



Архипова О.А., Мартынюк Т.В., Чазова И.Е.

ОСОБЕННОСТИ ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ И ВЫБОРА СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, г. Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

ЛАГ, ассоциированная с ВПС, по данным Российского регистра легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) и хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ), имеет высокую распространенность и занимает второе место после идиопатической легочной гипертензии (ИЛГ) по распространенности среди всех форм ЛАГ и первое место среди ассоциированных форм. При развитии ЛАГ пациенты с врожденными пороками сердца (ВПС) нуждаются в назначении постоянной ЛАГ-специфической терапии. В статье представлен обзор клинических исследований лекарственных препаратов,

зарегистрированных в Российской Федерации в настоящее время в данной когорте больных, включающий антагонисты рецепторов эндотелина (бозентан, мацитентан, амбризентан), ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5 (силденафил), стимуляторы растворимой гуанилатциклазы (риоцигуат) и аналоги простагличина (илопрост).

Ключевые слова: ЛАГ, ассоциированная с ВПС; терапия ЛАГ, ассоциированной с ВПС; антагонисты рецепторов эндотелина; бозентан; мацитентан; амбризентан; ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5; силденафил; стимуляторы растворимой гуанилатциклазы; риоцигуат; аналоги простагличина; илопрост.

Сведения об авторах:

Мартынюк Тамила Витальевна	Д.м.н., руководитель отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, 121552, г. Москва, 3-я Черепковская, д. 15 а. Тел.: 8-495-414-64-50.
Чазова Ирина Евгеньевна	Академик РАН, профессор, директор института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России. 121552, г. Москва, 3-я Черепковская, д. 15 а. Тел.: 8-495-414-63-05.
Автор, ответственный за связь с редакцией: Архипова Ольга Александровна	к.м.н., научный сотрудник отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России. 121552, г. Москва, 3-я Черепковская, д. 15 а. Тел.: 8-495-414-68-33., Olga_ark@list.ru

✉ Olga_ark@list.ru

Для цитирования: Архипова О.А., Мартынюк Т.В., Чазова И.Е. Особенности тактики ведения и выбора специфической терапии у взрослых пациентов с легочной артериальной гипертензией, ассоциированной с врожденными пороками сердца. Евразийский кардиологический журнал. 2018, Февраль 25; 1:48-53 / Arkhipova O.A., Martynyuk T.V., Chazova I.Ye. Tactics features of conducting and choosing specific therapy for adult patients with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. Eurasian heart journal. 2018, February 25; 1:48-53 [in Russian]

Легочная артериальная гипертензия, ассоциированная с врожденными пороками сердца (ЛАГ-ВПС), относится к 1 группе в классификации легочной гипертензии (ЛГ) (табл. 1), которая характеризуется следующими критериями: повышение среднего давления в легочной артерии (ДЛАСр) ≥ 25 мм рт. ст. и легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) > 3 ед. Вуда, нормальное давление заклинивания легочной артерии (ДЗЛА) < 15 мм рт. ст., нормальный или сниженный сердечный выброс (СВ), измеренные по данным катетеризации правых отделов сердца в покое, а также отсутствие других причин для повышения давления в легочной артерии (забо-

левания левых отделов сердца и легких, хроническая тромбоэмболия ветвей легочной артерии, другие редкие формы со смешанным генезом ЛГ) [1,2].

Точные эпидемиологические данные о распространенности ЛАГ-ВПС отсутствуют. По данным Европейских регистров распространенность ЛАГ-ВПС составляет 4-28% среди больных с ЛАГ, из них синдром Эйзенменгера регистрируется у 1-6% пациентов [3].

