

# Доказательная база специфических легочных вазодилататоров у взрослых с врожденными пороками сердца

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

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

## Аннотация

После рассмотрения современных определений и классификации легочной гипертензии (ЛГ), ассоциированной с врожденными пороками сердца (ВПС), на основе анализа 59 клинических исследований (из них 14 – рандомизированные контролируемые исследования) зарегистрированных в Российской Федерации препаратов приводится доказательная база терапии ЛГ у взрослых с ВПС. Наличие рандомизированного контролируемого исследования бозентана BREATHE-5 и неконтролируемых исследований других препаратов стало основанием для более высокого класса и уровня доказательности бозентана (IB) по сравнению с другими препаратами (IIaC) при синдроме Эйзенменгера в действующих Европейских (ERS/ESC 2015) и обновленных Российских (2020 г.) рекомендациях по ЛГ. Согласно обновленным Европейским (ESC 2020) рекомендациям по ВПС у взрослых «пациентам с синдромом Эйзенменгера и сниженной переносимостью физической нагрузки (дистанция теста 6-минутной ходьбы <450 м) показана монотерапия антагонистами рецепторов эндотелина, а при отсутствии эффективности – комбинированная терапия (IIaB)», «пациентам низкого и промежуточного риска с корригированными простыми ВПС и прекапиллярной ЛГ рекомендуется пероральная начальная или последовательная комбинированная терапия, пациентов же высокого риска следует лечить начальной комбинацией, включающей парентеральные простаноиды (IA)», и «антагонисты рецепторов эндотелина и ингибиторы фосфодиэстеразы 5 могут быть рассмотрены у отдельных пациентов после операции Фонтена с повышенным давлением в легочной артерии/легочным сосудистым сопротивлением при отсутствии повышения конечного диастолического давления системного желудочка (IIbC)». Лишь 3 (бозентан, мацитант и селексипаг) из 7 зарегистрированных в РФ специфических легочных вазодилататоров имеют показания «легочная артериальная гипертензия, ассоциированная с ВПС и синдромом Эйзенменгера», или «легочная артериальная гипертензия, ассоциированная с корригированными простыми ВПС», в инструкциях по применению.

**Ключевые слова:** легочная гипертензия, легочная артериальная гипертензия, врожденные пороки сердца, специфические легочные вазодилататоры

**Для цитирования:** Шмальц А.А., Горбачевский С.В. Доказательная база специфических легочных вазодилататоров у взрослых с врожденными пороками сердца. Терапевтический архив. 2021; 93 (9): 1106–1116. DOI: 10.26442/00403660.2021.09.201022

REVIEW

## Evidence base for specific pulmonary vasodilators in adults with congenital heart disease

Anton A. Shmalts<sup>✉1,2</sup>, Sergey V. Gorbachevsky<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

## Abstract

After reviewing the current definitions and classification of pulmonary hypertension (PH) associated with congenital heart disease (CHD), based on an analysis of 59 clinical trials (of which 14 are randomized controlled trials) drugs registered in the Russian Federation, the evidence base for PH therapy in adults with CHD is provided. The presence of a randomized controlled trial of bosentan BREATHE-5 and uncontrolled trials of other drugs became the basis for a higher class and level of evidence of bosentan (IB) compared to other drugs (IIaC) for Eisenmenger syndrome in the current European (ERS/ESC 2015) and updated Russian (2020) guidelines. According to the updated European (ESC 2020) guidelines for congenital heart disease in adults, “in Eisenmenger patients with reduced exercise capacity (6MWT distance <450 m), a treatment strategy with initial endothelin receptor antagonist monotherapy should be considered followed by combination therapy if patients fail to improve (IIaB)”, “in low- and intermediate-risk patients with repaired simple lesions and pre-capillary PH, initial oral combination therapy or sequential combination therapy is recommended and high-risk patients should be treated with initial combination therapy including parenteral prostanoids (IA)” and “endothelin receptor antagonists and phosphodiesterase 5 inhibitors may be considered in selected patients with elevated pulmonary pressure/resistance in the absence of elevated ventricular end diastolic pressure (IIbC)”. Only three (bosentan, macitentan and selexipag) out of seven specific pulmonary vasodilators registered in the Russian Federation have indications for “pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease and Eisenmenger syndrome” or “pulmonary arterial hypertension associated with corrected simple congenital heart disease” in the instructions for use.

**Keywords:** pulmonary hypertension, pulmonary arterial hypertension, congenital heart disease, specific pulmonary vasodilators

**For citation:** Shmalts AA, Gorbachevsky SV. Evidence base for specific pulmonary vasodilators in adults with congenital heart disease. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2021; 93 (9): 1106–1116. DOI: 10.26442/00403660.2021.09.201022

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ Шмальц Антон Алексеевич – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отделения хирургического лечения заболеваний сердца с прогрессирующей легочной гипертензией ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева», доц. каф. сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ДПО РМАНПО. Тел.: +7(495)414-79-33; e-mail: shmalztanton@inbox.ru; ORCID: 0000-0001-8937-1796

Горбачевский Сергей Валерьевич – д-р мед. наук, проф., зав. отделением хирургического лечения заболеваний сердца с прогрессирующей легочной гипертензией ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева», проф. каф. сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0002-4193-3320

✉ Anton A. Shmalts. E-mail: shmalztanton@inbox.ru; ORCID: 0000-0001-8937-1796

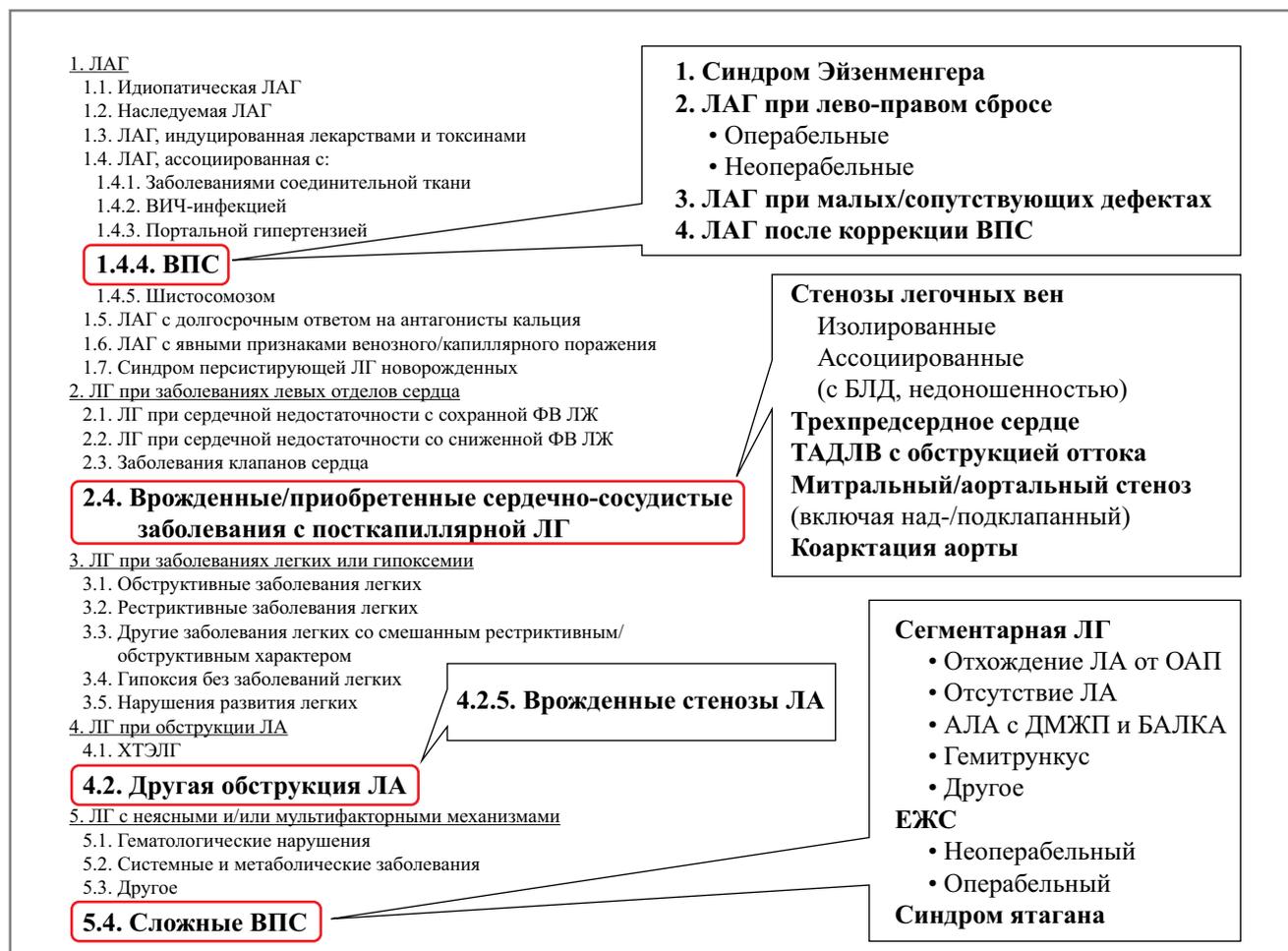
Sergey V. Gorbachevsky. ORCID: 0000-0002-4193-3320

