Хансманн, Кристиан Апиц, 2017

Джордж Хансманн¹, Кристиан Апиц²

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ДЕТЕЙ (ЭКСПЕРТНОЕ ЗАКЛЮЧЕНИЕ ЕВРОПЕЙСКОГО ПЕДИАТРИЧЕСКОГО СООБЩЕСТВА ПО ВАСКУЛЯРНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЯМ ЛЕГКИХ ПОД РЕДАКЦИЕЙ ISHLT И DGPK)*

¹Отделение детской кардиологии и интенсивной терапии, Медицинский институт Ганновера, Ганновер, Германия; ²Отделение детской кардиологии, Детская университетская больница Ульма, Ульм, Германия

Лечение легочной гипертензии (ЛГ) у детей и взрослых, ассоциированной с поражением сердца или без него, за последние два десятилетия претерпело значительные позитивные изменения. Так называемые специфические лекарственные препараты для лечения легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) (ЛАГ-специфические), зарегистрированные в настоящее время для взрослых пациентов с ЛАГ, имеют три основных механизма действия, реализуемых через эндотелин, оксид азота и простагландин. Многие медицинские центры, специализирующиеся на лечении ЛГ, используют для неизлечимо больных пациентов (по жизненным показаниям) лекарственные средства вне зарегистрированных показаний. ЛГ сосудистого происхождения (ЛГСП) у детей – это полиэтиологическое заболевание, и выбор оптимального лечения является трудной задачей. В настоящее время терапия ЛАГ/ЛГСП у детей в значительной степени основывается на результатах исследований, полученных у взрослых пациентов; однако не так давно были проведены первые рандомизированные исследования с участием детей с ЛАГ. Мы представляем рекомендации экспертного консенсуса по лечению детей с ЛГ. Класс рекомендаций и уровень доказательности определялись на основании данных, полученных при исследовании детской популяции, или на основании данных исследований с участием взрослых, в которые были включены более 10% детей. После выполненного анализа опубликованных литературных данных и данных исследований были разработаны стратегия и алгоритмы лечения, которые могут стать основой схемы лечения детей с ЛГ. В статье обсуждаются вопросы ранней комбинированной (двойной и тройной) ЛАГ-специфической терапии у пациентов с ЛАГ II–IV функционального класса и у пациентов с недостаточным ответом на стартовое лечение. Для детей с прогрессирующей, тяжелой ЛАГ и недостаточным ответом на терапию достигнутые успехи в разработке лекарственных средств, усовершенствование терапевтических вмешательств и хирургических подходов обеспечивают появление новых многообещающих возможностей, позволяющих предотвратить, замедлить или минимизировать развитие правожелудочковой недостаточности и снижение выброса левого желудочка в результате его сдавления. В частности, предварительные данные катамнестического наблюдения больных с ЛАГ свидетельствуют о том, что наложение анастомоза Поттса (между левой легочной артерией и нисходящей частью аорты) может быть паллиативной альтернативой или подготовительным этапом перед двусторонней трансплантацией легких у детей с терминальной стадией ЛАГ.

Ключевые слова: легочная гипертензия, сердечная недостаточность, фармакотерапия, лекарственные средства, рандомизированное контролируемое исследование, предсердная септостомия (атриосептостомия) и анастомоз Поттса в разных комбинациях.

Цит.: Джордж Хансманн, Кристиан Апиц. Диагностика и лечение легочной гипертензии у детей (экспертное заключение Европейского педиатрического сообщества по васкулярным заболеваниям легких под редакцией ISHLT и DGPK). *Педиатрия*. 2017; 96 (2): 191–213.

*Эта статья написана коллективом авторов, являющихся членами Европейского сообщества специалистов по заболеваниям легочных сосудов у детей [European Paediatric Pulmonary Vascular Disease (PVD) Network] (председатель рабочей группы: Дж. Хансманн, сопредседатель рабочей группы: К. Апиц); ISHLT, International Society of Heart and Lung Transplantation (Международное общество специалистов по трансплантации сердца и легких); DGPK, German Society of Paediatric Cardiology (Немецкое общество специалистов по детской кардиологии). Статья впервые была опубликована в журнале Heart. 2016; 102: ii67–ii85. doi:10.1136/heartjnl-2015-309103.

Контактная информация:

Джордж Хансманн – проф. отделения детской кардиологии и интенсивной терапии, Медицинский институт Ганновера, Германия
Адрес: Германия, 30625, Hannover, Carl-Neuberg str., 1
E-mail: georg.hansmann@gmail.com
Статья поступила 20.03.17,
принята к печати 24.03.17.

Contact Information:

Georg Hansmann – prof. FESC, FAHA, Department of Paediatric Cardiology and Critical Care, Hannover Medical School
Address: Germany, 30625, Hannover, Carl-Neuberg str., 1
E-mail: georg.hansmann@gmail.com
Received on Mar. 20, 2017,
submitted for publication on Mar. 24, 2017.

TREATMENT OF CHILDREN WITH PULMONARY HYPERTENSION (EXPERT CONSENSUS STATEMENT ON THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PAEDIATRIC PULMONARY HYPERTENSION BY ISHLT AND DGPK)

¹Department of Paediatric Cardiology and Critical Care, Hannover Medical School, Hannover, Germany;

²Division of Paediatric Cardiology, Children's University Hospital Ulm, Ulm, Germany

Treatment of children and adults with pulmonary hypertension (PH) with or without cardiac dysfunction has improved in the last two decades. The so-called pulmonary arterial hypertension (PAH)-specific medications currently approved for therapy of adults with PAH target three major pathways (endothelin, nitric oxide, prostacyclin). Moreover, some PH centres may use off-label drugs for compassionate use. Pulmonary hypertensive vascular disease (PHVD) in children is complex, and selection of appropriate therapies remains difficult. In addition, paediatric PAH/PHVD therapy is vastly based on experience and trial data from adult rather than paediatric studies; however, the first randomised paediatric PAH trials have been conducted recently. We present consensus recommendations for the treatment of children with PH. Class of recommendation and level of evidence were assigned based on paediatric data only or on adult studies that included >10% children. After a systematic literature search and analysis of the published data, we developed treatment strategies and algorithms that can guide goal-oriented PH therapy. We discuss early combination therapy (double, triple) in patients with PAH in functional class II–IV and in those with inadequate response to the initial pharmacotherapy. In those children with progressive, severe PAH and inadequate response, advances in drug development, and interventional and surgical approaches provide promising new strategies to avoid, reverse or ameliorate right heart failure and left ventricular compression. In particular, first follow-up data indicate that Potts shunt (left pulmonary artery to descending aorta anastomosis) may be an alternative destination therapy, or bridge to bilateral lung transplantation, in end-stage paediatric PAH.

Keywords: pulmonary hypertension, heart failure, pharmacotherapy, drugs, randomized controlled trial, atrial septostomy and Potts shunt, in multiple combinations.

Quote: Georg Hansmann, Christian Apitz. Treatment of children with pulmonary hypertension (Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension by ISHLT and DGPK). *Pediatrics*. 2017; 96 (2): 191–213.

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) в настоящее время является значимой причиной инвалидизации и смертности у детей. Несмотря на недавние успехи в разработке ЛАГ-специфических лекарственных средств, выживаемость больных с идиопатической ЛАГ остается низкой, а у детей, по всей видимости, она меньше, чем у взрослых [1]. За последние несколько лет лечение ЛАГ претерпело впечатляющее развитие и привело к появлению 10 новых лекарственных средств, зарегистрированных в настоящее время для лечения взрослых пациентов. Они относятся к трем фармакологическим группам (имеют три основных механизма действия) и могут применяться перорально, ингаляционно, подкожно и внутривенно. В ближайшем будущем ожидается появление новых ЛАГ-специфических лекарственных препаратов. Современные ЛАГ-специфические медикаментозные средства способствуют уменьшению симптомов заболевания у пациентов с ЛАГ и замедляют прогрессирование заболевания. Однако появляющиеся новые тактики медикаментозного лечения для взрослых пациентов с ЛАГ, например, стартовая пероральная комбинированная терапия, недостаточно хорошо изучены у детей. Более того, полиэтиологичный характер ЛГ сосудистого происхождения (ЛГСП) у детей существенно затрудняет выбор возможных средств лечения и не приемлет необдуманного назначения любых имеющихся в наличии ЛАГ-специфических

препаратов. Лечение ЛГ у детей скорее представляет собой комплексную стратегию, включающую оценку тяжести и прогноза заболевания в каждом конкретном случае, оценку эффективности различных лекарственных средств и их взаимодействия при возможных комбинациях, а также лекарственное взаимодействие с сопутствующими препаратами.

Недавно были описаны современные методы хирургического лечения и интервенционных вмешательств для паллиативного лечения детей с тяжелой ЛАГ. Благоприятные эффекты применения подобной тактики ведения больных основаны на уменьшении избыточного давления в правом желудочке (ПЖ) с последующим уменьшением смещения межжелудочковой перегородки в сторону левого желудочка (ЛЖ), что приводит к улучшению систолической и диастолической функций ЛЖ.

В этой статье представлен всесторонний обзор существующих медикаментозных и интервенционных/хирургических методов лечения у детей с ЛГ, а также рекомендации Европейского педиатрического сообщества по васкулярным заболеваниям легких [European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network].

Методы

Рекомендации, перечисленные в табл. 1, представлены в рамках классификации, предложенной Европейским обществом кардиологов [European

Society of Cardiology, ESC] и Американской кардиологической ассоциацией [American Heart Association], и основаны на данных исследований, проведенных у детей, а также на данных исследований с участием взрослых пациентов, включавших более 10% детей (приведен класс рекомендации и уровень доказательности). Процедура определения класса рекомендации, уровня доказательности и сам процесс голосования членов рабочей группы описаны в кратком обзоре [2]. С января 1990 г. по ноябрь 2015 г. был выполнен компьютерный поиск в библиографических базах данных PubMed/MEDLINE. Также проводился поиск данных клинических исследований, руководств и обзоров, полученных при исследовании педиатрической популяции, с использованием следующих ключевых слов: «легочная гипертензия», «сердечная недостаточность», «фармакотерапия», «лекарственные средства», «рандомизированное контролируемое исследование», «предсердная септостомия» (атриосептостомия) и «анастомоз Поттса» в разных комбинациях. Основное внимание уделялось фармакотерапии и интервенционной диагностике/хирургической терапии ЛГ 1-й группы (т.е. ЛАГ) по классификации ЛГ, представленной на Всемирном симпозиуме в Ницце в 2013 г. Терапия ЛГ 2–5 групп вызывает споры и требует отдельного обсуждения. Особые аспекты, касающиеся лечения ЛГ в острых и критических состояниях [3], лечения пациентов с ЛАГ, ассоциированной с врожденным пороком сердца (ВПС) [4], и терапии ЛГ новорожденных, ассоциированной с острым и хроническим заболеванием легких (ХЗЛ) [5], обсуждаются в отдельных статьях специального выпуска.

Фармакотерапия

Медикаментозная терапия ЛГ заключается в сочетании поддерживающей терапии «ЛАГ-специфической» терапии (табл. 1). Подробная информация о дозах соответствующих лекарственных

средств, нежелательных эффектах и другие сведения представлены в табл. 2.

Общей целью любой терапии ЛГ является перевод пациента из группы «высокого риска» в группу «низкого риска» [6] (рис. 1).

«Поддерживающая» («традиционная») терапия. Лекарственные средства, используемые для коррекции ЛЖ-недостаточности, первоначально применялись и для терапии пациентов с ПЖ-недостаточностью. Поддерживающая терапия может включать применение кислорода, антикоагулянтов, диуретиков, антагонистов минералокортикоидных рецепторов (спиронолактона), дигоксина. Эти группы медикаментозных препаратов назначаются индивидуально, поскольку в проведенных к настоящему времени клинических исследованиях либо не было получено данных высокой степени доказательности об эффективности большинства из этих лекарственных средств при применении у (взрослых и) детей с ЛГ, либо полученные данные были неопределенными и противоречивыми.

Дополнительное применение кислорода. У детей с ЛГ и нарушением перфузионной способности легких (например, у грудных детей с ХЗЛ/бронхолегочной дисплазией и у пациентов с ЛГ, проживающих на большой высоте над уровнем моря) благоприятный эффект, как правило, дают ингаляции кислорода в ночное время (или постоянно) поскольку это позволяет предотвратить хроническую альвеолярную гипоксемию. Длительное применение кислорода в ночное время способствует уменьшению выраженности клинических симптомов у пациентов с синдромом Эйзенменгера, однако не способствует увеличению выживаемости [8]. Кислородотерапия обоснована у пациентов с гипоксемической ЛГ, у которых насыщение крови кислородом составляет менее 92% и/или $paO_2 < 60$ мм рт. ст. Применение кислорода считается обоснованным, если оно сопровождается стойким

Низкий риск	ДЕТЕРМИНАНТЫ РИСКА	Высокий риск
нет	Клинические признаки ПЖ недостаточности	есть
нет	Прогрессирование симптомов	есть
нет	Обмороки	есть
I, II	ФК по ВОЗ	III, IV
Минимально повышен	Уровень BNP/NT-proBNP	Значительно повышен
	Эхокардиография	Выраженное увеличение ПЖ/ дисфункция ПЖ Перикардальный выпот
СИ > 3 л/мин/м ² mPAP/mSAP < 0,5 Острая вазореактивность	Гемодинамика	СИ < 2,5 л/мин/м ² mPAP/mSAP > 0,75 mRAP > 15 мм рт. ст. PVRi > 15 WU*м ²

Рис. 1. Стратификация риска у детей при ЛГ.

Вышеперечисленные критерии используются для разграничения больных из групп низкого и высокого риска. Больные группы промежуточного риска имеют переходные клинико-инструментально-лабораторные показатели, которые в таблице отдельно не выделены. Представленные факторы риска в педиатрии имеют уровень доказательности С ввиду недостаточного объема или отсутствия данных, полученных при исследовании детей. Медицинские работники для оценки риска могут включить в эту таблицу в качестве дополнительных критериев: отношение легочного сосудистого сопротивления (PVR) к системному сосудистому сопротивлению (SVR), пройденную дистанцию во время проведения теста с 6-минутной ходьбой и максимальное потребление кислорода ($VO_2 \max$), по данным кардиопульмонального теста с физической нагрузкой, однако при этом необходимо определить пороговые величины для этих критериев. Следует отметить, что большинство этих критериев валидны преимущественно для ИЛАГ, и приведенные выше пороговые величины не всегда могут быть применимы к другим формам ЛАГ. Более того, при оценке риска необходимо учитывать применение зарегистрированных лекарственных средств и их влияние на перечисленные переменные. В измененном варианте по материалам McLaughlin et al. [6]. BNP – мозговой натрийуретический пептид; СИ – сердечный выброс (syn. Qs); mPAP – среднее давление в легочной артерии; mRAP – среднее давление в правом предсердии; NT-pro BNP – N-терминальный про-BNP; PVRi – индекс PVR; III – правое предсердие; ПЖ – правый желудочек; SVRi – индекс SVR.