ЛАГ не всегда сопровождается ВПС. Так, например, развитие ЛАГ можно ожидать только у 3% больных с открытым артериальным протоком (ОАП), у 10-17% больных с дефектом

Таблица 1. Структура легочной артериальной гипертензии в клинических рекомендациях

Группа 1: Легочная артериальная гипертензия	1. Идиопатическая 2. Наследуемая 3. Индуцированная приемом лекарственных препаратов или токсинов 4. Ассоциированная с: Системными заболеваниями соединительной ткани ВИЧ-инфекцией Портальной гипертензией Врожденными пороками сердца Шистосомозом
---	---

межпредсердной перегородки (ДМПП), у половины пациентов при наличии дефекта межжелудочковой перегородки (ДМЖП), в 90% случаях при наличии дефекта атриовентрикулярной перегородки и у всех пациентов с общим артериальным стволом [3].

Вместе с тем, ВПС является наиболее частой причиной развития ЛАГ в нашей стране. По данным Российского регистра легочной артериальной гипертензии и хронической тромбоэмболической легочной гипертензии, доля взрослых больных ЛАГ-ВПС составляет 34% и занимает второе место по распространенности среди всех форм ЛАГ и первое место среди ассоциированных форм [4].

Клиническая классификация системно-легочных шунтов, ассоциированных с ЛАГ, представлена в таблице 2, включает синдром Эйзенменгера, ЛАГ, ассоциированную с преобладанием системно-легочного шунтирования крови, ЛАГ при мелких / случайных дефектах и резидуальную ЛАГ.

Как правило, пациенты с ВПС при наличии ЛАГ являются уже неоперабельными. Единственная группа больных, которые могут быть подвергнуты хирургической или эндоваскулярной коррекции – это пациенты с ЛАГ, связанной с преобладающим системно-легочным шунтированием крови при наличии средних и больших дефектов, при которых легочное сосудистое сопротивление (ЛСС) повышено умеренно. Проведение оперативного вмешательства оправдано при ЛСС <2,3 единиц Вуда и противопоказано при ЛСС >4,6 единиц Вуда; при промежуточных значениях может быть определено дополнительно, основываясь на опыте хирургического центра (табл. 3) [1]. У пациентов с синдромом Эйзенменгера оперативное вмешательство противопоказано, так как устранение функционирующего шунта неизбежно приведет к перегрузке правых отделов сердца, правожелудочковой сердечной недостаточности и гибели пациента. У больных с ЛАГ, связанной

Таблица 3. Рекомендации по коррекции врожденных пороков с преимущественным системно-легочным направлением шунтирования крови

ЛСС (Wood)	Индекс ЛСС (Wood x м²)	Показания	Класс и уровень доказательности
< 2,3	<4	Да	Ia C
> 4,6	>8	Нет	Ia C
2,3 – 4,6	4-8	На усмотрение центра	Ia C

с малыми дефектами (ДМЖП <1 см и ДМПП <2 см), хирургическая коррекция малоэффективна и поэтому экспертами не рекомендуется, а у больных с резидуальной ЛАГ не обсуждается. Таким образом, практически всем пациентам с ЛАГ-ВПС необходимо назначение постоянного медикаментозного лечения.

Основу лекарственной терапии составляет так называемая ЛАГ-специфическая терапия. Для лечения больных ЛАГ-ВПС могут использоваться лекарственные препараты, воздействующие на три наиболее изученные в настоящее время патогенетические механизма формирования ЛГ. В РФ зарегистрированы препараты, влияющие на уровень эндотелина (бозентан, амбризентан и мацитентан), оксида азота (NO) (силденафил и риюцигуат) и активирующие простаноидные рецепторы (ингалиционный илопрост).

Большинство рандомизированных клинических исследований (РКИ) проведено у пациентов с синдромом Эйзенменгера. Пациенты с малыми дефектами и с резидуальной ЛАГ включались во многие РКИ, проводимые для больных ЛАГ. Применение ЛАГ-специфической терапии практически не изучено лишь у пациентов с большими дефектами и преимущественным шунтированием крови в покое слева направо. Это обусловлено тем, что, во-первых, у ряда таких пациентов еще можно провести хирургическую коррекцию порока, а во-вторых, при назначении патогенетического препарата есть потенциальная возможность увеличить объем крови, попадающий в легочную артерию, тем самым активировать каскад патологических реакций, включающих эндотелиальную дисфункцию, пролиферацию, прокоагулянтные реакции и так далее, что может ухудшить ситуацию.