Согласно обновленным в 2020 г. российским и евразийским клиническим рекомендациям легочная гипертензия (ЛГ) – гемодинамическое и патофизиологическое состояние, характеризующееся повышением среднего давления в легочной артерии (ДЛА)  $\geq 25$  мм рт. ст. при катетеризации сердца в покое [1, 2]. Прекапиллярная ЛГ (легочная артериальная гипертензия – ЛАГ) у пациентов с бивентрикулярной гемодинамикой – состояние, при котором среднее ДЛА  $\geq 25$  мм рт. ст., давление заклинивания легочной артерии (ДЗЛА)  $\leq 15$  мм рт. ст., а легочное сосудистое сопротивление (ЛСС)  $> 3$  ед. Вуда [1–5]. Посткапиллярная ЛГ при бивентрикулярной гемодинамике – состояние, при котором среднее ДЛА  $\geq 25$  мм рт. ст., а ДЗЛА  $> 15$  мм рт. ст. [1–5].

При врожденных пороках сердца (ВПС) с артериовенозным сбросом повышенное давление в системе ЛА само по себе никак не характеризует морфологические изменения легочных сосудов, а среднее ДЛА  $\geq 25$  мм рт. ст. может иметь место как при увеличенном, так и при нормальном ЛСС [4, 5]. Во втором случае повышенное ДЛА не сопровождается легочной сосудистой болезнью и после коррекции ВПС нормализуется. Легочная сосудистая болезнь – состояние, проявляющееся патологическим ремоделированием с уменьшением суммарного внутреннего просвета легочных сосудов [4–9].

После операций «обхода» правых отделов сердца (двунправленный кавопальмональный анастомоз и операция Фонтена) легочный кровоток осуществляется за счет прямого поступления крови из системных вен без участия желудочковой нагнетательной камеры, и низкое ЛСС критически важно. Общепринятого определения ЛГ при унивентрикулярной гемодинамике нет, легочной же сосудистой болезнью после операций «обхода» правых отделов сердца считают состояние, при котором ЛСС  $> 3$  ед. Вуда, а средний транспальмональный градиент (среднее ДЛА минус давление в левом предсердии)  $> 6$  мм рт. ст. [4, 5, 7, 8].

Согласно обновленной классификации VI Всемирного симпозиума (Ницца, 2018) [6, 10, 11] ЛГ при ВПС включена в четыре основные группы ЛГ из пяти выделенных (рис. 1). При ЛАГ, ассоциированной с ВПС, в зависимости от наличия и тяжести легочной сосудистой болезни на дефектах может быть артериовенозный, двунправленный или веноартериальный (синдром Эйзенменгера) сброс [1–13]. Отдельную подгруппу составляет «ЛАГ при малых/сопутствующих дефектах», которая характеризуется тяжелой легочной сосудистой болезнью при дефектах малого размера и несущественно увеличенном легочном кровотоке. ЛАГ также может сохраняться или прогрессировать после хи-



**Рис. 1.** Классификация ЛГ, ассоциированной с ВПС (по материалам VI Всемирного симпозиума по ЛГ, Ницца, 2018) [6, 10, 11]. *Примечание.* ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ХТЭЛГ – хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, БЛД – бронхолегочная дисплазия, ТАДЛВ – тотальный аномальный дренаж легочных вен, АЛА – атрезия легочной артерии, ДМЖП – дефект межжелудочковой перегородки, БАЛКА – большие аорто-легочные коллатеральные артерии.

**Fig. 1.** Classification of pulmonary hypertension (PH) associated with congenital heart defects (CHD) (based on the materials from the VI World Symposium on PH, Nice, 2018) [6, 10, 11].

рургической коррекции ВПС. Это возможно при поздней радикальной или паллиативной коррекции, сохраняющихся резидуальных дефектах и обусловливающей ЛАГ генетической патологии [4, 5, 7, 9, 13]. Агрессивные системно-легочные анастомозы (Ватерстоуна–Кули, центральный и др.), наложенные больным с исходно обедненным легочным кровотоком, при длительном функционировании также нередко приводят к легочной сосудистой болезни. Патогенез и клиническое течение ЛАГ при малых/сопутствующих дефектах и резидуальной ЛАГ после радикальной коррекции ВПС схожи с идиопатической ЛАГ [3–5, 9, 12, 13].

Сегментарная ЛГ может иметь место при сложных ВПС и характеризуется поражением отдельных долей и/или сегментов легких [4, 5, 7–10, 14]. После операции Фонтана при циркуляции, обеспечиваемой единственной желудочковой камерой в двух последовательно замкнутых кругах кровообращения, легочный кровоток осуществляется за счет прямого поступления крови из системных вен, а давление в системных венах равно ДЛА [4, 5, 7–10, 12, 13]. В этих условиях даже небольшое повышение ЛСС приводит к специфическим осложнениям.

К настоящему времени завершено значительное число клинических исследований специфических легочных вазодилататоров у пациентов с ВПС и прекапиллярной ЛГ и/или легочной сосудистой болезнью (табл. 1). Наибольшую доказательную базу имеет бозентан – первый зарегистрированный в мире пероральный специфический легочный вазодилататор. В обзоре будут рассмотрены наиболее значимые исследования ЛАГ-специфических препаратов у взрослых пациентов с ВПС и ЛГ. Небольшие по численности исследования в детской популяции, а также исследования, рассматривающие незарегистрированные в РФ препараты, исключены из анализа.

В рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) BREATHE-5 бозентан продемонстрировал снижение ЛСС (первичная конечная точка), среднего ДЛА и увеличение дистанции теста 6-минутной ходьбы (Т6МХ) у пациентов с синдромом Эйзенменгера III функционального класса (ФК) [15]. Открытая расширенная фаза исследования BREATHE-5 подтвердила прирост дистанции Т6МХ [16]. В проспективных, ретроспективных и небольших контролируемых исследованиях показана эффективность бозентана, силденафила, амбризентана, ингаляционного илопроста и селексиапа у пациентов с синдромом Эйзенменгера при «простых» и «сложных» ВПС (см. разделы 1–3 в табл. 1) [17–37]. К сожалению, РКИ MAESTRO, изучавшее у пациентов с синдромом Эйзенменгера мацитентан, не достигло первичной конечной точки [38].

К. Dimopoulos и соавт., 2010 [39], наблюдая 229 пациентов с синдромом Эйзенменгера в среднем 4 года, сообщили о существенно лучшей выживаемости при наличии ЛАГ-специфической терапии по сравнению с ее отсутствием. G. Diller и соавт., 2016 [40], при анализе 153 взрослых с синдромом Эйзенменгера из немецкого национального регистра подтвердили, что терапия бозентаном и/или силденафилом повышала выживаемость. При анализе 340 пациентов с синдромом Эйзенменгера из центров Франции S. Nascot и соавт., 2017 [41], выявили снижение событий прогрессирования ЛАГ на фоне терапии антагонистами рецепторов эндотелина (АРЭ), ингибиторами фосфодиэстеразы 5 (иФДЭ-5) и простаноидами. В метаанализе 15 клинических исследований (из них 4 РКИ) различных, в том числе незарегистрированных в РФ, ЛАГ-специфических препаратов у пациентов с синдромом Эйзенменгера Q. Li и соавт., 2019 [42], показали улучшение Т6МХ, индекса одышки по Боргу, ФК, среднего

ДЛА и ЛСС в течение 1-го года от начала терапии; для более длительной терапии аналогичные данные получены только для бозентана. Опасения относительно возможного большего снижения периферического сосудистого сопротивления по сравнению с легочным и усиления вследствие этого право-левого сброса и гипоксемии при синдроме Эйзенменгера не подтвердились [15, 23, 43, 44].