Рекомендации по лечению детей с ЛГ

Рекомендации	КР	УД
Кислородотерапия – обоснована у пациентов с гипоксемической ЛГ, у которых наблюдается стойкое снижение насыщения крови кислородом <92% или $paO_2 < 60$ мм рт. ст.	Па	С
Ингаляционный кислород может быть особенно эффективен у пациентов с ЛГ и проявлениями паренхиматозного заболевания легких (например, при бронхолегочной дисплазии/ХЗЛ)	Па	В
Ингаляция кислорода может быть эффективна у пациентов с ЛГ на фоне наличия внутрилегочного шунта и у пациентов с ЛГ, проживающих на большой высоте над уровнем моря или во время перелета на самолете	Па	С
По результатам исследований с участием взрослых пациентов с ЛАГ и сердечной недостаточностью, блокаторы минералокортикоидных рецепторов (спиронолактон) могут быть эффективны у пациентов с ЛАГ за счет улучшения диастолической функции ПЖ и ЛЖ, особенно при «сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса»	Па	С
Вопрос о применении диуретиков может быть рассмотрен у отдельных пациентов детского возраста с ЛГ	Пб	С
Терапию с применением диуретиков следует начинать осторожно, поскольку у пациентов с ЛГ/ЛГСП часто наблюдается зависимость от преднагрузки для поддержания оптимального сердечного выброса	I	С
Эффект длительного применения антикоагулянтов (варфарина, фенпрокумона) у детей с ЛАГ не ясен (к настоящему моменту у детей не изучен)	Пб	С
Длительное применение антикоагулянтов может быть полезным у пациентов с прогрессирующей ИЛАГ/НЛАГ (эмпирическое целевое МНО 2–2,5), у пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией (ХТЛГ), у пациентов с низким сердечным выбросом и у пациентов с состояниями, сопровождающимися гиперкоагуляцией	Па	С
Показания для антикоагуляционной терапии должны быть тщательно рассмотрены, особенно у детей младшего возраста, склонных к геморрагическим осложнениям. В этих случаях в качестве альтернативы можно использовать антиагрегантную терапию (например, ацетилсалициловую кислоту)	Пб	С
Применение антикоагулянтов может потенциально нанести вред детям с наследственной геморрагической телеангиэктазией и портолегочной гипертензией	III гарм	С
Перед началом целенаправленной терапии ЛАГ при хронической ЛГ/ЛГСП необходимо определить вероятность ответа на применение вазодилатора с помощью процедуры катетеризации сердца и необходимо исключить наличие анатомической обструкции вследствие патологии легочных сосудов или левых отделов сердца [16]	I	В
Блокаторы кальциевых каналов (БКК): попытку монотерапии БКК следует предпринимать только у тех пациентов, у которых ранее была выявлена положительная острая реакция на ингаляцию $NO \pm$ кислород, т.е. у которых наблюдался положительный ответ на острый тест на вазореактивность (ОТВ) («пациенты с ответом на острый тест на вазореактивность – ОТВ»)	Па	С
У детей с отрицательным ОТВ, а также у пациентов с отсутствием или с неустойчивым ответом на терапию БКК следует провести стратификацию риска для определения дополнительной целенаправленной терапии	Па	С
Применение БКК противопоказано у детей, не проходивших ОТВ, не ответивших на ОТВ, а также у пациентов с ПЖ-недостаточностью, т.е. с функциональным классом IV по классификации ВОЗ, вне зависимости от ответа на ОТВ (ввиду потенциального отрицательного инотропного эффекта БКК, особенно у пациентов с низким сердечным выбросом)	III гарм	С
Большинство детей с тяжелой ЛАГ не отвечают на острый тест с применением вазодилатора ($iNO \pm$ кислород) и требуют «целенаправленной» терапии с применением других лекарственных средств (исключая БКК)	I	С
У детей с хронической ЛГ/ЛГСП легкой или средней степени тяжести и низким риском (рис. 1) рекомендуется начинать лечение с пероральной специфической целенаправленной терапии (рис. 2 и 3), независимо от отрицательного ОТВ, с применением либо ингибитора ФДЭ-5, либо антагониста рецепторов эндотелина	I	В
Пероральное назначение силденафила может быть эффективно в ситуации отмены терапии с применением ингаляционного NO при ЛГ в послеоперационном периоде или при наличии ЛГ, связанной с существующим ХЗЛ	Па	В
Пероральная терапия силденафилом в высоких дозах (определенная в РКИ STARTS-1/-2 и описанная в табл. 2), либо в рамках монотерапии, либо в качестве дополнительного препарата, у детей (>8 кг, >1 года) с ЛАГ/ЛГСП характеризуется неблагоприятным соотношением риска/пользы, учитывая потенциальную повышенную смертность	III гарм	В
Внутривенное применение силденафила может иметь свои преимущества у новорожденных с ПЛГН, получающих или не получающих ингаляционный NO	Па	С
При тяжелой (функциональный класс IV по классификации ВОЗ) и/или быстро прогрессирующей ЛАГ/ЛГСП (диагностированной по результатам катетеризации сердца или неинвазивного инструментального исследования) необходимо безотлагательно начать постоянное внутривенное введение аналога простациклина, эпопростенола или трепростинила (начать с монотерапии простаноидом или с двойной/тройной комбинированной терапии, включающей аналог простациклина)	I	С

Рекомендации	КР	УД
В определенных обстоятельствах следует рассмотреть возможность начала терапии аналогом простагличина с внутривенного трепростинила (КРПа, С) или внутривенного илопроста (КРПа, С), вместо эпопростенола, учитывая преимущества более длительного периода полувыведения из плазмы и более высокой стабильности/легкого применения трепростинила и илопроста (см. основной текст и табл. 2, где описаны показания и побочные эффекты)	Па	С
Вопрос о ранней комбинированной терапии с применением двух пероральных ЛАГ-специфических лекарственных средств можно рассмотреть у детей с впервые диагностированной ВОЗ (ранее не получавших терапию) с функциональным классом II–III по классификации ВОЗ	Пб	С
Комбинированное применение внутривенного (например, эпопростенола, трепростинила) или подкожного аналога простагличина (трепростинила) в сочетании с одним или двумя пероральными ЛАГ-специфическими препаратами (например, силденафилом, бозентаном) может способствовать более длительной выживаемости при ЛАГ	Пб	С
Ингаляционный NO применяется преимущественно в условиях БИТ и эффективен у пациентов с острым легочным сосудистым кризом и/или резким обострением ЛГ на фоне существующего паренхиматозного заболевания легких и/или ПЛГН	I	В
В качестве сопутствующего препарата силденафил необходимо назначать для профилактики феномена «отдачи» у пациентов с ЛГ, у которых наблюдаются признаки повышенного PAP на фоне отмены ингаляционного NO (иNO), и несмотря на предшествующую постепенную отмену иNO требуется возобновление его применения	I	В
Атриосептостомия может быть предложена пациентам с функциональным классом III и IV и рецидивирующими обморочными состояниями на фоне комбинированной медикаментозной терапии, а также в качестве паллиативного вмешательства на переходном этапе к трансплантации легких для повышения шансов на выживаемость в период ожидания донорского органа	Пб	С
На основании анализа небольшой серии случаев с описанием детей с терминальной стадией ЛАГ хирургическое вмешательство с наложением анастомоза между левой легочной артерией и нисходящей частью аорты (анастомоз Поттса) может быть ценным альтернативным методом терапии (конечная целевая терапия) или переходным этапом к двусторонней трансплантации легких, по крайней мере, в отдельных случаях	Пб	С

Рекомендации представлены в рамках классификации, предложенной Европейским обществом кардиологов и Американской кардиологической ассоциацией, и основаны только на данных, полученных у детей (класс рекомендации, уровень доказательности). Процедура определения класса и уровня и процесс голосования среди членов рабочей группы описаны в кратком обзоре [2] в специальном выпуске. Рекомендации по терапии ЛГ при хроническом заболевании легких в неонатальном периоде и при персистирующей ЛГ у новорожденных (ПЛГН) [5], а также при ЛАГ, ассоциированной с ВПС [4], описаны в отдельных статьях в этом специальном выпуске.

ОТВ – острый тест на вазореактивность (с применением вазодилатора); ООВТ – ответ на острый тест на вазореактивность; БКК – блокаторы кальциевых каналов; КР – класс рекомендации; НЛАГ – наследственная легочная артериальная гипертензия; БИТ – блок интенсивной терапии; иNO – ингаляционный оксид азота; МНО – международное нормализованное отношение; ИЛАГ – идиопатическая легочная артериальная гипертензия; УД – уровень доказательности; ЛАГ – легочная артериальная гипертензия; ФДЭ-5 – фосфодиэстераза 5-го типа; ЛГ – легочная гипертензия; ЛГСП – легочная гипертензия сосудистого происхождения; ПЛГН – персистирующая легочная гипертензия у новорожденных; РКИ – рандомизированные контролируемые исследования.

повышением насыщения крови кислородом и уменьшением клинических симптомов ЛАГ.

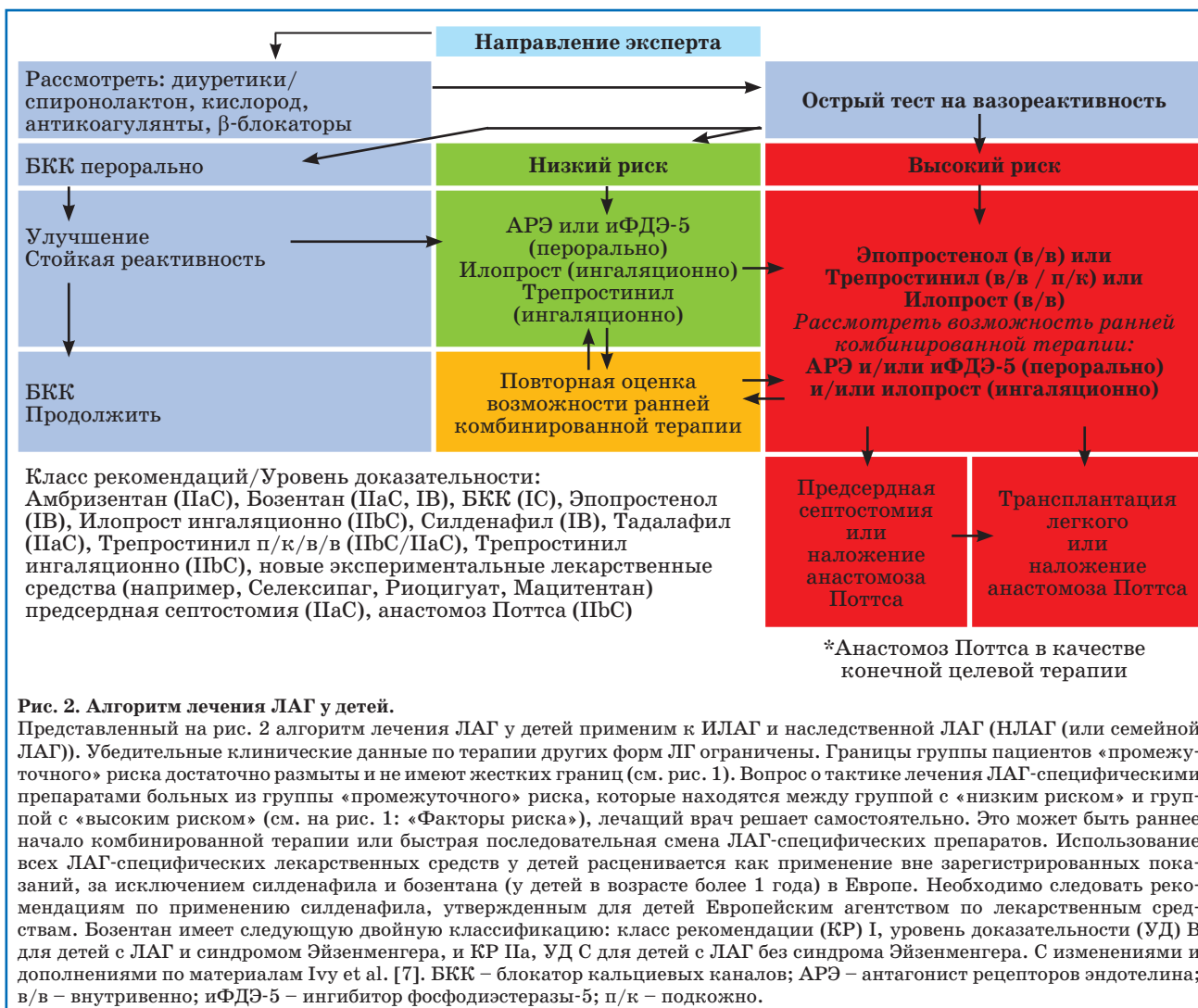
Диуретики (петлевые диуретики, тиазиды). Диуретики, такие как фуросемид, у пациентов с ЛАГ, как правило, используются слишком часто и неоправданно. Применять диуретики следует с осторожностью, поскольку состояние пациентов с ЛАГ зависит от преднагрузки на сердце, которая необходима для поддержания достаточного сердечного выброса.

Препараты наперстянки. В настоящее время не имеется достаточного количества клинических данных об эффективности препаратов наперстянки, чтобы рекомендовать или не рекомендовать использование дигоксина у взрослых пациентов или у детей с ЛАГ на фоне нарушения функции ПЖ [9], а также при появлении явных признаков ПЖ-недостаточности.

Антагонисты минералокортикоидных рецепторов (спиронолактон). Спиронолактон оказывает лишь незначительный диуретический эффект, но в то же время блокирует альдостерон и каскад превращений в ренин-ангиотензин-альдостероновой системе. По результатам клинических исследований ARIES-1/-2 создается впечатление, что блокаторы минералокортикоидных рецепторов (например, спиронолактон) оказывают положительный эффект при remodelировании и нарушении функции ПЖ [10]. По результатам

анализа полученных данных клинических исследований ARIES-1/-2 у взрослых пациентов с ЛАГ, получавших амбризентан в комбинации со спиронолактоном, наблюдались более благоприятные исходы, чем у пациентов, получавших монотерапию амбризентаном [10]. Позднее было обнаружено, что уровни альдостерона и его мишени – галектина-3 (который обладает профибротическим эффектом) повышены в плазме у взрослых пациентов с ЛАГ и взаимосвязаны с функциональным классом ЛГ по классификации ВОЗ, что указывает на возможную принадлежность альдостерона и галектина-3 к тандемным биомаркерам [11].

Применение антикоагулянтов. Возможный благоприятный эффект длительного применения антикоагулянтов (кумадина, варфарина) у пациентов детского возраста с ЛАГ не изучалось, а их применение у взрослых с ЛАГ в настоящее время является предметом споров [12]. Роль новых пероральных антикоагулянтов (НПАК) в лечении ЛАГ неизвестна. Так, аспирин может считаться альтернативой кумадина или варфарина при ИЛАГ/НЛАГ у детей, особенно у детей младшего возраста и физически активных детей с предположительно повышенным риском кровотечения, ввиду более высокой вероятности случайных повреждений и травм (табл. 2). В руководстве ESC/ERS для взрослых пациентов с ЛГ (2015) специально



подчеркивается, что вопрос о применении антикоагулянтов может рассматриваться только у взрослых пациентов с ИЛАГ/НЛАГ и ЛАГ, ассоциированной с применением анорексигенов (класс рекомендации IV, уровень доказательности C) [12]. Вопрос о применении пероральных антикоагулянтов при синдроме Эйзенменгера является спорным, что связано с необходимостью поддерживать хрупкий баланс между высоким риском возникновения тромбоза легочной артерии и инсульта и повышенным риском кровотечений и кровохарканья [13, 14]. Применение антикоагулянтов у детей с наследственной геморрагической телеангиэктазией [15] или с портолегочной гипертензией потенциально может нанести вред.

Многие медицинские центры, специализирующиеся на лечении ЛГ, рекомендуют применение пероральных антикоагулянтов (кумадина, варфарина) у детей с ИЛАГ/НЛАГ высокого риска (рис. 1 и 2), у детей с ЛАГ и с низким сердечным выбросом, у пациентов детского возраста с состояниями, сопровождающимися гиперкоагуляцией, и/или у пациентов с длительно стоящими катетерами (эмпирическое целевое значение МНО составляет 2–2,5; в некоторых центрах у детей младшего возраста рекомендуется поддерживать МНО на уровне 1,5–2).