В настоящее время наибольшую доказательную базу у этой категории больных имеет бозентан по итогам многоцентрового, двойного слепого, рандомизированного, плацебо-контролируемого исследования BREATHE-5 (Bosentan Randomized trial of Endothelin Antagonist Therapy-5) [5]. Бозентан – неселективный антагонист рецепторов эндотелина (АРЭ), бло-

Таблица 2. Клиническая классификация врожденных системно - легочных шунтов, ассоциированных с ЛАГ

I	Синдром Эйзенменгера	Пациенты с большими внутри- и внесердечными дефектами, у которых вследствие прогрессирования заболевания отмечалось возрастание ЛСС, что привело к формированию двунаправленного потока или право - левого шунтирования крови. Для них характерно наличие центрального цианоза, вторичного эритроцитоза и полиорганной недостаточности.
II	ЛАГ, ассоциированная с преобладанием системно-легочного шунтирования крови	Включает средние и большие дефекты, при которых ЛСС повышено умеренно, в основном сохраняется системно-легочный поток крови. В покое цианоза нет.
III	ЛАГ при мелких / случайных дефектах	Отмеченное повышение ЛСС при наличии маленьких дефектов (обычно дефекты МЖП <1 см и дефекты МПП <2 см, измеренные при помощи ЭхоКГ), которые самостоятельно не объясняют повышение ЛСС. Клиническая картина схожа с ИЛГ.
IV	ЛАГ после проведения корригирующей операции	Коррекция ВПС была проведена, однако ЛАГ регистрируется сразу после операции или появляется спустя месяцы /годы при отсутствии значимых послеоперационных остаточных повреждений или врожденных дефектов

кирующий оба типа рецепторов (ЭТА и ЭТВ). В исследование было включено 54 пациента с синдромом Эйзенменгера III функционального класса (ФК) по классификации ВОЗ, из которых у 67% имелась ЛАГ вследствие ДМПП, у 24% вследствие ДМЖП и у 9% сочетание ДМПП+ДМЖП. Больные были рандомизированы 2:1 для приема бозентана в начальной дозе 62,5 мг 2 раза в день в течение 4 недель с последующим увеличением дозы до 125 мг 2 раза в день и для приема плацебо. К 16-ой неделе лечения бозентан продемонстрировал снижение ЛЛС ($-472 \text{ дин} \times \text{сек} / \text{см}^5$, $p = 0,038$), среднее давление в ЛА (ДЛАср) ($-5,5 \text{ мм рт. ст.}$, $p = 0,036$) и увеличение толерантности к физическим нагрузкам: дистанция в тесте 6 минутной ходьбы (Т6МХ) увеличилась на 53,1 м, $p = 0,0079$. 35% больных из группы активной терапии против 13% из группы плацебо улучшили ФК до II, и только у 3% против 6% больных зарегистрировано ухудшение ФК до IV. При этом терапия бозентаном не ухудшала насыщение крови кислородом и характеризовалась хорошей переносимостью.

37 пациентов продолжили наблюдение в рамках открытой фазы до 24 недели терапии. В группе, получавшей ранее плацебо, было зарегистрировано увеличение дистанции в Т6МХ на $33,2 \pm 23,9 \text{ м}$; в группе, ранее получающей активную терапию, дополнительный прирост составил $6,7 \pm 10,0 \text{ м}$, суммарно за весь период наблюдения $61,3 \pm 8,1 \text{ м}$. К концу исследования 64,9% больных имели II ФК и 35,1% – оставались в III ФК.

Результаты исследования BREATHE-5 позволили рекомендовать бозентан для лечения пациентов с синдромом Эйзенменгера при ФК III по классификации ВОЗ с классом и уровнем доказательной базы IB [1,2].