Спорным остается вопрос о целесообразности ЛАГ-специфической терапии у больных с ВПС, ЛАГ и преимущественно лево-правым сбросом. При очевидных противопоказаниях к ЛАГ-специфической терапии у операбельных пациентов (ввиду увеличения лево-правого сброса, потенцирования недостаточности кровообращения и темпов развития легочной сосудистой болезни) противоречива возможность такой терапии и у неоперабельных больных [4, 5, 9, 45]. С одной стороны, некоторое увеличение лево-правого сброса в покое и у неоперабельных пациентов может иметь отрицательные последствия; с другой стороны, рост легочного кровотока при физической нагрузке может способствовать улучшению функционального состояния и качества жизни. При наличии сообщений об успешной хирургической коррекции ранее неоперабельных или «пограничных» ВПС у взрослых после курса ЛАГ-специфической терапии (так называемый treat-and-raise подход) отношение к этой тактике остается критическим [4, 5, 7, 8, 12, 13, 39, 44, 46].

Эффективность специфической терапии при ЛАГ после радикальной бивентрикулярной коррекции «простых» ВПС показана в ходе базовых регистрационных РКИ, а также при анализе подгрупп с ВПС из этих РКИ (см. раздел 4 в табл. 1). Так, в РКИ бозентана EARLY [47] продемонстрированы снижение ЛСС (первичная конечная точка), среднего ДЛА, N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), повышение сердечного индекса (СИ) и удлинение времени до клинического ухудшения; в РКИ мацитентана SERAPHIN [48] – снижение риска прогрессирования ЛАГ (первичная конечная точка), улучшение Т6МХ и ФК, а также удлинение времени до фатального исхода или госпитализации вследствие ЛАГ. Пациенты с резидуальной ЛАГ после радикальной коррекции ВПС были включены в РКИ силденафила SUPER [49], показавшее улучшение Т6МХ (первичная конечная точка), ФК, среднего ДЛА и ЛСС на фоне терапии. Улучшение Т6МХ (первичная конечная точка), индекса одышки по Боргу, ФК, ЛСС, NT-proBNP и удлинение времени до клинического ухудшения продемонстрированы в регистрационном РКИ риоцигуата PATENT [50, 51], а снижение риска прогрессирования ЛАГ (первичная конечная точка), снижение NT-proBNP и улучшение Т6МХ – в регистрационном РКИ селексиапа GRIPHON [52]. Анализ подгрупп больных с корригированными «простыми» ВПС из исследований PATENT-1 и GRIPHON подтвердил эти выводы [53, 54].

Многими авторами ЛАГ-специфическая терапия оценивалась в смешанных группах пациентов с разными формами ЛГ при ВПС (см. раздел 5 в табл. 1) [32, 36, 55–69]. В систематическом обзоре 27 исследований ЛАГ-специфических препаратов (в том числе незарегистрированных в РФ) у взрослых с ВПС D. Varela и соавт., 2018 [43], показали, что риоцигуат, бозентан, эпопростенол и силденафил улучшали функциональное состояние и гемодинамику без увеличения право-левого сброса и снижения сатурации; влияние на смертность не продемонстрировано. Метаанализ 17 исследований (из них 1 РКИ) подтвердил улучшение среднего ДЛА, ЛСС, Т6МХ, ФК и уровня насыщения крови кислородом при терапии бозентаном у пациентов с разными формами ЛАГ при ВПС (H. Kuang и соавт., 2018) [70].

**Таблица 1.** Клинические исследования специфических легочных вазодилаторов у взрослых с прекапиллярной ЛГ при ВПС**Table 1.** Clinical studies of specific pulmonary vasodilators in adults with precapillary PH in CHD

Исследование, авторы, год публикации, дизайн	Число пациентов	Средний возраст, лет	Препарат	Фоновый препарат	Продолжительность терапии	Эффективность препарата
<b>Раздел 1. Пациенты с синдромом Эйзенменгера при «простых» (ДМЖП и ДМПП) ВПС</b>						
<b>BREATHE-5, N. Galie и соавт., 2006 [15], РКИ</b>	54	37,2–44,2**	Бозентан	13% – БКК	16 нед	Улучшились ЛСС****, среднее ДЛА и Т6МХ
Продленная фаза BREATHE-5, M. Gatzoulis и соавт., 2008 [16]	37	37,2–45,9**	Бозентан	Нет данных	40 нед	Улучшился Т6МХ
M. Gatzoulis и соавт., 2005 [17], проспективное	10	42	Бозентан	Нет	3 мес	Улучшились Т6МХ, SatO <sub>2</sub> и ЭхоКГ-показатели
E. Kotlyar и соавт., 2006 [18], проспективное	23	37	Бозентан	74% – нет, 26% – переключение с трепростинила*** или берапроста***	15 мес	Улучшились ФК и SatO <sub>2</sub> , у ранее не получавших терапию – Т6МХ
M. Кауа и соавт., 2012 [19], проспективное	23	31	Бозентан	Нет	24 мес	Улучшились систолическое ДЛА, Т6МХ, ФК, SatO <sub>2</sub> и функция ПЖ
Z. Zhang и соавт., 2011 [20], проспективное	84	28	Силденафил	Нет	12,3 мес	Улучшились Т6МХ, индекс одышки по Боргу, SatO <sub>2</sub> , ДЛА и ЛСС
E. Chau и соавт., 2007 [21], проспективное	7 (54%)*	37	Силденафил	Нет	6 мес	Улучшились систолическое и среднее ДЛА, ЛСС, ФК и SatO <sub>2</sub> , Т6МХ не изменился
<b>Раздел 2. Пациенты с синдромом Эйзенменгера при «сложных» (полная форма АВК, ТМА, ОАС, АЛА, функционально ЕЖС) ВПС</b>						
E. Díaz-Caraballo и соавт., 2009 [22], проспективное	10	36	Бозентан	Нет	25 мес	Улучшились Т6МХ и ФК
<b>Раздел 3. Смешанные группы пациентов с синдромом Эйзенменгера при «простых» (ДМЖП, ДМПП, ОАП) и «сложных» (АДЛВ, полная форма АВК, ДОС от ПЖ, ТМА, КТМС, АЛА с ДМЖП и/или ОАП, ДАЛП, ОАС, функционально ЕЖС, цианотичные пороки после системно-легочных анастомозов или реконструкции путей оттока из ПЖ) ВПС</b>						
<b>MAESTRO, M. Gatzoulis и соавт., 2019 [38], РКИ</b>	226	32	Мацитентан	27% – иФДЭ-5	4 мес	Т6МХ**** и ФК не изменились, улучшились ЛСС и NT-proBNP
R. Ibrahim и соавт., 2006 [23], проспективное	11	31,9	Бозентан	Нет	16 нед	Улучшились Т6МХ и индекс одышки по Боргу, качество жизни не улучшилось
D. Poindron и соавт., 2006 [24], ретроспективное	11	34	Бозентан	Нет	6 мес	Улучшились Т6МХ, индекс одышки по Боргу, ФК и SatO <sub>2</sub>
M. D'Alto и соавт., 2007 [25], проспективное	22	38	Бозентан	Нет	12 мес	Улучшились ФК, SatO <sub>2</sub> , Т6МХ, индекс одышки по Боргу, ЛСС, СВ
O. Monfredi и соавт., 2011 [26], ретроспективное	39	40,7	Бозентан	Нет	2,1 года	Улучшился Т6МХ у пациентов без синдрома Дауна
R. Williams и соавт., 2012 [27], проспективное	24	38,5–40,8**	Бозентан	Нет	38–40 мес	При «сложных» ВПС улучшился Т6МХ; VNP, VO <sub>2peak</sub> и SatO <sub>2</sub> не изменились
M. D'Alto и соавт., 2013 [28], проспективное	74	38	Бозентан	Нет	13,6 мес	Улучшились ФК, Т6МХ, легочный кровоток и ЛСС