Плановая вакцинация для детей с ЛАГ, как правило, рекомендована, особенно против гриппа, инфекции респираторно-синцитиального вируса и коклюша, а также против пневмококковых инфекций, кото-

рые могут привести к обострению ЛГ и повысить частоту осложнений и смертность [16].

Рекомендации по лечению ЛГ у детей, представленные в данной работе (табл. 1 и 2), основаны на анализе результатов исследований с участием пациентов детского возраста с ЛАГ, исследований с участием взрослых пациентов, в которые были включены по крайней мере 10% детей, а также на результатах наиболее современных исследований (2013–2015) с применением новых пероральных лекарственных средств (см. методы в кратком обзоре) [2]. Основные данные по результатам рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) с участием взрослых пациентов с ЛАГ обобщены в табл. 3–6.

Стоит отметить, что большинство ЛАГ-специфических лекарственных средств для лечения ЛАГ, обсуждаемые в данной работе, не зарегистрированы Европейским агентством по лекарственным средствам (ЕМА) или Управлением США по надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) для применения у детей с ЛАГ (таким образом, они применяются «вне зарегистрированных показаний»).

Блокаторы кальциевых каналов

Для больных с ЛГ, имеющих положительный ответ при проведении острого теста на вазореактивность (ОТВ), препаратом первого выбора в лечении ЛАГ является пероральное назначение блокатора кальциевых каналов (БКК) (амлодипина, нифедипи-

на или дилтиазема) (табл. 2). Для пациентов детского возраста с ИЛАГ/НЛАГ, не имеющих анастомозов (шунтов) (т.е. соотношение легочного кровотока к системному кровотоку ($Q_p:Q_s$) у таких больных =1:1), положительным ответом на ОТВ считается изменение гемодинамических параметров в сосудах легких, при которых происходит снижение среднего давления в легочной артерии (РАР) более чем на 20% от исходного и уменьшается соотношение индекса легочного сосудистого сопротивления (PVRi) к индексу системного сосудистого сопротивления (SVRi) без снижения сердечного выброса («ООТВ при ИЛАГ/НЛАГ») [17]. При положительном ООТВ уменьшение отношения PVRi/SVRi (в качестве альтернативы авторы предлагают использовать отношение диастолического РАР к диастолическому SAP) ниже значения 0,4 во время ОТВ является показанием для терапии БКК [17, 18]. Стоит отметить, что упомянутое выше определение положительного ООТВ используется только для оценки прогноза и показаний для терапии БКК, но не является определяющим фактором для принятия решения о закрытии анастомоза (шунта) при ЛАГ ВПС с повышенным PVR [4, 17].

У детей с ЛАГ, ассоциированной с ВПС, имеющих значимый сброс крови слева направо (некорригированный ВПС), и у больных с синдромом Эйзенменгера (т.е. с супрасистемным PVR и наличием сброса справа налево), вероятнее всего, не будет наблюдаться положительный эффект от терапии БКК [19]. Детям с ЛАГ очень важно не просто выполнить исходную оценку ответа на ОТВ, но и периодически повторять ее [17]. В исследовании REVAL использовалось традиционное определение положительного ОТВ (критерий Барста [Barst]), при этом положительная вазореактивность была отмечена у 35% детей с ИЛАГ/НЛАГ, и только у 15% пациентов с ЛАГ-ВПС. Это дает основание предполагать, что дети скорригированным ВПС с меньшей вероятностью отвечают на тест ОТВ [20, 21].

У детей с ИЛАГ, ответивших на ОТВ, выживаемость составила 97, 97 и 81% через 1, 5 и 10 лет соответственно; положительный эффект от терапии БКК сохранялся, но количество детей, отреагировавших на него позитивно снизилось с 84 до 47% за первые 10 лет после начала терапии [22]. Недостаточно широкое использование БКК для лечения ЛАГ в педиатрической практике было связано с более высокой смертностью на фоне этой терапии, если она проводилась вне зависимости от отрицательного ответа на ОТВ: у детей с ИЛАГ, которые получали терапию БКК, наблюдалась меньшая выживаемость: 45, 34, 29 и 29% через 1, 2, 3 и 4 года соответственно [22, 23].

Антагонисты рецепторов эндотелина-1

Бозентан. У пациентов с ЛАГ была выявлена повышенная активность системы эндотелина, при этом эндотелин оказывает вазоконстрикторный (сосудосуживающий) и митогенный эффекты. Бозентан представляет собой двойной антагонист рецепторов А и В эндотелина (АРЭ для рецепторов ETA и ETB) для перорального применения. Множество РКИ с применением бозентана у взрослых пациентов с ЛАГ (идиопатической, ассоциированной с ВПС и с заболеваниями соединительной ткани (ЗСТ)) продемонстрировали повышение толерантности к физической нагрузке, улучшение функционального класса, гемодинамических параметров, эхокардиографических данных и увеличение времени до клинического ухудшения на фоне терапии бозентаном.

Ретроспективные наблюдательные исследования и исследования серии случаев продемонстрировали, что терапия бозентаном безопасна и, по всей видимости, эффективна в отношении замедления прогрессирования заболевания у детей с ЛАГ [25, 26]. Ретроспективное исследование данных 86 детей, получавших терапию бозентаном в сочетании с применением сопутствующих препаратов или без них,

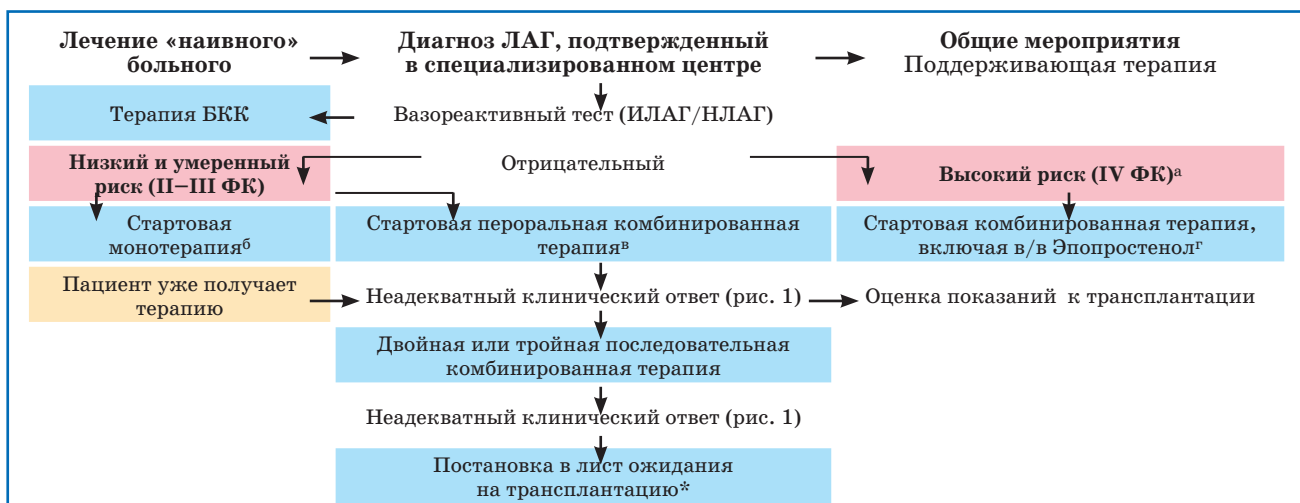


Рис. 3. Алгоритм комбинированной терапии ЛАГ (предложен только для взрослых пациентов с ЛАГ (т.е. ЛГ группы 1) на основании анализа доказательных источников).

Группа «промежуточного» риска трактуется достаточно широко без определения четких границ (см. рис. 1).

^aУ некоторых пациентов с ФК III по классификации ВОЗ риск может считаться высоким (см. рис. 1, табл. 1). ^bУ взрослых пациентов с ЛАГ было показано, что начальная комбинированная терапия с применением амбризентана в комбинации с тадалафиллом превосходит по эффективности начальную монотерапию амбризентаном или монотерапию тадалафиллом в плане отсрочки клинически значимых ухудшений. ^cВнутривенный эпопростенол должен быть приоритетным выбором, поскольку он способствует снижению 3-месячного показателя смертности у взрослых пациентов с ЛАГ из группы высокого риска в большей степени, чем монотерапия ингаляционной формой. ^dТакже рассматривается возможность баллонной аtriосептостомии или наложения анастомоза Поттса. С изменениями по материалам N. Galic et al. [12]. БКК – блокаторы кальциевых каналов; НЛАГ – наследственная ЛАГ; ИЛАГ – идиопатическая ЛАГ; в/в – внутривенно; АПЦ – аналоги простагличина; ФК по ВОЗ – функциональный класс по классификации ВОЗ.

сопровождалось стойким улучшением гемодинамических и клинических показателей, а расчетная 2-летняя выживаемость составила 91% [25]. Однако через 4 года у этих пациентов на фоне терапии бозентаном была отмечена высокая частота прогрессирования заболевания (54%), а расчетная выживаемость составила 82% [27]. Более 30 детей (в возрасте ≥ 2 лет и < 12 лет) были включены в нерандомизированное исследование FUTURE-1 ($n=36$) [28] и его продолжение, FUTURE-2 (33 ребенка продолжили терапию бозентаном) [29]. В исследовании FUTURE-2 [30] (33 ребенка в возрасте 2–11,9 лет; медианный период применения 28 месяцев) нежелательные явления (НЯ), которые были расценены как связанные с терапией, были отмечены у 15 (41,7%) пациентов. Из 51 серьезного НЯ 3 были расценены как связанные с проводимой терапией: два случая отмеченного ухудшения ЛАГ и один случай аутоиммунного гепатита. То есть, в исследовании FUTURE-2 была отмечена в целом хорошая переносимость лекарственной формы бозентана для применения у детей (диспергируемые таблетки; 32 мг); профиль безопасности препарата в данной форме был сравнимым с профилем препарата, используемого в форме, предназначенной для применения у взрослых, а эффективность бозентана была сопоставимой с эффективностью, отмеченной у детей и взрослых пациентов с ЛАГ в предшествующих исследованиях меньшей продолжительности [30]. У взрослых пациентов с ЛАГ и синдромом Эйзенменгера бозентан способствовал повышению толерантности к физической нагрузке и улучшению гемодинамических параметров при меньшей частоте НЯ, что наблюдалось в плацебо-контролируемом исследовании BREATHE-5 [29] (рис. 2, табл. 2 и 3). По результатам исследования BREATHE-3 [26] (с добавлением бозентана к терапии простаглицлином у детей) и исследования FUTURE-1 [28], лекарственная форма бозентана для применения у детей была зарегистрирована ЕМА для использования у детей с ЛАГ в возрасте старше 2 лет в максимальной целевой дозе 2 мг/кг массы тела на дозу в сутки (табл. 2). Недавно в исследовании FUTURE-3 были получены данные по безопасности применения бозентана у детей в возрасте младше 2 лет в период применения у 64 детей с ЛАГ в возрасте от 3 месяцев до 11 лет. В последующем ЕМА зарегистрировала бозентан для терапии ЛАГ у детей, начиная с возраста 1 год. Во время терапии бозентаном было отмечено такое серьезное НЯ, как повышение печеночных аминотрансфераз в сыворотке крови, но такое явление чаще встречалось у взрослых пациентов и детей ≥ 12 лет (7,8%), чем у детей младше 12 лет (2,7%), как отмечено в «Европейском исследовании в рамках пострегистрационного наблюдения» (European Postmarketing Surveillance) [31]. Тем не менее, рекомендуется ежемесячно выполнять обследование для оценки функции печени у детей, получающих терапию бозентаном.

Амбризентан. Исследования ARIES-1 и ARIES-2 с применением амбризентана, перорального селективного антагониста ETA-рецепторов, у взрослых пациентов с ЛАГ показали увеличение пройденной дистанции во время теста с 6-минутной ходьбой (6MWD) за 12-недельные периоды исследований (табл. 3). В последующем было проведено ретроспективное

когортное исследование у пациентов детского возраста с ЛАГ, получавших амбризентан в качестве дополнительной терапии или переведенных на терапию амбризентаном с терапии бозентаном. У 38 детей с ЛАГ перевод на амбризентан и дополнительное применение амбризентана были ассоциированы с улучшением функционального класса по классификации ВОЗ в 31% случаев. Часто наблюдались такие НЯ, как головная боль, но повышения уровней печеночных ферментов не наблюдалось [32].

Мацитентан, новый двойной APЭ, разработан путем изменения структуры бозентана с целью повышения эффективности и безопасности. Мацитентан обладает улучшенной способностью связываться с рецепторами и меньшей склонностью к лекарственному взаимодействию по сравнению с бозентаном. Исследование SERAPHIN показало, что мацитентан значительно уменьшал заболеваемость и смертность (как составную конечную точку) у пациентов с ЛАГ, а также повышал толерантность к физической нагрузке [33]. Признаков токсического действия на печень не наблюдалось, однако, у 4,3% пациентов, получавших 10 мг мацитентана, было обнаружено снижение гемоглобина до уровня ≤ 8 г/дл (табл. 3). В отличие от бозентана, мацитентан, по-видимому, не приводит к снижению уровня силденафила в плазме, хотя в данных, полученных в специальных исследованиях недостаточно. На сегодняшний день данных по применению мацитентана у детей недостаточно.