**Таблица 1.** Клинические исследования специфических легочных вазодилаторов у взрослых с прекапиллярной ЛГ при ВПС (Продолжение)**Table 1.** Clinical studies of specific pulmonary vasodilators in adults with precapillary PH in CHD (Continuation)

Исследование, авторы, год публикации, дизайн	Число пациентов	Средний возраст, лет	Препарат	Фоновый препарат	Продолжительность терапии	Эффективность препарата
W. Zuckerman и соавт., 2011 [29], ретроспективное	17	32,2	Амбризентан	12% – нет, 88% – переключение с бозентана или ситаксентана***	2,5 года	Улучшились Т6МХ, ФК и SatO <sub>2</sub>
N. Garg и соавт., 2007 [30], проспективное	21 (48,3%)*	25,9	Силденафил	Нет	18,7 мес	Улучшились ФК, Т6МХ, среднее ДЛЖ, ЛСС, СИ и SatO <sub>2</sub>
K. Iversen и соавт., 2010 [31], РКИ	21	42	Бозентан, затем силденафил	Нет	9 мес	Бозентан улучшил Т6МХ****, легочный кровоток и ЛСС. Добавление силденафила дополнительно не улучшило Т6МХ****, но повысило SatO <sub>2</sub>
M. Abd El Rahman и соавт., 2014 [33], проспективное	40	35,5	Бозентан	Нет	24 нед	Улучшились Т6МХ, NT-proBNP, функция ПЖ, ПП и ЛЖ
E. Tay и соавт., 2011 [34], проспективное	12	34,3	Силденафил	Нет	3 мес	Улучшились Т6МХ, ФК и качество жизни
Y. Sun и соавт., 2013 [35], ретроспективное	121	30	Силденафил	Нет	35,8 мес	Улучшились выживаемость, Т6МХ, ФК, легочный кровоток и ЛСС
M. Chop и соавт., 2017 [36], проспективное	11	44,2	Ингаляционный илопрост	18% – БКК	48 нед	Улучшились систолическое и среднее ДЛЖ, ЛСС, Т6МХ, ФК, SatO <sub>2</sub> и функция ПЖ
K. El-Kersh и соавт., 2018 [37], проспективное	4	20–66	Селексипаг	100% – APЭ+иФДЭ-5	Нет данных	Улучшился ФК

**Раздел 4. Пациенты с ЛАГ после радикальной коррекции «простых» (ДМЖП, ДМПП и ОАП) ВПС**

<b>EARLY, N. Galiè и соавт., 2008 [47], РКИ</b>	32 (17,3%)*	44,2–45,2**	Бозентан	31% – БКК, 15% – силденафил	6 мес	Улучшились ЛСС****, среднее ДЛЖ, СИ, NT-proBNP, время до клинического ухудшения, Т6МХ**** не изменился
<b>COMPASS-2, V. McLaughlin и соавт., 2015 [85], РКИ</b>	20 (6%)*	53,9	Бозентан	100% – силденафил	39,7–38 мес	Риск прогрессирования ЛАГ**** и NT-proBNP не изменились, Т6МХ улучшился
<b>SERAPHIN, T. Pulido и соавт., 2013 [48], РКИ</b>	62 (8,4%)*	44,5–46,7**	Мацитентан	61,4% – иФДЭ-5, 5,4% – простаноиды	103,9 нед	Снизился риск прогрессирования ЛАГ****, улучшились Т6МХ, ФК, время до фатального исхода или госпитализации вследствие ЛАГ
<b>SUPER, N. Galiè и соавт., 2005 [49], РКИ</b>	18 (6,5%)	47–51**	Силденафил	Нет	12 нед	Улучшились Т6МХ****, ФК, среднее ДЛЖ и ЛСС
<b>PATENT-1, H. Ghofrani и соавт., 2013 [50], РКИ</b>	35 (7,9%)*	49–51**	Риоцигуат	44% – APЭ, 6% – простаноиды	12 нед	Улучшились Т6МХ****, индекс одышки по Боргу, ФК, ЛСС, NT-proBNP и время до клинического ухудшения
Post-hoc-анализ подгруппы ВПС из PATENT-1, S. Rosenkranz и соавт., 2015 [53]	35	38	Риоцигуат	34% – APЭ, 9% – простаноиды	12 нед	Улучшились Т6МХ****, ФК, ЛСС и NT-proBNP

**Таблица 1. Клинические исследования специфических легочных вазодилататоров у взрослых с прекапиллярной ЛГ при ВПС (Продолжение)****Table 1. Clinical studies of specific pulmonary vasodilators in adults with precapillary PH in CHD (Continuation)**

Исследование, авторы, год публикации, дизайн	Число пациентов	Средний возраст, лет	Препарат	Фоновый препарат	Продолжительность терапии	Эффективность препарата
PATENT-2, продленная фаза PATENT-1, L. Rubin и соавт., 2015 [51]	33 (8,3%)*	50	Риоцигуат	50% – АРЭ или простаноиды	2 года	Улучшились Т6МХ и ФК
<b>GRIPHON, O. Sitbon и соавт., 2015 [52], РКИ</b>	110 (9,5%)*	48,1	Селексипаг	20,4% – нет, 14,7% – АРЭ, 32,4% – иФДЭ-5, 32,5% – АРЭ+иФДЭ-5	70,7 нед	Снизился риск прогрессирования ЛАГ****, улучшились Т6МХ и NT-proBNP
Post-hoc-анализ подгруппы ВПС из GRIPHON, M. Beghetti и соавт., 2019 [54]	110	40,3	Селексипаг	31,8% – нет, 16,4% – АРЭ, 33,6% – иФДЭ-5, 18,2% – АРЭ+иФДЭ-5	76,9 нед	Снизился риск прогрессирования ЛАГ****
<b>Раздел 5. Смешанные группы пациентов с синдромом Эйзенменгера, ЛАГ с лево-правым сбросом, малыми/сопутствующими дефектами или состоянием после коррекции при «простых» (ДМЖП, ДМПП, ОАП) и «сложных» (полная форма АВК, ДОС от ПЖ, ТМА, КТМС, АЛА с ДМЖП и/или ОАП, ДАЛП, ОАС, гемитрункс, функционально ЕЖС, цианотичные пороки после системно-легочных анастомозов) ВПС</b>						
I. Schulze-Neick и соавт., 2005 [55], проспективное	33	43	Бозентан	Нет	2,1 года	Улучшились Т6МХ, ФК и систолическое ДЛА
O. Sitbon и соавт., 2006 [56], ретроспективное	27	35	Бозентан	15% – простаноиды	18,3 мес	Улучшились Т6МХ и ФК, легочный кровоток и ЛСС
R. Benza и соавт., 2006 [57], ретроспективное	24	50	Бозентан	33% – простаноиды	12 мес	Улучшились систолическое и среднее ДЛА, давление в ПП, ЛСС и ФК
S. Apostolopoulou и соавт., 2007 [58], продленная фаза исследования	19	22	Бозентан	Нет	16 нед [59], 2 года [58]	ФК улучшился через 16 нед и 2 года; Т6МХ, индекс одышки по Боргу, VO <sub>2</sub> reak и время физической нагрузки улучшились через 16 нед, но через 2 года вернулись к исходным
S. Apostolopoulou и соавт., 2005 [59], проспективные						
G. Diller и соавт., 2007 [60], ретроспективное	18	41	Бозентан	Нет	29 мес	Улучшились Т6МХ и ФК
K. Durongpisitkul и соавт., 2008 [61], ретроспективное	11	51,1	Бозентан	Нет	6 мес	У пациентов с синдромом Эйзенменгера улучшились Т6МХ и SatO <sub>2</sub>
M. Duffels и соавт., 2009 [62], ретроспективное	58	42	Бозентан	Нет	22 мес	У пациентов без синдрома Дауна улучшились Т6МХ и качество жизни
J. Vis и соавт., 2013 [63], проспективное	64	36–46**	Бозентан	Нет	3,5 года	При отсутствии синдрома Дауна улучшились Т6МХ и УО
R. Baptista и соавт., 2013 [64], проспективное	14	37,1	Бозентан	Нет	6 мес	Улучшились Т6МХ и ФК
W. Ye и соавт., 2014 [65], проспективное	24	23,8	Бозентан	Нет	6 мес	Улучшились среднее ДЛА, Т6МХ и ФК
S. Herbert и соавт., 2017 [66], проспективное	15	38	Мацитентан	60% – переключение с бозентана, 33% – силденафил, 7% – тадалафил***	289 дней	Улучшились Т6МХ и SatO <sub>2</sub>
I. Blok и соавт., 2017 [67], проспективное	40	45	Мацитентан	100% – переключение с бозентана	6 мес	Улучшились ФК, NT-proBNP, TAPSE; Т6МХ не улучшился

**Таблица 1.** Клинические исследования специфических легочных вазодилататоров у взрослых с прекапиллярной ЛГ при ВПС (Окончание)**Table 1.** Clinical studies of specific pulmonary vasodilators in adults with precapillary PH in CHD (End)

Исследование, авторы, год публикации, дизайн	Число пациентов	Средний возраст, лет	Препарат	Фоновый препарат	Продолжительность терапии	Эффективность препарата
M. D'Alto и соавт., 2012 [44], проспективное	32	37,1	Силденафил	100% – бозентан	6 мес	Улучшились ФК, Т6МХ, индекс одышки по Боргу, SatO <sub>2</sub> , NT-proBNP, легочный кровоток и ЛСС
X. Lu и соавт., 2010 [68], проспективное	60	≥18	Силденафил	Нет	12 нед	Улучшились Т6МХ****, индекс одышки по Боргу, ФК, среднее ДЛА, СИ и ЛСС
W. Zeng и соавт., 2011 [32], проспективное	55	23,7–32,2**	Силденафил	Нет	12 нед	Улучшились Т6МХ и ЛСС
EIGER, K. Cha и соавт., 2013 [69], проспективное	13	45	Ингаляционный илопрост	Нет	24 нед	Улучшились Т6МХ, функция ПЖ и качество жизни; ДЛА и ЛСС не изменились
<b>Раздел 6. Пациенты с сегментарной ЛГ</b>						
M. Schuurin и соавт., 2013 [71], проспективное	7	32	Бозентан	Нет	12 мес	Улучшились ФК, Т6МХ
Z. Lim и соавт., 2008 [72], проспективное	5	28	Силденафил	Нет	3–6 мес	Улучшился Т6МХ
<b>Раздел 7. Пациенты с ЛГ после операции Фонтена</b>						
<b>ТЕМРО, А. Hebert и соавт., 2014 [73], РКИ</b>	75	20,3	Бозентан	Нет	14 нед	Улучшились VO <sub>2</sub> peak****, продолжительность нагрузки и ФК
S. Bowater и соавт., 2012 [74], проспективное	8	32,7	Бозентан	Нет	6 мес	Улучшились систолическая функция системного желудочка и ФК
M. Schuurin и соавт., 2013 [77], РКИ	42	28	Бозентан	Нет	6 мес	VO <sub>2</sub> peak****, физическая активность, качество жизни и NT-proBNP не улучшились
G. Derk и соавт., 2015 [75], проспективное	10	34	Бозентан	Нет	4 мес	Улучшились Т6МХ и СВ
G. Agnoletti и соавт., 2017 [78], проспективное	8	25,5	Мацитентан	Нет	6 мес	Улучшились ЛСС, СИ и ФК
A. Cedars и соавт., 2016 [79], РКИ	28	18–35	Амбризентан	Нет	12 нед	Улучшились VO <sub>2</sub> peak**** и соотношение эквивалента вентиляции для кислорода; качество жизни не изменилось
A. Giardini и соавт., 2008 [80], РКИ	27	22,2	Силденафил	Нет	Однократный прием	Улучшились VO <sub>2</sub> peak****, легочный кровоток и СИ
A. Van De Bruaene и соавт., 2014 [81], проспективное	10	19,6	Силденафил	Нет	Однократный прием	Улучшались ЛСС и СИ в покое и при физической нагрузке
J. Rhodes и соавт., 2013 [82], РКИ	18	17	Ингаляционный илопрост	Нет	Однократная ингаляция	Улучшился кислородный пульс при пиковой нагрузке**** и VO <sub>2</sub> peak****

*Примечание.* Жирным шрифтом выделены наиболее значимые РКИ, курсивом – исследования, не показавшие эффективность препарата. \*Процент пациентов с ВПС от общего числа (если в исследование включались пациенты с ЛАГ другой этиологии); \*\*колебания среднего возраста в разных подгруппах; \*\*\*препарат не зарегистрирован в РФ; \*\*\*\*первичные конечные точки исследований (при наличии). АВК – атриовентрикулярный канал, БКК – блокаторы кальциевых каналов, ДАЛП – дефект аорто-легочной перегородки, ДМПП – дефект межпредсердной перегородки, ДОС – двойное отхождение сосудов, КТМС – корригированная транспозиция магистральных сосудов, ОАС – общий артериальный ствол, ПЖ – правый желудочек, ПП – правое предсердие, СВ – сердечный выброс, ТМА – транспозиция магистральных артерий, УО – ударный объем, ЭхоКГ – эхокардиография, BNP – мозговой натрийуретический пептид, SatO<sub>2</sub> – сатурация капиллярной крови кислородом, TAPSE – систолическая экскурсия фиброзного кольца трикуспидального клапана.

Накапливаются сообщения о ЛАГ-специфической терапии у взрослых с сегментарной ЛАГ – больших аорто-легочных коллатеральных артериях, отхождении ветвей ЛА от восходящей аорты или открытого артериального протока – ОАП (**см. раздел 6 в табл. 1**) [71, 72]. Однако эффективность терапии остается предметом дискуссий [7, 14]. При улучшении переносимости физической нагрузки увеличение легочного кровотока теоретически может усилить объемную перегрузку системного желудочка и потенцировать легочную сосудистую болезнь.

Завершено несколько РКИ, показавших эффективность ЛАГ-специфической терапии у взрослых после операции Фонтена (**см. раздел 7 в табл. 1**). В наиболее значимом РКИ ТЕМРО, 2014 [73], показаны прирост пикового потребления кислорода –  $VO_{2peak}$  (первичная конечная точка), продолжительности физической нагрузки и улучшение ФК у пациентов, получавших бозентан. Положительное влияние бозентана на состояние взрослых после операции Фонтена продемонстрировано в проспективных исследованиях S. Bowater и соавт., 2012 [74], и G. Derk и соавт., 2015 [75]. Бозентан является единственным ЛАГ-специфическим препаратом, положительное влияние которого на ФК после операции Фонтена подтверждено в метаанализе [76]. В то же время РКИ M. Schuurin и соавт., 2013 [77], не выявило улучшения  $VO_{2peak}$  (первичная конечная точка), физической активности, качества жизни и уровня NT-proBNP при терапии бозентаном. В проспективном исследовании G. Agnoletti и соавт., 2017 [78], и небольшом РКИ A. Cedars и соавт., 2016 [79], представлен опыт применения мацитентана и амбризентана у взрослых после операции Фонтена.

В РКИ A. Giardini и соавт., 2008 [80], продемонстрировано увеличение  $VO_{2peak}$  (первичная конечная точка), легочного кровотока и СИ в покое и при физической нагрузке у перенесших операцию Фонтена взрослых уже при однократном приеме силденафила. Схожие данные получили A. Van De Bruaene и соавт., 2014 [81]. По данным небольшого РКИ J. Rhodes и соавт., 2013 [82], при однократной ингаляции илопроста увеличивались кислородный пульс на пике физической нагрузки (первичная конечная точка) и  $VO_{2peak}$ .

Противоречивой остается возможность ЛАГ-специфической терапии у пациентов с функционально единственным желудочком сердца (ЕЖС) и противопозаказанием к «обходу» правых отделов сердца ввиду ЛАГ [4, 5, 9]. В этой ситуации специфическая терапия способствует снижению среднего ДЛА, ЛСС и повышает вероятность гемодинамической коррекции [83, 84], а также увеличивает сатурацию артериальной крови и толерантность к физической нагрузке (ввиду увеличения легочного кровотока) [9]. Однако она может приводить и к увеличению объемной перегрузки ЕЖС, а при длительном применении – к прогрессированию легочной сосудистой болезни [9].