Ингибиторы фосфодиэстеразы (иФДЭ-5)

Силденафил – активный при пероральном применении ингибитор фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ-5, среди других типов ФДЭ), который оказывает сосудорасширяющее действие и проявляет антипролиферативные эффекты через каскад реакций NO/цГМФ в пределах сосудистой сети легких. В РКИ с участием взрослых пациентов, получавших терапию силденафилом, были подтверждены благоприятные результаты в отношении толерантности к физической нагрузке, симптомов и гемодинамических показателей (табл. 4). Исследования STARTS-1 [39] и STARTS-2 [40] представляют собой первые рандомизированные, плацебо-контролируемые РКИ, проведенные с участием ранее не получавших терапию детей с ЛАГ. В исследовании STARTS-1 [39] дети с ЛАГ в возрасте 1–17 лет (с массой тела ≥ 8 кг) получали низкую дозу (10 мг), среднюю дозу (10–40 мг) или высокую дозу (20–80 мг) силденафила или плацебо перорально 3 раза в сутки на протяжении 16 недель. При проведении кардиопульмональных тестов с физической нагрузкой статистически значимых благоприятных эффектов в любой из групп терапии силденафилом по сравнению с плацебо в отношении первичной конечной точки, пикового потребления кислорода (VO_2 max) выявлено не было. Однако по результатам подгруппового анализа в группе терапии силденафилом в высокой дозе наблюдалось значимое повышение функциональной емкости, и в этой же группе, а также в группе терапии в средней дозе было отмечено снижение индекса PVR. К сожалению, в группе применения высокой дозы силденафила, по сравнению с группой плацебо, было отмечено значимое повышение смертности. В связи с получением этих результатов ЕМА и FDA выпустили

Фармакотерапия ЛГ у детей

Лекарственное средство	Показание	Схема применения	Ожидаемый эффект	Возможные побочные эффекты	Комментарии относительно КР/УД
Блокаторы кальциевых каналов					
Амлодипин	<ul style="list-style-type: none"> Только при наличии реактивности во время теста с вазодилататором Не применять у пациентов с высоким давлением в правом предсердии или низким сердечным выбросом 	<ul style="list-style-type: none"> Начальная доза: 0,1 мг/кг/дозу (или 1–5 мг/взрослую дозу), 2 раза в сутки перорально, с постепенным повышением дозы Поддерживающая доза: 2,5–10 мг/дозу 2 раза в сутки перорально Максимальная доза для взрослых 20 мг/сутки перорально 	<ul style="list-style-type: none"> Снижение PVR 	<ul style="list-style-type: none"> Брадикардия Снижение сердечного выброса Периферические отеки Сыпь Гиперплазия десен Запор 	КР I УД В <ul style="list-style-type: none"> Длительность эффекта может быть ограниченной, несмотря на благоприятный начальный ответ Эффективность при синдроме Эйзенменгера наблюдается редко
Нифедипин	<ul style="list-style-type: none"> Только при наличии реактивности во время теста с вазодилататором Не применять у пациентов с высоким давлением в правом предсердии или низким сердечным выбросом 	<ul style="list-style-type: none"> Начальная доза 0,2–0,3 мг/кг/ дозу 3 раза в сутки перорально, с постепенным повышением дозы Поддерживающая доза: 1–2,5 мг/кг/дозу 2 раза в сутки перорально Максимальная доза для взрослых 120–240 мг/сут перорально в 3 приема Можно использовать препараты с пролонгированным высвобождением (макс. 180 мг/сут перорально) 	<ul style="list-style-type: none"> Снижение PVR 	<ul style="list-style-type: none"> Брадикардия Снижение сердечного выброса Периферические отеки Сыпь Гиперплазия десен Запор 	КР I УД В <ul style="list-style-type: none"> Длительность эффекта может быть ограниченной, несмотря на благоприятный начальный ответ Эффективность при синдроме Эйзенменгера наблюдается редко
Дилтиазем	<ul style="list-style-type: none"> Только при наличии реактивности во время теста с вазодилататором Не применять у пациентов с высоким давлением в правом предсердии или низким сердечным выбросом Применение у новорожденных и грудных детей является спорным 	<ul style="list-style-type: none"> Начальная доза 0,5–0,7 мг/кг/дозу 3 раза в сутки перорально, с постепенным повышением дозы Поддерживающая доза: 1–1,7 мг/кг/дозу 3 раза в сутки перорально Максимальная доза для взрослых 240–360 мг/сут перорально в 3 приема Препараты с пролонгированным высвобождением (макс. 360 мг/сут перорально) применяются только при переносимости эффективной дозы препарата короткого действия 	<ul style="list-style-type: none"> Снижение PVR 	<ul style="list-style-type: none"> Брадикардия Снижение сердечного выброса Периферические отеки Сыпь Гиперплазия десен Запор 	КР I УД В <ul style="list-style-type: none"> Длительность эффекта может быть ограниченной, несмотря на благоприятный начальный ответ Эффективность при синдроме Эйзенменгера наблюдается редко Может вызывать брадикардию чаще, чем другие БКК У детей младшего возраста лучше применять суспензию
Ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа					
Силденафил	<ul style="list-style-type: none"> Зарегистрирован для взрослых с ЛГ 1-й группы EMA зарегистрировала для применения у детей с ЛГ 1-й группы (в возрасте >1 года) Предупреждение FDA (2012) с последующим уточнением (2014) 	Перорально: <ul style="list-style-type: none"> Начальная доза: 0,3–0,5 мг/кг/дозу 3 (у детей >1 года) или 4 (у детей <1 года) в сутки перорально Поддерживающая доза: 0,5–1 мг/кг/дозу 3 (у детей >1 года) или 4 раза (у детей <1 года) в сутки перорально <8 кг (данные РКИ отсутствуют) Начальная доза 0,3–0,5 мг/кг/дозу 4 раза в сутки перорально Поддерживающая доза: 1 мг/кг/дозу 4 раза в сутки перорально. Максимальная доза (противоречивые данные): 10 мг/дозу перорально 3–4 раза в сутки (у детей) Схема применения в Европе (зарегистрирована EMA): 8–20 кг: 10 мг/дозу 3 раза в сутки перорально (меньше у новорожденных/грудных детей <10 кг) >20 кг: 20 мг/дозу 3 раза в сутки перорально Внутривенно: <ul style="list-style-type: none"> 0,4 мг/кг болюсно 3 ч внутривенно (оптимально), затем 1,6–2,4 мг/кг/сут в виде непрерывной внутривенной инфузии; не превышая 30 мг/сут 	Повышение СИ <ul style="list-style-type: none"> Снижение PVR Может улучшать иастилическую функцию желудочка как с одной стороны, так и двух желудочков – по данным доклинических исследований Более высокие дозы силденафила до 7,2 мг/кг/сут внутривенно применяли у новорожденных детей с ПЛГН, ассоциированной с врожденной диафрагмальной грыжей 	<ul style="list-style-type: none"> Гиперемия Возбуждение Гипотензия Снижение остроты зрения и слуха наблюдаются у недоношенных грудных детей Приапизм 	КР I УД В (КР III, УД В для высокой дозы) <ul style="list-style-type: none"> 1 РКИ у детей (STARTS-1/-2) [39, 40] Более высокая смертность отмечена в продолженном исследовании STARTS-2 у ранее не получавших терапию детей на фоне применения высоких доз силденафила для монотерапии STARTS-1/-2 с применением в средней дозе – самый выраженный эффект в отношении VO₂max: 8–20 кг, у детей >1 года: 10 мг/дозу 3 раза в сутки перорально, 20,1–45 кг: 20 мг/дозу 3 раза в сутки перорально >45 кг 40 мг/дозу перорально 3 раза в сутки Предупреждение FDA (2012) с последующим уточнением (2014) о длительном применении у детей 1–17 лет сопутствующее применение биторов СУРЗА4 снижает клиренс силденафила сопутствующее применение бозентана приводит к снижению концентраций силденафила и повышению концентраций бозентана (клиническая значимость не ясна) Применение у недоношенных новорожденных до конца не изучено

Лекарственное средство	Показание	Схема применения	Ожидаемый эффект	Возможные побочные эффекты	Комментарии относительно КР/УД
Ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа					
Тадалафил	<ul style="list-style-type: none"> Зарегистрирован для взрослых с ЛГ 1-й группы ЕМА и FDA в 2009 г. 	<ul style="list-style-type: none"> Начальная доза для взрослых: 20 мг/дозу 1 раз в сутки перорально Возможно постепенное повышение дозы с 20 до 40 мг/ дозу 1 раз в сутки перорально Максимальная доза для взрослых: 40 мг/дозу 1 раз в сутки перорально Поддерживающая доза у детей может быть 1 мг/кг/сут перорально 	<ul style="list-style-type: none"> Повышение СИ Снижение PVR 	<ul style="list-style-type: none"> Побочные эффекты как у силденафила Вероятно, в значимой степени на зрение не влияет 	<p>КР I УД B</p> <ul style="list-style-type: none"> Один раз в сутки Данные по безопасности и эффективности у детей ограничены
Стимуляторы гуанилатциклазы					
Риоцигуат	<ul style="list-style-type: none"> Зарегистрирован ЕМА и FDA для взрослых с ЛГ 1-й группы в 2014 г.: (только ИЛАГ/НЛАГ) и ЛГ 4-й группы (ХТЛГ) для монотерапии или комбинированной терапии с АРЭ 	<ul style="list-style-type: none"> Начальная доза для взрослых 1 мг 3 раза в сутки перорально, требуется повышение дозы Поддерживающая доза для взрослых 1–2,5 мг (3 раза в сутки перорально) Максимальная доза для взрослых 2,5 мг/дозу 3 раза в сутки Опубликованные данные по применению у детей к 2015 г. отсутствуют 	<ul style="list-style-type: none"> Повышение СИ Снижение PVR 	<ul style="list-style-type: none"> Системная артериальная гипотензия Головная боль, головокружение, диспепсия Не применять вместе с ингибиторами ФДЭ-5, силденафилом, тадалафилом 	<p>КР Пб УД С</p> <ul style="list-style-type: none"> Данные по безопасности и эффективности у детей к 2015 г. не получены КР I, УД A для взрослых с ЛГ 1-й и 4-й групп
АРЭ					
Бозентан (двойной антагонист рецепторов ETA и ETB)	<ul style="list-style-type: none"> Зарегистрирован ЕМА и FDA для взрослых ЛГ 1-й группы Зарегистрирован ЕМА и FDA для применения у детей >1 года Для пациентов старше 12 лет благоприятный эффект также показан для функционального класса II 	<ul style="list-style-type: none"> Начальная доза: 0,3–1 мг/кг/дозу 2 раза в сутки, с повышением дозы <10 кг: макс. 2 мг/кг/дозу 2 раза в сутки перорально 10–20 кг: макс. 2 мг/кг/дозу 2 раза в сутки перорально (32 мг таблетки) 20–40 кг: 62,5 мг/дозу 2 раза в сутки перорально > 40 кг: 125 мг/дозу 2 раза в сутки перорально 	<ul style="list-style-type: none"> Повышение СИ Снижение PVR 	<p>Боль в животе, рвота, боль в конечности, утомляемость, гиперемия, головная боль, отек, заложенность носа, анемия</p> <p>Не рекомендуется у пациентов со среднетяжелой или тяжелой печеночной недостаточностью</p> <ul style="list-style-type: none"> Необходим ежемесячный контроль ПФП Частота повышения АСТ/АЛТ у детей ниже (3,5%), чем у взрослых Задержка жидкости Риск тератогенного эффекта и бесплодия у мужчин 	<p>КР IIa, УД С.</p> <p>Для синдрома Эйзенменгера: КР I, УД B</p> <ul style="list-style-type: none"> Опубликованы данные по эффективности при ЛГ на фоне синдрома Эйзенменгера Необходимо соблюдать осторожность при сочетанном применении индукторов и ингибиторов СУР3A4
Мацитентан (двойной антагонист рецепторов ETA и ETB)	<ul style="list-style-type: none"> Зарегистрирован ЕМА и FDA для взрослых ЛГ 1-й группы (только ИЛАГ/НЛАГ) 	<p>Начальная доза (взрослые): 5–10 мг 1 раз в сутки перорально</p> <ul style="list-style-type: none"> Поддерживающая доза для взрослых 10 мг 1 раз в сутки перорально Опубликованные данные по применению у детей к 2015 г. отсутствуют 	<ul style="list-style-type: none"> Повышение СИ Снижение PVR 	<p>Класс-специфические побочные эффекты как у бозентана</p> <ul style="list-style-type: none"> Головная боль, назофарингит, анемия Не рекомендуется у пациентов со среднетяжелой или тяжелой печеночной недостаточностью Отеки могут ограничивать применение Риск тератогенного эффекта и бесплодия у мужчин (снижение числа сперматозоидов) 	<p>КР Пб УД С</p> <ul style="list-style-type: none"> PKI у взрослых (SERAPHIN) [33] Данные по безопасности и эффективности у детей к 2015 г. не получены Необходимо соблюдать осторожность при сочетанном применении индукторов и ингибиторов СУР3A4

Лекарственное средство	Показание	Схема применения	Ожидаемый эффект	Возможные побочные эффекты	Комментарии относительно КР/УД
Амбризентан (селективный антагонист ренгторов ЕТ1А)	Зарегистрирован FDA и ЕМА для взрослых с ЛГ 1-й группы <ul style="list-style-type: none"> • Применение у детей широко не изучено • У детей >12 лет с непереносимостью бозентана может быть получен благоприятный эффект 	У взрослых применение начинается с дозы 5 мг в сутки до 10 мг в сутки	<ul style="list-style-type: none"> • Повышение СИ • Снижение PVR 	Класс-специфические побочные эффекты как у бозентана <ul style="list-style-type: none"> • Частота повышения аминотрансфераз в сыворотке низкая • Может снижать эффективность контрацептивов • Отеки могут ограничивать применение • Риск тератогенного эффекта и бесплодия у мужчин • Лекарственного взаимодействия между амбризентаном и силденафилом или тадалафилом не наблюдалось 	КР Па УД С <ul style="list-style-type: none"> • Данные по безопасности и эффективности у детей ограничены • Необходимо соблюдать осторожность при сочетании применении индукторов и ингибиторов СУРЗА4
Аналоги простациклина (простаноиды)					
Эпопростенол	Зарегистрирован ЕМА и FDA для взрослых с ЛГ 1-й группы	Внутривенная инфузия <ul style="list-style-type: none"> • Начальная доза: 1–2 нг/кг/мин внутривенно (максимальная доза не известна) • Поддерживающая доза: 10–20–50–100 нг/кг/мин внутривенно • У детей стабильная доза обычно составляет 50–80 нг/кг/мин внутривенно через 1 год после начала терапии • Применялся в дозах >150 нг/кг/мин внутривенно • При необходимости дозу повышают • При применении в высоких дозах возможна гиперсистолическая сердечная недостаточность 	<ul style="list-style-type: none"> • Повышение СИ • Снижение PVR • Повышение выживаемости 	Гиперемия, боль в челюсти, стопе и кости, головная боль и диарея <ul style="list-style-type: none"> • Возможна системная гипотензия • Короткий период полувыведения (2–5 мин) – при остановке инфузии быстро развивается ЛГ криз • Охлаждение на пакетах со льдом каждые 24 ч • Могут возникать осложнения, связанные с установкой центрального катетера (инфекция, окклюзия, экстравазация) 	КР I УД В <ul style="list-style-type: none"> • Стандартная терапия тяжелой ЛГ (ФКIV по ВОЗ) • Сегодня имеется стабильная (с точки зрения воздействия температуры) лекарственная форма
Трепростинил	Зарегистрирован ЕМА и FDA для взрослых с ЛГ 1-й группы	Внутривенная или подкожная инфузия <ul style="list-style-type: none"> • Начальная доза 1–2 нг/кг/мин (максимальная доза не известна) • У детей стабильная доза обычно составляет 50–80 нг/кг/мин внутривенно/подкожно через 1 год • При нормальной переносимости требуется повышение дозы на начальном этапе • Ингаляционное применение (небулайзер, ингалятор) • 1–9 вдохов, активируемых пациентом, каждые 6 ч 	<ul style="list-style-type: none"> • Повышение СИ • Снижение PVR • Улучшение или сохранение на прежнем уровне функционального класса за 1 год наблюдения • Менее тяжелые побочные эффекты, чем у эпопростенола 	Гиперемия, боль в челюсти, стопе и кости, головная боль и диарея – частые побочные эффекты, рецидивирующие после каждого повышения дозы <ul style="list-style-type: none"> • Частота и тяжесть побочных эффектов ниже, чем у эпопростенола • Длительность введения составляет 4,5 ч, а период подкожной инъекции и возможное инфицирование ограничивают применение этим способом • Ингаляционное применение препарата может сопровождаться ухудшением симптомов реактивности дыхательных путей 	Для внутривенного / подкожного применения: КР Па, УДС (внутривенно), КР Пб, УД С (подкожно) <ul style="list-style-type: none"> • Данные по безопасности и эффективности у детей ограничены • Для периодического ингаляционного применения: КР Пб, УД С • Применение небулайзера требует активного участия пациентов, поэтому контролируемое ингаляционное применение ограничивается возрастом и уровнем развития