Накапливаются сведения о последовательной комбинации и замене ЛАГ-специфических препаратов (**см. разделы 3–5 в табл. 1**). РКИ K. Iversen и соавт. [31] и COMPASS-2 [85] не подтвердили эффективность комбинации бозентана с

силденафилом, а РКИ SERAPHIN [48], PATENT-1 [50] и GRIPHON [52], напротив, продемонстрировали эффективность комбинаций силденафила с мацитентаном, бозентана с риоцигуатом и APЭ и иФДЭ-5 с селексипагом. В проспективных исследованиях S. Herbert и соавт. [66] и I. Blok и соавт. [67] показали возможность успешной замены бозентана на мацитентан. Переносимость специфических легочных вазодилататоров и спектр нежелательных явлений у пациентов с ЛГ при ВПС в целом схож с таковыми в регистрационных исследованиях [15–38, 47–69, 71–75, 77–82, 85].

Наличие РКИ бозентана BREATHE-5 и неконтролируемых исследований других ЛАГ-специфических препаратов стало основанием для более высокого класса и уровня доказательности бозентана (IB) по сравнению с другими препаратами (IIaC) при синдроме Эйзенменгера в действующих Европейских (ERS/ESC 2015) [3] и обновленных российских (2020 г.) [1] рекомендациях по ЛГ. В евразийских рекомендациях (2019 г.) [2] ЛАГ-специфическая терапия при ВПС рассматривается в общих рамках терапии ЛАГ. Согласно же обновленным Европейским (ESC 2020) [7] рекомендациям по ВПС у взрослых «пациентам с синдромом Эйзенменгера и сниженной переносимостью физической нагрузки ( $TbMX < 450$  м) показана монотерапия APЭ, а при отсутствии эффективности – комбинированная терапия (IIaB)». Кроме того, «пациентам низкого и промежуточного риска с корригированными простыми ВПС и прекапиллярной ЛГ рекомендуется пероральная начальная или последовательная комбинированная терапия, пациентов же высокого риска следует лечить начальной комбинацией, включающей парентеральные простагоиды (IA)» [7].

Безусловно важным и нерешенным остается вопрос о показаниях к ЛАГ-специфической терапии после операции Фонтена. Предположение M. Beggheggi о том, что в идеале ЛАГ-специфическая терапия может быть полезна всем пациентам после операции Фонтена для профилактики повышения ЛСС и улучшения переносимости физической нагрузки [86], не имеет доказательной базы. Согласно обновленным Европейским (ESC 2020) [7] рекомендациям по ВПС у взрослых «APЭ и иФДЭ-5 могут быть рассмотрены у отдельных пациентов после операции Фонтена с повышенным ДЛА/ЛСС при отсутствии повышения конечного диастолического давления системного желудочка (ПбС)».

Лишь 3 (бозентан, мацитентан и селексипаг) из 7 зарегистрированных в РФ специфических легочных вазодилататоров имеют показания «ЛАГ, ассоциированная с ВПС и синдромом Эйзенменгера», или «ЛАГ, ассоциированная с корригированными простыми ВПС», в инструкциях по применению. Специфическая терапия в других подгруппах ЛГ при ВПС и другими препаратами при наличии достаточной доказательной базы пока остается off-label.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

#### Список сокращений

АЛА – атрезия легочной артерии  
APЭ – антагонисты рецепторов эндотелина  
ВПС – врожденный порок сердца  
ДЗЛА – давление заклинивания легочной артерии  
ДЛА – давление в легочной артерии  
ДМЖП – дефект межжелудочковой перегородки  
ЕЖС – единственный желудочек сердца  
иФДЭ-5 – ингибиторы фосфодиэстеразы 5  
ЛА – легочная артерия  
ЛАГ – легочная артериальная гипертензия

ЛГ – легочная гипертензия  
ЛСС – легочное сосудистое сопротивление  
ОАП – открытый артериальный проток  
РКИ – рандомизированное контролируемое исследование  
СИ – сердечный индекс  
TbMX – тест 6-минутной ходьбы  
ФК – функциональный класс  
NT-proBNP – N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида  
 $VO_{2peak}$  – пиковое потребление кислорода

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. Российские клинические рекомендации. 2020. Режим доступа: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/137>. Ссылка активна на 19.08.2021 [Pulmonary hypertension, including chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Russian clinical guidelines. 2020. Available at: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/137>. Accessed: 19.08.2021 (in Russian)].
2. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Валиева З.С., и др. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Евразийский кардиологический журнал*. 2020;1:78-124 [Chazova IE, Martyniuk TV, Valieva ZS, et al. Eurasian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Evrasiiskii kardiologicheskii zhurnal*. 2020;1:78-124 (in Russian)]. DOI:10.24411/2076-4766-2020-10002
3. Galié 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*. 2016;37(1):67-119. DOI:10.1093/eurheartj/ehv317
4. Бокерия Л.А., Горбачевский С.В., Шмальц А.А. Легочная артериальная гипертензия, ассоциированная с врожденными пороками сердца у взрослых. М.: НИЦСХ им. А.Н. Бакулева, 2016 [Bokeria LA, Gorbachevskii SV, Shmal'ts AA. Pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart defects in adults. Moscow: Bakoulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery, 2016 (in Russian)].
5. Бокерия Л.А., Горбачевский С.В., Шмальц А.А. Легочная артериальная гипертензия, ассоциированная с врожденными пороками сердца у взрослых (клиническая рекомендация). *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. 2017;59(2):135-47 [Bokeria LA, Gorbachevskii SV, Shmal'ts AA. Pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart defects in adults (clinical recommendation). *Grudnaia i serdечно-sosudistaia khirurgiia*. 2017;59(2):135-47 (in Russian)]. DOI:10.24022/0236-2791-2017-59-2-135-147
6. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(1):1801913. DOI:10.1183/13993003.01913-2018
7. Baumgartner H, De Backer J, Babu-Narayan SV, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease. *Eur Heart J*. 2021;42(6):563-645. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa554
8. Kaemmerer H, Apitz C, Brockmeier K, et al. Pulmonary hypertension in adults with congenital heart disease: Updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol*. 2018;272S:79-88. DOI:10.1016/j.ijcard.2018.08.078
9. Dimopoulos K, Wort SJ, Gatzoulis MA. Pulmonary hypertension related to congenital heart disease: a call for action. *Eur Heart J*. 2014;35(11):691-700. DOI:10.1093/eurheartj/eh437
10. Rosenzweig EB, Abman SH, Adatia I, et al. Paediatric pulmonary arterial hypertension: updates on definition, classification, diagnostics and management. *Eur Respir J*. 2019;53(1):1801916. DOI:10.1183/13993003.01916-2018
11. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(Suppl. 25):D34-41. DOI:10.1016/j.jacc.2013.10.029
12. D'Alto M, Diller GP. Pulmonary hypertension in adults with congenital heart disease and Eisenmenger syndrome: current advanced management strategies. *Heart*. 2014;100(17):1322-8. DOI:10.1136/heartjnl-2014-305574
13. Brida M, Gatzoulis MA. Pulmonary arterial hypertension in adult congenital heart disease. *Heart*. 2018;104(19):1568-74. DOI:10.1136/heartjnl-2017-312106
14. Dimopoulos K, Diller GP, Opatowsky AR, et al. Definition and Management of Segmental Pulmonary Hypertension. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(14):e008587. DOI:10.1161/JAHA.118.008587
15. Galié N, Beghetti M, Gatzoulis MA, et al.; Bosentan Randomized Trial of Endothelin Antagonist Therapy-5 (BREATHE-5) Investigators. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation*. 2006;114(1):48-54. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.630715
16. Gatzoulis MA, Beghetti M, Galié N, et al.; BREATHE-5 Investigators. Longer-term bosentan therapy improves functional capacity in Eisenmenger syndrome: results of the BREATHE-5 open-label extension study. *Int J Cardiol*. 2008;127(1):27-32. DOI:10.1016/j.ijcard.2007.04.078
17. Gatzoulis MA, Rogers P, Li W, et al. Safety and tolerability of bosentan in adults with Eisenmenger physiology. *Int J Cardiol*. 2005;98(1):147-51. DOI:10.1016/j.ijcard.2004.08.025
18. Kotlyar E, Sy R, Keogh AM, et al. Bosentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension associated with congenital cardiac disease. *Cardiol Young*. 2006;16(3):268-74. DOI:10.1017/S1047951106000114
19. Kaya MG, Lam YY, Erer B, et al. Long-term effect of bosentan therapy on cardiac function and symptomatic benefits in adult patients with Eisenmenger syndrome. *J Card Fail*. 2012;18(5):379-84. DOI:10.1016/j.cardfail.2012.02.004
20. Zhang ZN, Jiang X, Zhang R, et al. Oral sildenafil treatment for Eisenmenger syndrome: a prospective, open-label, multicentre study. *Heart*. 2011;97(22):1876-81. DOI:10.1136/heartjnl-2011-300344
21. Chau EM, Fan KY, Chow WH. Effects of chronic sildenafil in patients with Eisenmenger syndrome versus idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol*. 2007;120(3):301-5. DOI:10.1016/j.ijcard.2006.10.018
22. Díaz-Caraballo E, González-García AE, Reñones M, et al. Long-term bosentan treatment of complex congenital heart disease and Eisenmenger's syndrome. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62(9):1046-9. DOI:10.1016/s1885-5857(09)73271-2
23. Ibrahim R, Granton JT, Mehta S. An open-label, multicentre pilot study of bosentan in pulmonary arterial hypertension related to congenital heart disease. *Can Respir J*. 2006;13(8):415-20. DOI:10.1155/2006/746176
24. Pointron D, Godart F, Duhamel A, et al. The effect of an endothelin receptor antagonist in Eisenmenger syndrome: a single-center experience of 11 patients. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 2006;99(5):457-62.
25. D'Alto M, Vizza CD, Romeo E, et al. Long term effects of bosentan treatment in adult patients with pulmonary arterial hypertension related to congenital heart disease (Eisenmenger physiology): safety, tolerability, clinical, and haemodynamic effect. *Heart*. 2007;93(5):621-5. DOI:10.1136/hrt.2006.097360
26. Monfredi O, Griffiths L, Clarke B, Mahadevan VS. Efficacy and safety of bosentan for pulmonary arterial hypertension in adults with congenital heart disease. *Am J Cardiol*. 2011;108(10):1483-8. DOI:10.1016/j.amjcard.2011.07.006
27. Williams R, Houser L, Miner P, Aboulhosen J. Efficacy and safety of bosentan in adults with simple and complex Eisenmenger's syndrome. *Congenit Heart Dis*. 2012;7(1):12-5. DOI:10.1111/j.1747-0803.2011.00606.x
28. D'Alto M, Romeo E, Argiento P, et al. Therapy for pulmonary arterial hypertension due to congenital heart disease and Down's syndrome. *Int J Cardiol*. 2013;164(3):323-6. DOI:10.1016/j.ijcard.2011.07.009
29. Zuckerman WA, Leaderer D, Rowan CA, et al. Ambrisentan for pulmonary arterial hypertension due to congenital heart disease. *Am J Cardiol*. 2011;107(9):1381-5. DOI:10.1016/j.amjcard.2010.12.051
30. Garg N, Sharma MK, Sinha N. Role of oral sildenafil in severe pulmonary arterial hypertension: clinical efficacy and dose response relationship. *Int J Cardiol*. 2007;120(3):306-13. DOI:10.1016/j.ijcard.2006.10.017
31. 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(9):1124-31. DOI:10.1093/eurheartj/ehq011
32. Zeng WJ, Lu XL, Xiong CM, et al.; Sildenafil Therapy on Pulmonary Arterial Hypertension Associated With Different Types of Congenital Heart Disease Study Group. The efficacy and safety of sildenafil in patients with pulmonary arterial hypertension associated with the different types of congenital heart disease. *Clin Cardiol*. 2011;34(8):513-8. DOI:10.1002/clc.20917
33. Abd El Rahman MY, Rentzsch A, Scherber P, et al. Effect of bosentan therapy on ventricular and atrial function in adults with Eisenmenger syndrome. A prospective, multicenter study using conventional and Speckle tracking echocardiography. *Clin Res Cardiol*. 2014;103(9):701-10. DOI:10.1007/s00392-014-0703-5