Лекарственное средство	Показание	Схема применения	Ожидаемый эффект	Возможные побочные эффекты	Комментарии относительно КР/УД
Илопрост	Зарегистрирован для взрослых с ЛГ 1-й группы	<ul style="list-style-type: none"> • Дозы для применения у детей не определены • Внутривенная инфузия • Начальная доза: 1 нг/кг/мин внутривенно, с постепенным повышением дозы • Поддерживающая доза 5–10 нг/кг/мин внутривенно в зависимости от переносимости • Максимальная доза при внутривенном применении не определена • Ингаляционное применение (небулайзер, ингалятор) • Небулайзер для детей (<около 5 лет) и небольшие устройства для ингаляции для детей старшего возраста • Дозы у детей не определены, но необходимо 6–9 ингаляций в сутки, каждая по 8–15 мин • Начиная с 2,5 мкг/дозу (1,25 мкг у маленьких детей) с постепенным повышением дозы до 5 мкг/сут при переносимости • Диапазон доз: Ампулы доставляют 2,5–5 мкг в мундштук 	<ul style="list-style-type: none"> • Улучшение СИ • Улучшение PVR 	Внутривенная инфузия (редко); аналогично эпопростенолу и трепростинилу <ul style="list-style-type: none"> • при ингаляции: боли в нижней челюсти, дистанционные хрипы; особенно в начале терапии • новый чип для адаптации систем доставки аэрозоля позволяет уменьшить длительность ингаляций с 10–15 до 4–5 мин 	<p>Для внутривенной инфузии:</p> <p>КР ПЬ УД С</p> <ul style="list-style-type: none"> • У детей частота применения не установлена <p>Для периодического ингаляционного применения:</p> <p>КР Па УД С</p> <ul style="list-style-type: none"> • У детей необходимость в частом применении и отсутствие приверженности могут ограничивать применение • Многие эксперты рекомендуют ингаляции каждые 3 ч в дневное время для улучшения приверженности, что можно фиксировать и отслеживать с помощью чипа, встроенного в ингалятор
Селексипаг (перорально)	Агонист IP-рецепторов простаглицлина <ul style="list-style-type: none"> • Ожидает регистрации для применения у взрослых с ЛГ 1-й группы (ЛАГ) • Данных у детей нет 	<p>Применение у взрослых:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Начальная доза: 200 мкг перорально 2 раза в сутки • Доза повышается с шагом 200 мкг 2 раза в сутки • Макс. доза 1,6 мг 2 раза в сутки перорально 	<p>Снижение частоты событий заболеваемости и смертности</p> <ul style="list-style-type: none"> • Улучшение СИ • Улучшение PVR 	Подлежит определению (ожидаются данные РКИ и регистрационного наблюдения)	<p>КР ПЬ УД С</p> <p>Исследование GRIPHON (1156 пациентов с ЛАГ) [71]</p> <p>Значимое снижение риска событий заболеваемости и смертности</p>
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов					
Спиронолактон	Уменьшает застой в печени и отек <ul style="list-style-type: none"> • Ингибирует МР и может улучшать диастолическую функцию ПЖ и ЛЖ 	Петлевые диуретики, тиазиды и спиронолактон применяются в дозах, рассчитанных по массе тела, вне зависимости от формы сердечной недостаточности	Уменьшение признаков ПЖ-недостаточности	Гиперкалиемия	<p>КР Па УД С</p> <ul style="list-style-type: none"> • Лучшие исходы у взрослых пациентов с ЛАГ по результатам анализа полученных данных с добавлением спиронолактона к амбризентану (ARIES-1/-2) • Лучшие исходы у взрослых пациентов с ЛЖ-недостаточностью с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ; диастолическая дисфункция ЛЖ) <p>Аналогичный эффект отмечен для перорального антагониста МР эплеренона при СН с ФВ</p>
Диуретики					
Фуросемид (петлевой диуретик)	Может уменьшать застой в печени и отек	Петлевые диуретики, тиазиды и спиронолактон применяются в дозах, рассчитанных по массе тела, вне зависимости от формы сердечной недостаточности	Уменьшение признаков недостаточности <ul style="list-style-type: none"> • Могут избыточно применяться при ЛАГ 	Внимание: избыточный диурез может способствовать уменьшению преднагрузки на ПЖ и ухудшению клинического состояния	КР ПЬ УД С
Гидрохлор-тиазид (тиазид)	Уменьшает застой в печени и отек	Петлевые диуретики, тиазиды и спиронолактон применяются в дозах, рассчитанных по массе тела, вне зависимости от формы сердечной недостаточности	Уменьшение признаков недостаточности	<ul style="list-style-type: none"> • Требуется осторожность, так как избыточный диурез может способствовать уменьшению преднагрузки на ПЖ 	КР ПЬ УД С

Лекарственное средство	Показание	Схема применения	Ожидаемый эффект	Возможные побочные эффекты	Комментарии относительно КР/УД
Ингаляционные лекарственные средства (кроме протаноидов)					
Кислород	Эффективен у пациентов с цианозом с проявлениям ХЗЛ или наличием внутрилегочного шунта	1–2 л/мин через назальный зонд	Улучшает самочувствие	Слишком высокая скорость потока может привести к сухости слизистой оболочки полости носа и вызвать носовое кровотечение или ринит	КР I УД C Кислород обычно не назначают детям с ЛГ, если только в дневное время не наблюдается низкое насыщение кислородом (<92%) • Для уточнения необходимости в O ₂ терапии в ночное время помогает полисомнография • Кислород во время сна при нарушениях дыхания во время сна и при снижении SaO ₂ до < 92% (даже транзиторном) • Кислород при нагрузке для пациентов с клинически значимым снижением насыщения кислородом при нагрузке
Оксид азота (непрерывная ингаляция)	ПЛГН • Обострение ЛАГ, включая ЛГ криз • Острая ЛГ при респираторном дистресс-синдроме	• 0–5 промилле • 20 промилле	Избирательное снижение PVR	Метгемоглобин NO ₂ на фоне высоких доз • Феномен «отдачи» при ЛГ при отмене и NO (риск можно снизить, добавив силденафил)	КР IIa (ПЛГН), КР IIb (postop), УД В зарегистрирован ЕМА или FDA для применения при послеоперационных ВПС
Антикоагулянты и антиагреганты					
Кумадин, варфарин, фенпрокумон (антагонист витамина К)	Базовых исследований у детей не проводилось • Пероральное применение у пациентов с тромбозом, гиперкоагуляцией или проблемой с центральным катетером в анамнезе • В некоторых центрах ЛГ кумадин или варфарин применяют у детей с ИЛАГ или НЛАГ	Индивидуальная доза зависит от препарата, сопутствующей терапии, анамнеза пациента • Целевое МНО в диапазоне (1,5–) 2–2,5 обычно выбирают для этого показания • При тромбозе или гиперкоагуляции в анамнезе могут потребоваться более высокие значения МНО	Профилактика тромбоза и тромбоэмболических осложнений	Риск антикоагулянтного эффекта у детей необходимо сбалансировать с учетом гипотетических благоприятных эффектов • Терапевтические эффекты	При ИЛАГ/НЛАГ: КР IIb УД C При ЛАГ на фоне заболевания: КР IIb УД C • Применение кумадина у детей до того, как они начинают ходить, а также у детей старшего возраста может сопровождаться дополнительным риском
Ацетилсалициловая кислота (АСК; аспирин)	Альтернатива пероральной антикоагулянтной терапии (варфарин, кумадин) у детей с ИЛАГ/НЛАГ, особенно у маленьких/активных детей	Поддерживающая доза 2–4 мг/кг/ дозу 1 раз в сутки перорально; макс. 100 мг/ дозу • Доза для взрослых: 100 мг/ дозу 1 раз в сутки перорально	Ингибирование агрегации тромбоцитов, тромбоза и тромбоэмболических событий	Обычные риски для АСК: кровотечение, синдром Рея, астма • Комбинация с клопидогрелом или антагонистом витамина К сопряжена с умеренным или высоким риском кровотечения	КР IIb УД C
Контрацептивы	Беременность у женщин со среднетяжелой или тяжелой ЛГ сопряжена с высоким риском смерти матери и плода • Антагонисты рецепторов эндотелина оказывают тератогенные эффекты • Бозентан требует использования двух отдельных методов контрацепции	Лучше использовать средства, не содержащие эстрогены • Эффективными могут быть барьерные методы	Профилактика беременности и возможных осложнений/ смертности		КР I УД C

Определение КР и УД (выше КР IIb и УД C) основано только на данных, полученных у детей (или в РКИ с участием взрослых, включающих >10% детей).

АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; БКК – блокатор кальциевых каналов; ВПС – врожденный порок сердца; КР – класс рекомендации; ХЗЛ – хроническое заболевание легких; ЕМА – Европейское агентство по лекарственным средствам; АРЭ – антагонист рецепторов эндотелина; ЕТ – эндотелин; FDA – Управление США по надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств; НСТ – гематокрит; СНсФВ – пациенты с сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса; НЛАГ – наследственная легочная артериальная гипертензия; иNO – ингаляционный оксид азота; МНО – международное нормализованное отношение; ИЛАГ – идиопатическая легочная артериальная гипертензия; ПФП – показатели функции печени; УД – уровень доказательности; ЛЖ – левый желудочек; МР – минералокортикоидный рецептор; ФДЭ-5 – фосфодиэстераза 5-го типа; ЛГ – легочная гипертензия; ПЛГН – персистирующая легочная гипертензия новорожденных; PVR – легочное сосудистое сопротивление; РКИ – рандомизированное контролируемое исследование; ПЖ – правый желудочек; STARTS – исследование силденафила у детей в возрасте 1–17 лет с ЛАГ.

Таблица 3

Характеристики РКИ с применением ЛАГ-специфических лекарственных средств, воздействующих на каскад реакций, опосредованных эндотелином (антагонисты рецепторов эндотелина)

Изученные лекарственные средства	Исследование	Число пациентов	Длительность, нед	Базовая терапия	Первичная конечная точка	Основные результаты
Амбризентан	ARIES-1 [34]	202	12	Нет	6MWD	Увеличение 6MWD ВДКУ не улучшилось
	ARIES-2 [34]	192	12	Нет	6MWD	Увеличение 6MWD ВДКУ улучшилось
Бозентан	Исследование-351 [35]	32	12	Нет	6MWD	Увеличение 6MWD ВДКУ улучшилось
	BREATHE-1 [36]	213	16	Нет	6MWD	Увеличение 6MWD ВДКУ улучшилось
	EARLY [37]	185	24	Нет Силденафил (16%)	PVR, 6MWD	PVR улучшилось ВДКУ улучшилось 6MWD не увеличилась
	BREATHE-5 [29]	54	12	Нет	SaO ₂ , PVR	PVR улучшилось Увеличение 6MWD
	COMPASS-2 [38]	334	99	Силденафил	ВДКУ	ВДКУ не улучшилось Увеличение 6MWD Уровень NT-proBNP уменьшился
Мацитентан	SERAPHIN [33]	742	115	Нет или Силденафил или ингаляционный илопрост	ВДКУ	ВДКУ улучшилось на фоне монотерапии и комбинированной терапии

С изменениями по материалам N. Galiè et al. [12].

Учтите, что большинство представленных данных РКИ были получены в исследованиях с участием взрослых пациентов с ЛАГ. Медицинские работники должны получить достоверную информацию, касающуюся статуса регистрации любых из перечисленных лекарственных средств для применения у детей с ЛАГ в соответствующей стране.

6MWD – дистанция во время теста с 6-минутной ходьбой; ЛАГ – легочная артериальная гипертензия; PVR – легочное сосудистое сопротивление; РКИ – рандомизированное контролируемое исследование; SaO₂ – насыщение крови кислородом; ВДКУ – время до клинического ухудшения.

Таблица 4

Характеристики РКИ с применением ЛАГ-специфических лекарственных средств, воздействующих на каскад реакций, опосредованный оксидом азота (стимуляторы растворимой гуанилатциклазы, ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа)

Изученные лекарственные средства	Исследование	Число пациентов	Длительность, нед	Базовая терапия	Первичная конечная точка	Основные результаты
Риоцигуат	PATENT [45]	443	12	Нет или бозентан или простаноиды	6MWD	Увеличение 6MWD Улучшение гемодинамики
	PATENT плюс [47]	30	18	Силденафил	САД лежа	Прекращено в связи с большим числом СНЯ в группе терапии
Силденафил	SUPER-1 [48]	277	12	Нет	6MWD	Увеличение 6MWD ВДКУ не улучшилось
	Sastry [49]	22	12	Нет	ТТ	Результаты ТТ улучшились
	Singh [50]	20	6	Нет	6MWD	Увеличение 6MWD
	PACES [51]	264	16	Эпопростенол	6MWD	Увеличение 6MWD Улучшение ВДКУ и гемодинамики
	Iversen [52]	20	12	бозентан	6MWD	6MWD не увеличилась
	Исследование компании «Пфайзер» A1481243	103	12	бозентан	6MWD	6MWD не увеличилась
Силденафил (у детей)	STARTS-1 [39]	235	16	Нет	ТТ	% изменения VO ₂ max, функциональный класс и гемодинамика улучшились на фоне средних и высоких доз
	STARTS-2 [40]	206	208	Нет	Выжи- ваемость	Выживаемость улучшилась
Тадалафил	PHIRST [53]	405	16	Нет или бозентан (54%)	6MWD	Увеличение 6MWD (у получавших бозентан пациентов +23 м, 95% ДИ от -2 до 48 м) ВДКУ улучшилось
Варденафил*	EVALUATION [54]	66	12	Нет	6MWD	Увеличение 6MWD ВДКУ улучшилось

*Этот препарат не зарегистрирован ЕМА для применения у взрослых ЛАГ на момент подачи статьи на рассмотрение.

Таблица 5

Характеристики РКИ с применением ЛАГ-специфических лекарственных средств, воздействующих на каскад реакций, опосредованный простаглицлином (аналоги простаглицлина и агонисты рецепторов простаглицлина)

Изученные лекарственные средства	Исследование	Число пациентов	Длительность, нед	Базовая терапия	Первичная конечная точка	Основные результаты
Эпопростенол	Barst [68]	116	52	Нет	CW	CW не улучшилось
	Rubin [72]	23	12	Нет	6MWD	Увеличение 6MWD Улучшение гемодинамики
	Barst [13]	81	12	Нет	6MWD	Увеличение 6MWD Улучшение гемодинамики
Трепростинил	Badesch [73]	111	12	Нет	6MWD	Увеличение 6MWD
	Подкожно-базовое исследование [74]	470	12	Нет	6MWD	Увеличение 6MWD Улучшение гемодинамики
	Ингаляционно* TRIUMPH [75]	235	12	Бозентан или силденафил	6MWD	Увеличение 6MWD (+20 м максимум, +12 м минимум) ВДКУ не улучшилось
	Перорально* Freedom M [76]	185	16	Нет	6MWD	Увеличение 6MWD (+26 м максимум, +17 м минимум) ВДКУ не улучшилось
	Перорально* Freedom C1 [77]	354	16	АРЭ и/или иФДЭ-5	6MWD	6MWD не увеличилась ВДКУ не улучшилось
	Перорально* Freedom C2 [78]	310	16	АРЭ и/или иФДЭ-5	6MWD	6MWD не увеличилась ВДКУ не улучшилось
Ингаляционно Илопрост	AIR [79]	203	12	Нет	6MWD и ФК	6MWD и ФК по ВОЗ улучшились Улучшение гемодинамики при максимальных концентрациях
	STEP [66]	67	12	Бозентан	6MWD	Увеличение 6MWD (p=0,05) ВДКУ улучшилось
	COMBI [80]	40	12	Бозентан	6MWD (-)	Прекращено ввиду отсутствия эффекта 6MWD не увеличилась Нет клинического улучшения
Берапрост*	ALPHABET [69]	130	12	Нет	6MWD	Увеличение 6MWD Гемодинамика не улучшилась PVR улучшилось
Селексипаг*	Фаза 2 [70]	43	17	АРЭ и/или иФДЭ-5	PVR	PVR улучшилось 6MWD не увеличилась
	GRIPHON [71]	1156	74	АРЭ и/или иФДЭ-5	ВДКУ	ВДКУ улучшилось

* Этот препарат незарегистрирован ЕМА для применения у взрослых ЛАГ на момент подачи статьи на рассмотрение.

Таблица 6

Характеристики РКИ с применением ЛАГ-специфических лекарственных средств для предварительной комбинированной терапии

Изученные лекарственные средства	Исследование	Число пациентов	Длительность, нед	Базовая терапия	Первичная конечная точка	Основные результаты
Эпопростенол по сравнению с эпопростенол + бозентан	BREATHE-2 [81]	33	12	Нет	PVR	PVR не улучшилось 6MWD не увеличилась
Бозентан, силденафил, внутривенно эпопростенол	Sitbon [82]	19	16	Нет	6MWD	Увеличение 6MWD
Амбризентан или тадалафил по сравнению с самбризентан + тадалафил	AMBITION [83]	500	78	Нет	ВДКУ	ВДКУ улучшилось
Амбризентан + тадалафил	Hassoun [84] (СС только)	24	36	Нет	PVR ПЖ масса (МРТ)	PVR улучшилось ПЖ масса уменьшилась

разные рекомендации. В 2011 г. силденафил получил одобрение ЕМА для применения у детей в возрасте старше 1 года (10 мг 3 раза в сутки для пациентов с массой тела <20 кг и 20 мг 3 раза в сутки для пациентов с массой тела ≥20 кг). В связи с более высокой смертностью в группе терапии силденафилом в высокой дозе ЕМА в 2013 г. выпустило предупреждение не использовать лекарственное средство в более высоких дозах. FDA в 2013 г. даже выпустило предупреждение против (длительного) использования силденафила у детей в возрасте 1–17 лет с ЛАГ, которое в 2014 г. было уточнено (для применения силденафила у детей «противопоказания отсутствуют»). Силденафил при внутривенном применении может быть эффективен у детей с ПЛГН [41] и в послеоперационном периоде после хирургического вмешательства по поводу ВПС [42, 43], однако до сих пор не были проведены проспективные исследования достаточной мощности со средним объемом выборки.

Тадалафил, пероральный селективный ингибитор ФДЭ-5 с большей по сравнению с силденафилом длительностью действия, был зарегистрирован FDA для применения у взрослых пациентов с ЛАГ в 2009 г. В РКИ с участием взрослых пациентов наблюдалось повышение толерантности к физической нагрузке и улучшение качества жизни на фоне применения тадалафила (табл. 4). Применение тадалафила у детей с ЛГ в последнее время расширилось, что связано с результатами ретроспективного исследования (в котором были получены свидетельства клинической эффективности и безопасности при применении препарата у детей с ЛАГ [44], и с учетом упомянутого выше предупреждения FDA относительно применения силденафила). До сих пор отсутствуют опубликованные данные РКИ по применению тадалафила у детей с ЛАГ.

Стимуляторы гуанилатциклазы

Риоцигуат, лекарственное средство для перорального применения с двойным механизмом действия, который действует совместно с эндогенным NO, а также напрямую стимулирует растворимую гуанилатциклазу, независимо от наличия NO, является еще одним многообещающим терапевтическим средством. В исследованиях 3-й фазы с участием пациентов с симптоматической ЛАГ (PATENT-1) терапия риоцигуатом сопровождалась улучшением гемодинамических показателей, функционального класса и увеличением времени до клинического ухудшения [45]. В последующем был проведен подгрупповой анализ пациентов с персистирующей/рецидивирующей ЛАГ после коррекции ВПС (n=35) с использованием данных, полученных в исследовании PATENT [46]. У этих пациентов с ЛАГ-ВПС наблюдались хорошая переносимость риоцигуата и улучшение клинических исходов, включая 6MWD, PVR, ФК по классификации ВОЗ и уровень NT-pro-натрийуретического пептида В-типа, что соответствовало эффектам лекарственного средства, отмеченным в общей популяции исследования PATENT-1 (табл. 4).

В продолжающемся небольшом исследовании будут описано применение риоцигуата у детей с ЛАГ, а также безопасность и возможные нежелательные эффекты на костную ткань и рост.

Веригуат. В настоящее время проводит-

ся исследование 2-й фазы по оценке безопасности и эффективности веригуата (VAY1021189) у взрослых пациентов с сердечной недостаточностью и сохраненной на достаточном уровне фракцией выброса (<http://www.clinicaltrials.gov>; NCT01951638).

Аналоги простаглицина (АПЦ; агонисты рецепторов простаглицина I; агонисты рецепторов IP)

Активация рецепторов простаглицина (PGI₂), рецепторов IP и простаноидных EP-рецепторов под действием аналогов PGI₂ способствует расширению сосудов легочной сети, ингибирует пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов (антиремоделлирующий эффект) и может сопровождаться противовоспалительными эффектами. Ингаляционные аналоги простаглицина (илопрост, трепростинил) применяются у детей с ЛАГ, хотя и вне зарегистрированных показаний, преимущественно в рамках последовательной комбинированной терапии в сочетании с APЭ и/или ингибитором ФДЭ-5. У детей и подростков необходимость в частых процедурах ингаляции отрицательно влияет на приверженность пациентов (6–8 раз за 24 ч для илопроста, 4–6 раз за 24 ч для трепростинила). У детей с прогрессирующей, тяжелой ЛАГ (с функциональным классом III или IV по классификации ВОЗ) и высоким прогностическим риском, с недостаточным ответом на комбинированную терапию и/или с клиническим ухудшением настоятельно рекомендуется рассмотреть вопрос о (дополнительном) применении трепростинила подкожно, эпопростенола внутривенно или трепростинила внутривенно (табл. 1, 2, 5 и 6 и рис. 2 и 3).

Эпопростенол (внутривенная инфузия) был первым аналогом PGI₂ и зарегистрирован FDA для терапии взрослых пациентов с ЛАГ в 1995 г. При внутривенном применении эпопростенол улучшает качество жизни и выживаемость у детей и взрослых (несоставная первичная конечная точка) с ИЛАГ [23, 55, 56] (табл. 5). По данным ретроспективного анализа у детей с ИЛАГ, получавших терапию внутривенным эпопростенолом (n=24; не отвечающие на ОТВ или пациенты, у которых терапия БКК оказалась неэффективной), 4-летняя выживаемость составила 94% [23], а частота 10-летнего отсутствия случаев смерти, необходимости в трансплантации или атриосептостомии (ПС) составила 37% (13/35) [22].

Комбинация внутривенного эпопростенола с пероральным силденафилом, бозентаном или двумя указанными препаратами способствовала большей выживаемости в наблюдательной когорте детей с ЛАГ в Великобритании [57, 58]. У детей эффективная доза эпопростенола, по-видимому, выше, чем у взрослых. Постепенное повышение дозы эпопростенола со временем является обычной практикой, но применение чрезмерно высоких доз (>120 нг/кг/мин) может привести к повышенному минутному сердечному выбросу, что потребует снижения дозы (табл. 2) [59]. Новый, более стабильный с химической точки зрения препарат эпопростенола позволяет применять препарат 1 раз в неделю (до 8 кассет одновременно), в результате чего не требуется использование пакетов со льдом или специальных жидкостей для смешивания (разбавителей). Однако очень короткий период полувыведения эпопростенола (2–5 мин) сопряжен для пациентов

с ЛАГ с очень высоким риском легочного сосудистого криза в случае внезапного возникновения проблемы с поставкой лекарственного средства.

Трепростинил (подкожная инфузия, внутривенная инфузия, периодическое ингаляционное применение) – трициклический бензидиновый аналог эпопростенола, который достаточно стабилен для непрерывного внутривенного или подкожного введения при комнатной температуре у пациентов с ЛАГ. FDA зарегистрировало трепростинил для подкожного применения в 2002 г., для внутривенного применения в 2004 г. и для ингаляционного применения в 2009 г. (результаты РКИ у взрослых пациентов с ЛАГ представлены в табл. 5). Подкожное непрерывное введение трепростинила через мини-помпы часто ассоциируется с болезненными ощущениями, но позволяет пациентам жить без установки центральных катетеров, что сопряжено с возможными осложнениями в виде инфицирования катетера, внезапной закупорки или смещения за пределы сосуда (экстравазально). У 8 детей с ЛАГ были изучены дополнительное подкожное применение трепростинила в средней дозе 40 нг/кг/мин и переносимые побочные эффекты [60]. Высокоэффективную терапию с внутривенным введением трепростинила можно проводить путем непрерывной инфузии через небольшую подкожно установленную или внешнюю помпу; при этом препарат легко смешивается и имеет значительно более длительный период полувыведения (приблизительно 4 ч), чем у эпопростенола (табл. 2). У взрослых с ЛАГ доза внутривенного трепростинила, по-видимому, должна быть в 2–3 раза выше, чем доза эпопростенола [61]. Недавний ретроспективный анализ ингаляционного применения трепростинила у 29 детей с ЛАГ (3–9 вдохов, 6 мкг/вдох, 4 раза в сутки) показал многообещающие результаты в отношении улучшения функционального класса по классификации ВОЗ и увеличения 6MWD [62].

Илопрост (периодическое ингаляционное применение) – аналог PGI₂ был зарегистрирован для ингаляционной терапии взрослых пациентов с ЛАГ в США в 2004 г. Илопрост может доставляться путем простого распыления с помощью небулайзера у детей младшего возраста и в виде специально подобранного аэрозоля у детей старшего возраста, подростков и взрослых. В виду короткого периода полувыведения илопрост необходимо применять 6–9 раз за 12–18 ч (каждые 2–3 ч, ежедневно), что требует хорошего взаимодействия с пациентом и высокой приверженности пациента лечению (табл. 2 и 5) [63]. В середине 2015 г. в Европе были выпущены новый чип и ампулы с более высокой концентрацией препарата, поэтому сегодня продолжительностью ингаляций илопроста можно уменьшить с 10–15 до 5–8 мин. Важными преимуществами ингаляционного простаглицина являются расширение легочных сосудов и, вероятно, противовоспалительный и противоремоделирующий эффекты, которые обычно не сопровождаются существенным влиянием на системное артериальное давление. В начале терапии илопростом могут возникать головные боли, боль в челюсти и реактивность дыхательных путей [64], поэтому предварительно рекомендуется выполнить тесты для оценки функции легких. Ингаляционный илопрост был изучен в комбинации с силденафилом [65] и бозентаном [66] у взрослых паци-

ентов, но пока проведено недостаточно исследований 2/3 фазы с участием детей (табл. 5).

Берапрост (перорально) представляет собой аналог простаглицина с коротким периодом полувыведения (40 мин), который отсутствует на рынках Европы и США, но зарегистрирован в лекарственной форме длительного действия для терапии ЛАГ в Японии и Южной Корее [67]. Хотя в исследованиях с участием взрослых пациентов с ЛАГ были описаны краткосрочные эффекты берапроста, при более длительной терапии эффективность, по-видимому, снижалась [68, 69], и данные по эффективности берапроста у детей ограничиваются описаниями отдельных случаев.

Селексипаг (перорально) – селективный агонист рецепторов простаглицина (IP-рецепторов) для перорального применения. Высокая функциональная селективность (избирательность) по отношению к IP-рецепторам может помочь минимизировать побочные эффекты со стороны желудка. В пилотном РКИ с участием пациентов с ЛАГ, получавших стабильные дозы АРЭ и/или ингибитора ФДЭ-5, селексипаг способствовал снижению PVR после 17 недель терапии, по сравнению с плацебо [70]. В масштабном, управляемом исходами, рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании 3-й фазы по оценке эффективности селексипага с учетом первого события заболеваемости и смертности (GRIPHON; n=1156) [71] селексипаг способствовал значимому снижению риска возникновения событий заболеваемости и смертности (составная конечная точка: смерть по любой причине или осложнение, связанное с ЛАГ, наступившие до окончания периода терапии), по сравнению с плацебо (лог-ранговый $p < 0,0001$), на 40% (ОР 0,6; 99% ДИ 0,46–0,78; $p < 0,001$). Явление из первичной конечной точки было отмечено у 397 пациентов – 41,6% из них были из группы плацебо и 27% – из группы селексипага. Прогрессирование заболевания и госпитализация составляли 81,9% от всех событий. Значимых различий между двумя группами исследования по показателям смертности выявлено не было [71]. Перорально селексипаг может использоваться на ранних этапах для комбинированной медикаментозной терапии, направленной на три каскада реакций при ЛАГ, за счет перорального применения препарата с более высокой селективностью по отношению к IP-рецепторам. В скором времени планируется проведение исследования с применением селексипага у детей с ЛАГ.

Лекарственные средства, использующиеся в блоке интенсивной терапии (милринон, левосимендан, ингаляционный оксид азота). Милринон и левосимендан являются лекарственными средствами с лизитропным и положительным инотропным действием, которые обычно рассматриваются для применения у пациентов с ЛАГ с функциональным классом IV по классификации ВОЗ. Милринон, левосимендан и сильнодействующий местный вазодилататор, ингаляционный оксид азота, рассмотрены в отдельной статье, посвященной лечению острой ЛАГ в блоке интенсивной терапии [3].

Комбинированная фармакотерапия у пациентов детского возраста с ЛАГ. У детей с ухудшением на фоне терапии АРЭ или ингибитором ФДЭ-5 может наблюдаться благоприятный эффект от раннего нача-

ла двойной или тройной комбинированной терапии. До настоящего времени еще не изучалось использование у детей комбинированной терапии (ранняя комбинированная терапия или быстрая последовательная/дополнительная терапия) по сравнению с монотерапией. Необходимо проведение проспективных исследований для составления любых убедительных рекомендаций по комбинированной терапии у детей с ЛГ. Модифицированный алгоритм комбинированной терапии на основании руководства ESC/ERS по терапии ЛГ у взрослых пациентов (2015) [12] представлен на рис. 3.

Характеристики и основные результаты РКИ по оценке предварительной комбинированной терапии у взрослых пациентов с ЛАГ показаны в табл. 6.

Лекарственное взаимодействие. Потенциальное значимое лекарственное взаимодействие при применении ЛАГ-специфических лекарственных средств описано в табл. 7.

Экспериментальные лекарственные средства и стратегии. В виду отсутствия любых подтвержденных проспективных данных, полученных у детей, или ввиду отсутствия одобрения применения лекарственного средства в детском возрасте, упомянутые выше лекарственные средства – мацитантан, тадалафил, риоцигуат, верицигуат, берапрост и селексипаг – следует считать экспериментальными средствами для фармакотерапии детей с ЛГ («применение препарата по жизненным показаниям») вплоть до получения убедительных клинических данных. Вено-артериальная/экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО) как переходный этап к трансплантации легкого или переходный этап к разрешению тяжелой ЛАГ обсуждается в отдельной статье Европейского сообщества специалистов по заболеваниям легочных сосудов у детей [3]. Получены данные ряда исследований, направленных на изучение ценности баллонной предсердной септостомии (ПС) и анастомоза Поттса при прогрессирующей ЛАГ у детей, которые обсуждаются в следующем разделе.