34. Tay EL, Papaphylactou M, Diller GP, et al. Quality of life and functional capacity can be improved in patients with Eisenmenger syndrome with oral sildenafil therapy. *Int J Cardiol.* 2011;149(3):372-6. DOI:10.1016/j.ijcard.2010.02.020
35. Sun YJ, Yang T, Zeng WJ, et al. Impact of sildenafil on survival of patients with Eisenmenger syndrome. *J Clin Pharmacol.* 2013;53(6):611-8. DOI:10.1002/jcph.78
36. Chon MK, Cho KI, Cha KS, et al. Effects of long-term iloprost treatment on right ventricular function in patients with Eisenmenger syndrome. *J Cardiol.* 2017;69(5):741-6. DOI:10.1016/j.jjcc.2016.07.002
37. El-Kersh K, Suliman S, Smith JS. Selexipag in Congenital Heart Disease-Associated Pulmonary Arterial Hypertension and Eisenmenger Syndrome: First Report. *Am J Ther.* 2018;25(6):e714-e715. DOI:10.1097/MJT.0000000000000727
38. Gatzoulis MA, Landzberg M, Beghetti M, et al.; MAESTRO Study Investigators. Evaluation of Macitentan in Patients With Eisenmenger Syndrome. *Circulation.* 2019;139(1):51-63. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033575
39. Dimopoulos K, Inuzuka R, Goletto S, et al. Improved survival among patients with Eisenmenger syndrome receiving advanced therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation.* 2010;121(1):20-5. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.883876
40. Diller GP, Körten MA, Bauer UM, et al. German Competence Network for Congenital Heart Defects Investigators. Current therapy and outcome of Eisenmenger syndrome: data of the German National Register for congenital heart defects. *Eur Heart J.* 2016;37(18):1449-55. DOI:10.1093/eurheartj/ehv743
41. Hascoet S, Fournier E, Jais X, et al. Outcome of adults with Eisenmenger syndrome treated with drugs specific to pulmonary arterial hypertension: A French multicentre study. *Arch Cardiovasc Dis.* 2017;110(5):303-16. DOI:10.1016/j.acvd.2017.01.006
42. Li Q, Kuang HY, Wu YH, et al. What is the position of pulmonary arterial hypertension-specific drug therapy in patients with Eisenmenger syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(20):e15632. DOI:10.1097/MD.00000000000015632
43. Varela DL, Teleb M, El-Mallah W. Advanced therapies for the management of adults with pulmonary arterial hypertension due to congenital heart disease: a systematic review. *Open Heart.* 2018;5(1):e000744. DOI:10.1136/openhrt-2017-000744
44. D'Alto M, Romeo E, Argiento P, et al. Bosentan-sildenafil association in patients with congenital heart disease-related pulmonary arterial hypertension and Eisenmenger physiology. *Int J Cardiol.* 2012;155(3):378-82. DOI:10.1016/j.ijcard.2010.10.051
45. Manes A, Palazzini M, Leci E, et al. Current era survival of patients with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease: a comparison between clinical subgroups. *Eur Heart J.* 2014;35(11):716-24. DOI:10.1093/eurheartj/ehu072
46. Kijima Y, Akagi T, Takaya Y, et al. Treat and repair strategy in patients with atrial septal defect and significant pulmonary arterial hypertension. *Circ J.* 2016;80:227-34. DOI:10.1253/circj.CJ-15-0599
47. Galiè N, Rubin LJ, 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(9630):2093-100. DOI:10.1016/S0140-6736(08)60919-8
48. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2013;369:809-18. DOI:10.1056/NEJMoa1213917
49. Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2005;353:2148-57. DOI:10.1056/NEJMoa050010
50. Ghofrani HA, Galiè N, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2013;369(4):330-40. DOI:10.1056/NEJMoa1209655
51. Rubin LJ, Galiè N, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a long-term extension study (PATENT-2). *Eur Respir J.* 2015;45(5):1303-13. DOI:10.1183/09031936.00090614
52. Sitbon O, Channick R, Chin KM, et al. Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med.* 2015;373(26):2522-33. DOI:10.1056/NEJMoa1503184
53. Rosenkranz S, Ghofrani HA, Beghetti M, et al. Riociguat for pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Heart.* 2015;101(22):1792-9. DOI:10.1136/heartjnl-2015-307832
54. Beghetti M, Channick RN, Chin KM, et al. Selexipag treatment for pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease after defect correction: insights from the randomised controlled GRIPHON study. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(3):352-9. DOI:10.1002/ehf.1375
55. Schulze-Neick I, Gilbert N, Ewert R, et al. Adult patients with congenital heart disease and pulmonary arterial hypertension: first open prospective multicenter study of bosentan therapy. *Am Heart J.* 2005;150(4):716. DOI:10.1016/j.ahj.2005.07.005
56. Sitbon O, Beghetti M, Petit J, et al. Bosentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart defects. *Eur J Clin Invest.* 2006;36(Suppl. 3):25-31. DOI:10.1111/j.1365-2362.2006.01685.x
57. Benza RL, Rayburn BK, Tallaj JA, et al. Efficacy of bosentan in a small cohort of adult patients with pulmonary arterial hypertension related to congenital heart disease. *Chest.* 2006;129(4):1009-15. DOI:10.1378/chest.129.4.1009
58. Apostolopoulou SC, Manginas A, Cokkinos DV, Rammos S. Long-term oral bosentan treatment in patients with pulmonary arterial hypertension related to congenital heart disease: a 2-year study. *Heart.* 2007;93(3):350-4. DOI:10.1136/hrt.2006.100388
59. Apostolopoulou SC, Manginas A, Cokkinos DV, Rammos S. Effect of the oral endothelin antagonist bosentan on the clinical, exercise, and haemodynamic status of patients with pulmonary arterial hypertension related to congenital heart disease. *Heart.* 2005;91(11):1447-52. DOI:10.1136/hrt.2004.051961
60. Diller GP, Dimopoulos K, Kaya MG, et al. Long-term safety, tolerability and efficacy of bosentan in adults with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Heart.* 2007;93(8):974-6. DOI:10.1136/hrt.2006.089185
61. Durongpisitkul K, Jakrapanichakul D, Sompradikul S. A retrospective study of bosentan in pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *J Med Assoc Thai.* 2008;91(2):196-202
62. Duffels MG, Vis JC, van Loon RL, et al. Effect of bosentan on exercise capacity and quality of life in adults with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease with and without Down's syndrome. *Am J Cardiol.* 2009;103(9):1309-15. DOI:10.1016/j.amjcard.2009.01.021
63. Vis JC, Duffels MG, Mulder P, et al. Prolonged beneficial effect of bosentan treatment and 4-year survival rates in adult patients with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Int J Cardiol.* 2013;164(1):64-9. DOI:10.1016/j.ijcard.2011.06.064
64. Baptista R, Castro G, da Silva AM, et al. Long-term effect of bosentan in pulmonary hypertension associated with complex congenital heart disease. *Rev Port Cardiol.* 2013;32(2):123-9. DOI:10.1016/j.repc.2012.02.023
65. Ye W, Li B, Sheng W, et al. Efficacy of oral bosentan for treatment of congenital heart disease-associated pulmonary arterial hypertension. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 2014;34(12):1846-8.
66. Herbert S, Gin-Sing W, Howard L, Tulloh RMR. Early Experience of Macitentan for Pulmonary Arterial Hypertension in Adult Congenital Heart Disease. *Heart Lung Circ.* 2017;26(10):1113-6. DOI:10.1016/j.hlc.2016.12.011
67. Blok IM, van Riel ACMJ, van Dijk APJ, et al. From bosentan to macitentan for pulmonary arterial hypertension and adult congenital heart disease: Further improvement? *Int J Cardiol.* 2017;227:51-2. DOI:10.1016/j.ijcard.2016.11.211
68. Lu XL, Xiong CM, Shan GL, et al. Impact of sildenafil therapy on pulmonary arterial hypertension in adults with congenital heart disease. *Cardiovasc Ther.* 2010;28(6):350-5. DOI:10.1111/j.1755-5922.2010.00213.x
69. Cha KS, Cho KI, Seo JS, et al. Effects of inhaled iloprost on exercise capacity, quality of life, and cardiac function in patients with pulmonary arterial hypertension secondary to congenital heart disease (the Eisenmenger syndrome) (from the EIGER Study). *Am J Cardiol.* 2013;112(11):1834-9. DOI:10.1016/j.amjcard.2013.08.003
70. Kuang HY, Wu YH, Yi QJ, et al. The efficiency of endothelin receptor antagonist bosentan for pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(10):e0075. DOI:10.1097/MD.00000000000010075
71. Schuurung MJ, Bouma BJ, Cordina R, et al. Treatment of segmental pulmonary artery hypertension in adults with