Методы терапии с использованием катетера и хирургическое лечение прогрессирующей ЛАГ

Для предотвращения появления признаков выраженной ПЖ-недостаточности у пациентов с тяжелой и рефрактерной ЛАГ может быть сформирован шунт со сбросом справа налево с целью снижения давления в правых отделах сердца, увеличения и поддержания сердечного выброса. При таких вмешательствах наблюдается гемодинамическая ситуация, сходная с патофизиологической ситуацией пациентов с синдромом Эйзенменгера, у которых систолическая функция ПЖ сохраняется на адекватном уровне в течение более длительного времени и у которых поэтому отмечается более длительная выживаемость, чем у пациентов с ИЛАГ без такого уменьшающего давление шунта [88]. Терапия ЛАГ, ассоциированной с ВПС, обсуждается в отдельной статье Европейского сообщества специалистов по заболеваниям легочных сосудов у детей [4].

Атриосептостомия (предсердная септостомия – ПС) – наиболее часто выполняемое вмешательство, которое используется для паллиативной терапии у пациентов с прогрессирующей ЛГ и недостаточной

функцией ПЖ [89], когда медикаментозная терапия оказывается неэффективной. ПС способствует уменьшению симптомов и улучшению качества жизни у детей с ЛАГ и может служить переходным этапом к трансплантации легкого. После пункции межпредсердной перегородки в соответствии с методом Brocken brough выполняется поэтапное баллонное расширение дефекта вплоть до достижения заданного диаметра или снижения насыщения кислородом артериальной крови на 10% от исходного значения. Поскольку почти в 10% случаев возникает спонтанное закрытие сформированного дефекта, процедуру можно выполнять повторно и/или можно имплантировать стент для поддержания проходимости отверстия.

Согласно выполненному в 2009 г. международному ретроспективному анализу 223 пациентов, включая достаточное число детей, была отмечена высокая смертность, связанная с проведением процедуры (7,1% через 24 ч и 14,8% через 1 месяц) [90], хотя оценка краткосрочного и отдаленного изменения гемодинамических показателей и выживаемости (по данным 128 пациентов) показала обнадеживающие результаты: медианная выживаемость составила 60 месяцев [90]. Однако проведенные позже исследования свидетельствуют о том, что у отдельных пациентов с ЛАГ процедура ПС может быть относительно безопасной в случае выполнения в специализированных медицинских центрах, и что ПС в комбинации с ЛАГ-специфической терапией способствует повышению выживаемости: недавно было проведено ретроспективное исследование в Мексике по анализу клинических последствий ПС у ранее не получавших лечение пациентов с тяжелой ЛАГ (в возрасте 22–62 лет, 85% из которых имели ИЛАГ: 21 пациенту была выполнена только ПС, 11 получали дополнительную медикаментозную терапию) [91]. В исследовании из 50 процедур, выполненных у 32 пациентов, только одна процедура привела, в конечном итоге, к летальному исходу. Медианная выживаемость составила 53 месяца в группе только ПС и 83 месяца – в группе ПС+ЛАГ-специфическая терапия [91]. По результатам недавно проведенного ретроспективного анализа 46 процедур ПС, выполненных у 32 пациентов детского возраста/взрослых пациентов с ЛАГ (69% с ФКП или IV по классификации ВОЗ) в крупном центре по лечению ЛГ в Нью-Йорке в период с 2002 г. по 2013 г., случаев возникновения осложнений процедуры или летальных исходов зафиксировано не было. 7 из 32 пациентов в последующем была успешно выполнена трансплантация легкого. Выживаемость без трансплантации легкого и без повторных ПС через 30 дней, 1 год и 5 лет составила 87, 61 и 32% соответственно [92].

С учетом факторов риска, выявленных в международном исследовании с высокой смертностью, связанной с проведением процедуры [90], были определены следующие противопоказания для выполнения ПС: 1) среднее давление в правом предсердии >20 мм рт. ст., 2) насыщение артериальной крови кислородом в покое <90%, 3) тяжелая ПЖ-недостаточность и 4) пациенты с возможным скорым летальным исходом. Вопрос о выполнении ПС можно рассматривать у пациентов с функциональным классом III и IV и рецидивирующими обморочными состояниями, получаю-

щих комбинированную медикаментозную терапию, а также в качестве паллиативного вмешательства как переходного этапа к трансплантации, повышающего шансы на выживаемость в период ожидания донорского органа [92, 93].

Анастомоз Поттса (LPA-DAO) – эта хирургическая процедура заключается в формировании сообщения между левой легочной артерией (LPA) и нисходящей частью аорты (DAO), которое обеспечивает сброс крови справа налево, аналогично ситуации у пациентов с синдромом Эйзенменгера, обусловленным наличием открытого артериального протока. Наложение анастомоза Поттса (LPA-DAO) при супрасистемной ЛГ считается более предпочтительным вмешательством по сравнению с ПС, поскольку обеспечивает высокое насыщение крови кислородом в коронарных артериях и сосудах ЦНС и вызывает недостаточное насыщение крови кислородом только в сосудах нижней части тела. Кроме того, в данном случае риск фатальной парадоксальной эмболии может быть ниже, чем при формировании сообщения на уровне предсердий. Другой благоприятный эффект является следствием влияния процедуры на гемодинамику за счет снижения перегрузки ПЖ давлением в систолу и, отчасти, в диастолу с последующим уменьшением смещения межжелудочковой перегородки в сторону ЛЖ, что сопровождается улучшением систолической и диастолической функции ЛЖ. Сообщения между легочной артерией и нисходящей частью аорты можно добиться либо путем наложения прямого анастомоза бок-в-бок, либо за счет использования синтетического трансплантата/протеза, который должен иметь размер нисходящей части аорты, чтобы обеспечить достаточную декомпрессию ПЖ. Следует избегать оттока крови через анастомоз Поттса со снижением легочной перфузии и чрезмерным снижением насыщения крови кислородом в сосудах нижней части тела и с последующим недостаточным кровоснабжением миокарда и головного мозга.

Учитывая, что опыт выполнения процедуры наложения анастомоза Поттса практически исключительно получен при выполнении вмешательств у детей, эти данные нельзя экстраполировать на случаи тяжелого заболевания у взрослых, у которых риск перед выполнением вмешательства может быть значительно более высоким. Возможность процедуры можно рассматривать у пациентов с супрасистемной ЛГ, рефрактерной к любой медикаментозной терапии, включая комбинированную терапию, с функциональным классом IV по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации/ВОЗ.

Наибольшая серия случаев описана в публикации Baruteau и соавт. и включает 24 ребенка с рефрактерной к медикаментозной терапии ЛАГ, которым был наложен постоянный анастомоз Поттса (в 19 случаях – посредством хирургического вмешательства LPA-DAO, в 6 случаях – посредством стентирования существующего артериального протока (PDA))[94]. У 6 пациентов возникли тяжелые послеоперационные осложнения, а 3 пациента умерли в раннем периоде вследствие низкого сердечного выброса. После медицинского периода наблюдения продолжительностью 2,1

года у 21 выжившего пациента наблюдалось стойкое улучшение функциональных возможностей, и ни у одного из пациентов не было отмечено обморочных состояний или признаков ПЖ-недостаточности [94]. Эти благоприятные отдаленные результаты свидетельствуют о том, что наложение анастомоза Поттса может быть ценным альтернативным методом терапии или переходным этапом к двусторонней трансплантации легких, по крайней мере, в отдельных случаях.

Недавно несколько исследований серий случаев продемонстрировали возможность осуществления вмешательства, заключающегося в установке катетера для формирования сообщения между левой легочной артерией и нисходящей частью аорты [95–98]. Очевидно, наиболее изящным методом является установка стента во все еще проходимый открытый аортальный проток, что нередко встречается у грудных детей и детей младшего возраста [95–97]. Эта процедура является утвержденным методом вмешательства при ВПС с зависимым от наличия протока кровообращением и может быть выполнена при наличии низкого предоперационного риска в специализированных медицинских центрах. В настоящее время показана возможность осуществления вмешательства с формированием сообщения LPA-DAO *denovo* с установкой покрытого лекарственным веществом стента со стороны LPA [96] или DAO [98], но на сегодняшний день эта процедура должна рассматриваться как чрезвычайно рискованная у пациентов с терминальной стадией ЛАГ, состояние которых не позволяет выполнить хирургическое вмешательство.

Денервация легочной артерии. Обоснованием для процедуры денервации легочной артерии (PADN) служит то, что барорецепторы и симпатические нервные волокна расположены в области или вблизи бифуркации ствола легочной артерии. В двух небольших пилотных исследованиях были продемонстрированы некоторые благоприятные эффекты процедуры PADN в отношении толерантности к физической нагрузке и симптоматики у взрослых пациентов с ЛАГ в течение 3 и 12 месяцев наблюдения [99, 100]. Данные по безопасности и эффективности процедуры PADN у детей с ЛАГ отсутствуют.

Задачи клинических исследований с участием пациентов детского возраста с ЛАГ:

1. Определение таргетной терапии ЛАГ у пациентов детского возраста [101, 102].
2. Определение нормативных требований, особенностей набора пациентов и их участия в исследовании, конечных точек в клинических исследованиях с участием детей с ЛАГ [102].
3. Необходимость в организации междисциплинарных, международных сообществ специалистов по заболеваниям легочных сосудов для проведения многоцентровых исследований и создания регистров [103, 104].
4. Организация проспективного многоцентрового исследования по оценке ранней комбинированной терапии у детей с ЛГ с включением группы сравнения (ранняя комбинированная двойная или тройная терапия, быстрое последовательное применение двух препаратов).

Возможные значимые лекарственные взаимодействия с ЛАГ-специфическими лекарственными средствами

ЛАГ-препарат	Механизм взаимодействия	Взаимодействующий препарат	Взаимодействие
Амбризентан	?	Циклоспорин	Требуется осторожность при сочетанном применении амбризентана с кетоконазолом и циклоспорином
		Кетоконазол	
Бозентан	СУР3А4 индуктор	Силденафил	Уровни силденафила снижаются на 50%; уровни бозентана повышаются на 50%. Коррекции дозы любого из препаратов может не потребоваться
	СУР3А4 субстрат	Циклоспорин	Уровни Циклоспорина снижаются на 50%; уровни бозентана повышаются в 4 раза. Комбинация противопоказана
	СУР3А4 субстрат	Эритромицин	Уровни бозентана повышаются. Коррекции дозы любого из препаратов может не потребоваться (при кратковременном применении)
	СУР3А4 субстрат	Кетоконазол	Уровни бозентана повышаются в 2 раза
	СУР3А4 субстрат+ингибиторы помпы солей желчных кислот	Глибенкламид	Повышается частота случаев повышения трансаминаз. Возможно снижение гипогликемического эффекта глибенкламида
	СУР2С9 и СУР3А4 субстрат	Флуконазол, амиодарон	Комбинация противопоказана
	СУР2С9 и СУР3А4 индукторы	Рифампицин, фенитоин	Уровни бозентана снижаются на 58%. Необходимость коррекции дозы не ясна
	СУР2С9 и СУР3А4 индукторы	Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы	Уровни симвастатина снижаются на 50%; аналогичный эффект с аторвастатином. Необходим мониторинг холестерина
	СУР2С9 индуктор	Варфарин	Повышается метаболизм варфарина, может потребоваться коррекция дозы варфарина. Интенсивный мониторинг концентраций варфарина после начала терапии, но коррекция дозы обычно не требуется
СУР2С9 и СУР3А4 индукторы	Гормональные контрацептивы	Уровни гормонов снижаются. Контрацепция неэффективна	
Мацитентан			Подлежит определению
Селексипаг			Подлежит определению
Силденафил [85]	СУР3А4 субстрат	Бозентан	Уровни силденафила снижаются на 50%; уровни бозентана повышаются на 50%. Коррекции дозы любого из препаратов может не потребоваться
	СУР3А4 субстрат	Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы	Могут повышаться уровни симвастатина/аторвастатина за счет конкурентного метаболизма. Уровни силденафила могут повышаться. Возможно повышение риска рабдомиолиза
	СУР3А4 субстрат	Ингибиторы протеазы ВИЧ	Ритонавир и саквинавир значительно повышают уровни силденафила
	СУР3А4 индуктор	Фенитоин	Уровни силденафила могут падать
	СУР3А4 субстрат	Эритромицин	Уровни силденафила повышаются. Коррекции дозы любого из препаратов может не потребоваться
	СУР3А4 субстрат	Кетоконазол	Уровни силденафила повышаются. Коррекции дозы любого из препаратов может не потребоваться
	СУР3А4 субстрат	Циметидин	Уровни силденафила повышаются. Коррекции дозы любого из препаратов может не потребоваться
	цГМФ	Нитриты Никорандил Молсидомин	Выраженная системная гипотензия, комбинация противопоказана
Тадалафил [86]	СУР3А4 субстрат	Бозентан	Экспозиция тадалафила снижается на 42%, уровни бозентана значительно не меняются [44]. Коррекции дозы любого из препаратов может не потребоваться
		цГМФ Нитраты Никорандил	Выраженная системная гипотензия, комбинация противопоказана
Риоцигуат [47]	цГМФ	Силденафил	Гипотензия, тяжелые побочные эффекты, комбинация противопоказана
	цГМФ	Нитраты Никорандил	Выраженная системная гипотензия

По материалам Национальных центров по легочной гипертензии в Великобритании и Ирландии [87].

5. Определение того, когда и как выполнять процедуру наложения анастомоза Поттса при прогрессирующей ЛАГ (хирургическим путем, интервенционным путем?) и как сочетать эту операцию по наложению снижающего давление анастомоза с комбинированной фармакотерапией?

6. Организация иницируемых исследователем пилотных и/или спонсируемых фармкомпаниями и исследований 2–4-й фазы по оценке безопасности и

эффективности новых лекарственных средств, недавно выпущенных/зарегистрированных для применения у взрослых пациентов с ЛАГ (мацитентан, риоцигуат, селексипаг, трепростинил).

Благодарности: авторы благодарят Дамиен Бонне [Damien Bonnet] (Париж) за критическое рассмотрение данной статьи и Ченгиза Тамака [Cengiz Tamak] (Ганновер) за помощь при редактировании.

Финансирование: Джордж Хансманн [Georg Hansmann] в настоящее время получает финансовую поддержку от Немецкого научного фонда [German Research Foundation (DFG; HA 4348/2-1), Kinderherzene.V. (W-H-001-2014)] и Stiftung Kinderherz (2511-6-13-011)]. Кристиан Апитц [Christian Apitz] в настоящее время получает финансовую поддержку

от [Stiftung Kinderherz (2511-10-13-001) и Behring-Röntgen-Stiftung (59-0018)].

Конфликты интересов: авторы заявили об отсутствии конфликтов интересов.

Источник информации и независимая экспертная оценка: полномочия отсутствуют; экспертная оценка внешними рецензентами.

Литература

1. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann. Intern. Med.* 1991; 115: 343–349.
2. Hansmann G, Apitz C, Abdul-Khaliq H, et al. Executive Summary. 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: ii86–100.
3. Kaestner M, Schranz D, Warnecke G, et al. 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: ii57–66.
4. Kozlik-Feldmann R, Hansmann G, Bonnet D, et al. 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: ii42–48.
5. Hilgendorff A, Apitz C, Bonnet D, et al. Pulmonary hypertension associated with acute or chronic lung diseases in the preterm and term neonate and infant. 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: ii49–56.
6. McLaughlin VV, McGoan MD. Pulmonary arterial hypertension. *Circulation.* 2006; 114: 1417–1431.
7. Ivy DD, Abman SH, Barst RJ, et al. Paediatric pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62 (25) (Suppl.): D117–126.
8. Sandoval J, Aguirre JS, Pulido T, et al. Nocturnal oxygen therapy in patients with the Eisenmenger syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 1682–1687.
9. Rich S, Seidlitz M, Dodin E, et al. The short-term effects of digoxin in patients with right ventricular dysfunction from pulmonary hypertension. *Chest.* 1998; 114: 787–792.
10. Maron BA, Waxman AB, Opatowsky AR, et al. Effectiveness of spironolactone plus ambrisentan for treatment of pulmonary arterial hypertension (from the [ARIES] study 1 and 2 trials). *Am. J. Cardiol.* 2013; 112: 720–725.
11. Calvier L, Legchenko ELG, et al. Galectin-3 and aldosterone as potential tandem biomarkers in pulmonary arterial hypertension. *Heart.* 2016; 102: 390–396.
12. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, 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.* 2015; 37: 67–119.
13. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334: 296–301.
14. Sandoval J, Santos LE, Córdova J, et al. Does anticoagulation in Eisenmenger syndrome impact long-term survival? *Congenit. Heart Dis.* 2012; 7: 268–276.
15. Kjeldsen AD, Kjeldsen J. Gastrointestinal bleeding in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am. J. Gastroenterol.* 2000; 95: 415–418.
16. Lammers AE, Apitz C, Zartner P, et al. 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: ii1–13.
17. Apitz C, Hansmann G, Schranz D. Hemodynamic assessment and acute pulmonary vasoreactivity 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: ii23–29.
18. Barst RJ, Agnoletti G, Fraisse A, et al. Vasodilator testing with nitric oxide and/or oxygen in paediatric pulmonary hypertension. *Pediatr. Cardiol.* 2010; 31: 598–606.
19. Montani D, Savale L, Natali D, et al. Long-term response to calcium-channel blockers in non-idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur. Heart J.* 2010; 31: 1898–1907.
20. Douwes JM, Roofthoof MT, Van Loon RL, et al. Sildenafil add-on therapy in paediatric pulmonary arterial hypertension, experiences of a national referral centre. *Heart.* 2014; 100: 224–230.
21. Barst RJ, McGoan MD, Elliott CG, et al. Survival in childhood pulmonary arterial hypertension: insights from the registry to evaluate early and long-term pulmonary arterial hypertension disease management. *Circulation.* 2012; 125: 113–122.
22. Yung D, Widlitz AC, Rosenzweig EB, et al. Outcomes in children with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation.* 2004; 110: 660–665.
23. Barst RJ, Maislin G, Fishman AP. Vasodilator therapy for primary pulmonary hypertension in children. *Circulation.* 1999; 99: 1197–208.
24. Galiè N, Ussia G, Passarelli P, et al. Role of pharmacologic tests in the treatment of primary pulmonary hypertension. *Am. J. Cardiol.* 1995; 75: 55A–62A.
25. Rosenzweig EB, Ivy DD, Widlitz A, et al. Effects of long-term bosentan in children with pulmonary arterial hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 46: 697–704.
26. Barst RJ, Ivy D, Dingemans J, et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of bosentan in paediatric patients with pulmonary arterial hypertension. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2003; 73: 372–382.
27. Ivy DD, Rosenzweig EB, Lemarié JC, et al. Long-term outcomes in children with pulmonary arterial hypertension treated with bosentan in real-world clinical settings. *Am. J. Cardiol.* 2010; 106: 1332–1338.
28. Beghetti M, Haworth SG, Bonnet D, 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.
29. Galiè N, Beghetti M, Gatzoulis MA, et al. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation.* 2006; 114: 48–54.
30. Berger RM, Haworth SG, Bonnet D, et al. FUTURE-2: results from an open-label, long-term safety and tolerability extension study using the paediatric FormUlation of bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Int. J. Cardiol.* 2016; 202: 52–58.
31. Beghetti M, Hoepfer MM, Kiely DG, 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.

32. Takatsuki S, Rosenzweig EB, Zuckerman W, et al. Clinical safety, pharmacokinetics, and efficacy of ambrisentan therapy in children with pulmonary arterial hypertension. *Pediatr. Pulmonol.* 2013; 48: 27–34.

33. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369: 809–818.

34. Galiè N, Olschewski H, Oudiz RJ, et al. 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: 3010–3019.

35. Channick R, Badesch DB, Tapson VF, 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.

36. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 896–903.

37. Galiè N, Rubin L, Hoepfer M, et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2008; 371: 2093–2100.

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

39. Barst RJ, Ivy DD, Gaitan G, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of oral sildenafil citrate in treatment-naïve children with pulmonary arterial hypertension. *Circulation.* 2012; 125: 324–334.

40. Barst RJ, Beghetti M, Pulido T, et al. STARTS-2: long-term survival with oral sildenafil monotherapy in treatment-naïve paediatric pulmonary arterial hypertension. *Circulation.* 2014; 129: 1914–1923.

41. Steinhorn RH, Kinsella JP, Pierce C, et al. Intravenous sildenafil in the treatment of neonates with persistent pulmonary hypertension. *J. Pediatr.* 2009; 155: 841–7.e1.

42. Fraisse A, Butrous G, Taylor MB, et al. Intravenous sildenafil for postoperative pulmonary hypertension in children with congenital heart disease. *Intensive Care Med.* 2011; 37: 502–509.

43. Sharma VK, Joshi S, Joshi A, et al. Does intravenous sildenafil clinically ameliorate pulmonary hypertension during perioperative management of congenital heart diseases in children?—A prospective randomized study. *Ann. Card. Anaesth.* 2015; 18: 510–516.

44. Takatsuki S, Calderbank M, Ivy DD. Initial experience with tadalafil in paediatric pulmonary arterial hypertension. *Pediatr. Cardiol.* 2012; 33: 683–688.

45. Ghofrani HA, Galiè N, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369: 330–340.

46. Rosenkranz S, Ghofrani HA, Beghetti M, et al. Riociguat for pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Heart.* 2015; 101: 1792–9.

47. Galiè N, Muller K, Scalise AV, et al. PATENT PLUS: a blinded, randomised and extension study of riociguat plus sildenafil in pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.* 2015; 45: 1314–1322.

48. Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 2148–2157.

49. Sastry BK, Narasimhan C, Reddy NK, et al. Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 43: 1149–1153.

50. Singh TP, Rohit M, Grover A, et al. 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: 851.e1–5.

51. Simonneau G, Rubin LJ, Galiè N, 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.

52. Iversen K, Jensen AS, Jensen TV, et al. Combination therapy with bosentan and sildenafil in Eisenmenger syndrome: a randomized, placebo-controlled, double-blinded trial. *Eur. Heart J.* 2010; 31: 1124–1131.

53. Galiè N, Brundage BH, Ghofrani HA, et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation.* 2009; 119: 2894–2903.

54. Jing ZC, Yu ZX, Shen JY, et al. Vardenafil in pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183: 1723–1729.

55. Barst RJ, Rubin LJ, McGoon MD, et al. Survival in primary pulmonary hypertension with long-term continuous intravenous prostacyclin. *Ann. Intern. Med.* 1994; 121: 409–415.

56. Nakayama T, Shimada H, Takatsuki S, et al. Efficacy and limitations of continuous intravenous epoprostenol therapy for idiopathic pulmonary arterial hypertension in Japanese children. *Circ. J.* 2007; 71: 1785–1790.

57. Moledina S, Hislop AA, Foster H, et al. Childhood idiopathic pulmonary arterial hypertension: a national cohort study. *Heart.* 2010; 96: 1401–1406.

58. Haworth SG, Hislop AA. Treatment and survival in children with pulmonary arterial hypertension: the UK Pulmonary Hypertension Service for Children 2001–2006. *Heart.* 2009; 95: 312–317.

59. Rich S, McLaughlin VV. The effects of chronic prostacyclin therapy on cardiac output and symptoms in primary pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999; 34: 1184–1187.

60. Levy M, Celermajer DS, Bourges-Petit E, et al. Add-on therapy with subcutaneous treprostinil for refractory paediatric pulmonary hypertension. *J. Pediatr.* 2011; 158: 584–588.

61. Sitbon O, Manes A, Jais X, et al. Rapid switch from intravenous epoprostenol to intravenous treprostinil in patients with pulmonary arterial hypertension. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2007; 49: 1–5.

62. Krishnan U, Takatsuki S, Ivy DD, et al. Effectiveness and safety of inhaled treprostinil for the treatment of pulmonary arterial hypertension in children. *Am. J. Cardiol.* 2012; 110: 1704–1709.

63. Olschewski H, Hoepfer MM, Behr J, et al. Long-term therapy with inhaled iloprost in patients with pulmonary hypertension. *Respir. Med.* 2010; 104: 731–740.

64. Ivy DD, Doran AK, Smith KJ, et al. Short- and long-term effects of inhaled iloprost therapy in children with pulmonary arterial hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 51: 161–169.

65. Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, et al. Combination therapy with oral sildenafil and inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *Ann. Intern. Med.* 2002; 136: 515–522.

66. McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A, et al. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 174: 1257–1263.

67. Kunieda T, Nakanishi N, Matsubara H, et al. Effects of long-acting beraprost sodium (TRK-100STP) in Japanese patients with pulmonary arterial hypertension. *Int. Heart J.* 2009; 50: 513–529.

68. Barst RJ, McGoon M, McLaughlin V, et al. Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 41: 2119–2125.

69. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 39: 1496–1502.

70. Simonneau G, Torbicki A, Hoepfer MM, et al. Selexipag: an oral, selective prostacyclin receptor agonist for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.* 2012; 40: 874–880.

71. Sitbon O, Channick R, Chin KM, et al. Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373: 2522–2533.

72. Rubin LJ, Mendoza J, Hood M, et al. Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol). Results of a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 1990; 112: 485–491.

73. Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann. Intern. Med.* 2000; 132: 425–434.

74. Simonneau G, Barst RJ, Galiè N, et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165: 800–804.

75. McLaughlin VV, Benza RL, Rubin LJ, et al. Addition of inhaled treprostinil to oral therapy for pulmonary arterial

hypertension: a randomized controlled clinical trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 55: 1915–1922.

76. *Jing ZC, Parikh K, Pulido T, et al.* Efficacy and safety of oral treprostinil monotherapy for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a randomized, controlled trial. *Circulation.* 2013; 127: 624–633.

77. *Tapson VF, Torres F, Kermeen F, et al.* Oral treprostinil for the treatment of pulmonary arterial hypertension in patients on background endothelin receptor antagonist and/or phosphodiesterase type 5 inhibitor therapy (the FREEDOM-C study): a randomized controlled trial. *Chest.* 2012; 142: 1383–1390.

78. *Tapson VF, Jing ZC, Xu KF, et al.* Oral treprostinil for the treatment of pulmonary arterial hypertension in patients receiving background endothelin receptor antagonist and phosphodiesterase type 5 inhibitor therapy (the FREEDOM-C2 study): a randomized controlled trial. *Chest.* 2013; 144: 952–958.

79. *Olschewski H, Simonneau G, Galiè N, et al.* Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347: 322–329.

80. *Hoepfer MM, Leuchte H, Halank M, et al.* Combining inhaled iloprost with bosentan in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.* 2006; 28: 691–694.

81. *Humbert M, Barst RJ, Robbins IM, et al.* Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur. Respir. J.* 2004; 24: 353–359.

82. *Sitbon O, Jais X, Savale L, et al.* Upfront triple combination therapy in pulmonary arterial hypertension: a pilot study. *Eur. Respir. J.* 2014; 43: 1691–1697.

83. *Galiè N, Barberà JA, Frost A, et al.* Initial use of ambrisentan plus tadalafil in pulmonary arterial hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373: 834–844.

84. *Hassoun PM, Zamanian RT, Damico R, et al.* Ambrisentan and tadalafil up-front combination therapy in scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015; 192: 1102–1110.

85. *Paul GA, Gibbs JS, Boobis AR, et al.* Bosentan decreases the plasma concentration of sildenafil when coprescribed in pulmonary hypertension. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2005; 60: 107–112.

86. *Wrishko RE, Dingemans J, Yu A, et al.* Pharmacokinetic interaction between tadalafil and bosentan in healthy male subjects. *J. Clin. Pharmacol.* 2008; 48: 610–618.

87. National Pulmonary Hypertension Centres of the UK, Ireland. Consensus statement on the management of pulmonary hypertension in clinical practice in the UK and Ireland. *Heart.* 2008; 94 (Suppl. 1): i1–41.

88. *Hopkins WE, Waggoner AD.* Severe pulmonary hypertension without right ventricular failure: the unique hearts of patients with Eisenmenger syndrome. *Am. J. Cardiol.* 2002; 89: 34–38.

89. *Lammers AE, Haworth SG, Diller GP.* Atrial septostomy in patients with pulmonary hypertension: should it be recommended? *Expert Rev. Respir. Med.* 2011; 5: 363–376.

90. *Keogh AM, Mayer E, Benza RL, et al.* Interventional and surgical modalities of treatment in pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 54: S67–77.

91. *Sandoval J, Gaspar J, Pena H, et al.* Effect of atrial septostomy on the survival of patients with severe pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.* 2011; 38: 1343–1348.

92. *Chiu JS, Zuckerman WA, Turner ME, et al.* Balloon atrial septostomy in pulmonary arterial hypertension: effect on survival and associated outcomes. *J. Heart Lung Transplant.* 2015; 34: 376–380.

93. *Law MA, Grifka RG, Mullins CE, et al.* Atrial septostomy improves survival in select patients with pulmonary hypertension. *Am. Heart J.* 2007; 153: 779–784.

94. *Baruteau AE, Belli E, Boudjemline Y, et al.* Palliative Potts shunt for the treatment of children with drug-refractory pulmonary arterial hypertension: updated data from the first 24 patients. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2015; 47: e105–10.

95. *Boudjemline Y, Patel M, Malekzadeh-Milani S, et al.* Patent ductus arteriosus stenting (transcatheter Potts shunt) for palliation of suprasystemic pulmonary arterial hypertension: a case series. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2013; 6: e18–20.

96. *Esch JJ, Shah PB, Cockrill BA, et al.* Transcatheter Potts shunt creation in patients with severe pulmonary arterial hypertension: initial clinical experience. *J. Heart Lung Transplant.* 2013; 32: 381–387.

97. *Latus H, Apitz C, Moysich A, et al.* Creation of a functional Potts shunt by stenting the persistent arterial duct in newborns and infants with suprasystemic pulmonary hypertension of various etiologies. *J. Heart Lung Transplant.* 2014; 33: 542–546.

98. *Schranz D, Kerst G, Menges T, et al.* Transcatheter creation of a reverse Potts shunt in a patient with severe pulmonary arterial hypertension associated with Moyamoya syndrome. *Euro Intervention.* 2015; 11: 121.

99. *Chen SL, Zhang FF, Xu J, et al.* Pulmonary artery denervation to treat pulmonary arterial hypertension: the single-center, prospective, first-in-man PADN-1 study (first-in-man pulmonary artery denervation for treatment of pulmonary artery hypertension). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62: 1092–1100.

100. *Chen SL, Zhang H, Xie DJ, et al.* Hemodynamic, functional, and clinical responses to pulmonary artery denervation in patients with pulmonary arterial hypertension of different causes: phase II results from the pulmonary artery denervation-1 study. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2015; 8: e002837.

101. *Ploegstra MJ, Douwes JM, Roofthoof MT, et al.* Identification of treatment goals in paediatric pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.* 2014; 44: 1616–1626.

102. *Beghetti M, Berger RM.* The challenges in paediatric pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. Rev.* 2014; 23: 498–504.

103. *Hansmann G.* Interdisciplinary networks for the treatment of childhood pulmonary vascular disease: what pulmonary hypertension doctors can learn from paediatric oncologists. *Pulm. Circ.* 2013; 3: 792–801.

104. *Hansmann G, Hoepfer MM.* Registries for paediatric pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2013; 42: 580–583.