- congenital heart disease. *Int J Cardiol.* 2013;164(1):106-10. DOI:10.1016/j.ijcard.2011.06.084
72. Lim ZS, Vettukattill JJ, Salmon AP, Veldtman GR. Sildenafil therapy in complex pulmonary atresia with pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol.* 2008;129(3):339-43. DOI:10.1016/j.ijcard.2007.08.016
73. Hebert A, Mikkelsen UR, Thilen U, et al. Bosentan improves exercise capacity in adolescents and adults after Fontan operation: the TEMPO (Treatment With Endothelin Receptor Antagonist in Fontan Patients, a Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study Measuring Peak Oxygen Consumption) study. *Circulation.* 2014;130(23):2021-30. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.008441
74. Bowater SE, Weaver RA, Thorne SA, Clift PF. The safety and effects of bosentan in patients with a Fontan circulation. *Congenit Heart Dis.* 2012;7(3):243-9. DOI:10.1111/j.1747-0803.2012.00635.x
75. Derk G, Houser L, Miner P, et al. Efficacy of endothelin blockade in adults with Fontan physiology. *Congenit Heart Dis.* 2015;10(1):E11-6. DOI:10.1111/chd.12189
76. Shang XK, Lu R, Zhang X, et al. Efficacy of Bosentan in patients after Fontan procedures: a double-blind, randomized controlled trial. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci.* 2016;36(4):534-40. DOI:10.1007/s11596-016-1621-8
77. Schuurin MJ, Vis JC, van Dijk AP, et al. Impact of bosentan on exercise capacity in adults after the Fontan procedure: a randomized controlled trial. *Eur J Heart Fail.* 2013;15(6):690-8. DOI:10.1093/eurjhf/hft017
78. Agnoletti G, Gala S, Ferroni F, et al. Endothelin inhibitors lower pulmonary vascular resistance and improve functional capacity in patients with Fontan circulation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2017;153(6):1468-75. DOI:10.1016/j.jtcvs.2017.01.051
79. Cedars AM, Saef J, Peterson LR, et al. Effect of Ambrisentan on Exercise Capacity in Adult Patients After the Fontan Procedure. *Am J Cardiol.* 2016;117(9):1524-32. DOI:10.1016/j.amjcard.2016.02.024
80. Giardini A, Balducci A, Specchia S, et al. Effect of sildenafil on haemodynamic response to exercise and exercise capacity in Fontan patients. *Eur Heart J.* 2008;29(13):1681-7. DOI:10.1093/eurheartj/ehn215
81. Van De Bruaene A, La Gerche A, Claessen G, et al. Sildenafil improves exercise hemodynamics in Fontan patients. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2014;7(2):265-73. DOI:10.1161/CIRCIMAGING.113.001243
82. Rhodes J, Ubeda-Tikkanen A, Clair M, et al. Effect of inhaled iloprost on the exercise function of Fontan patients: a demonstration of concept. *Int J Cardiol.* 2013;168(3):2435-40. DOI:10.1016/j.ijcard.2013.03.014
83. Mori H, Park IS, Yamagishi H, et al. Sildenafil reduces pulmonary vascular resistance in single ventricular physiology. *Int J Cardiol.* 2016;221:122-7. DOI:10.1016/j.ijcard.2016.06.322
84. Hirono K, Yoshimura N, Taguchi M, et al. Bosentan induces clinical and hemodynamic improvement in candidates for right-sided heart bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;140:346-51. DOI:10.1016/j.jtcvs.2010.03.023
85. McLaughlin V, Channick RN, Ghofrani HA, et al. Bosentan added to sildenafil therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2015;46(2):405-13. DOI:10.1183/13993003.02044-2014
86. Beghetti M. Fontan and the pulmonary circulation: a potential role for new pulmonary hypertension therapies. *Heart.* 2010;96:911-6. DOI:10.1136/hrt.2010.193912

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.05.2021



OMNIDOCTOR.RU