Пациенты ЛАГ-ВПС, в том числе 17% с синдромом Эйзенменгера, II ФК были включены в РКИ EARLY наряду с пациентами другой этиологии ЛАГ. Спустя 24 недели терапии было зарегистрировано достоверное снижение ЛСС ($-22,6\%$, $p < 0,0001$), был отмечен прирост дистанции в Т6МХ $+19,1 \text{ м}$, что оказалось недостаточным для достижения статистической значимости [6].

В конце 2015 г. в РФ был зарегистрирован новый неселективный антагонист рецепторов эндотелина мацитентан для лечения больных с ЛАГ II-III ФК, в том числе для пациентов с простыми некоррегированными ЛАГ-ВПС. Создание мацитентана явилось результатом интенсивного поиска новых лекарственных препаратов, при котором более 2500 молекул были синтезированы и исследованы в отношении активности, эффективности и профиля безопасности. Основная задача состояла в том, чтобы найти молекулу с более высокой эффективностью при ЛАГ, а также с благоприятным профилем безопасности и переносимости, с минимальными рисками развития нежелательных явлений, особенно в отношении активности печеночных ферментов.

Мацицентан в сравнении с другими представителями класса АРЭ обладает такими физико-химическими свойствами, которые способствуют проникать в ткани. В эксперименте было показано, что потенциал проникновения в ткани у мацитентана в 600 раз больше, чем у амбризентана и в 60 раз выше, чем у бозентана [7]. Время связывания мацитентана с рецепторами-мишенями ($T_{1/2}$) в 15 раз больше по сравнению с амбризентаном и бозентаном, что позволяет сократить кратность приема до 1 раза в сутки [8]. Мацицентан остается высокоактивным при повышенной концентрации ЕТ-1 в отличие от амбризентана и бозентана [8], что является чрезвычайно актуальным при ЛАГ.

Позитивные эффекты мацитентана были показаны в крупном многоцентровом двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании SERAPHIN, направленном на оценку заболеваемости и смертности у пациентов с ЛАГ [9]. В исследование было включено 742 пациента, из которых 8,7% были больные с резидуальной ЛАГ после хирургической коррекции простых дефектов (ДМПП, ДМЖП, ОАП). Средний возраст составил $46,6 \pm 16,3$ лет; 52,5% имели I/II ФК, 47,5% III/IV ФК. Пациенты были рандомизированы в группы в соотношении 1:1:1 и получали 3 мг или 10 мг мацитентана или плацебо один раз в день. Причем больше половины пациентов (63,7%), включенных в исследование, находились на стабильной ЛАГ-специфической терапии как минимум в течение 3 месяцев до рандомизации ингибиторами фосфодиэстеразы типа 5 (ИФДЭ5) (61,4%), пероральными / ингаляционными простаноидами (5,4%), блокаторам кальциевых каналов или L-аргинином.

Первичной конечной точкой было время до наступления первого события, включающего смерть от всех причин или предсердную септостомию, или трансплантацию легких, или потребность в назначении внутривенной / подкожной терапии простаноидами или другое ухудшение ЛАГ (ухудшение ФК или правожелудочковая декомпенсация + ухудшение дистанции в Т6МХ $>15\%$ + потребность в эскалации терапии – присоединение другого ЛАГ – специфического препарата или парентерального диуретика).

В результате исследования была показана способность мацитентана в дозе 10 мг в сутки снижать риск возобновления неблагоприятных событий и смерти на 45%. На 55% снижалась заболеваемость и смертность при назначении мацитентана в качестве монотерапии и на 38% – при назначении его в качестве второго препарата. Было зарегистрировано 49,8% снижение частоты госпитализаций, связанных с ЛАГ, и 52,3% – снижение количества дней госпитализации. При оценке вторичных конечных точек к 6 месяцу терапии выявлен прирост дистанции в Т6МХ на 22,8 м ($p = 0,007$), при этом более значимо дистанция увеличилась у пациентов с III/IV ФК ($+37 \text{ м}$), при I/II ФК ($+12,3 \text{ м}$). Улучшение ФК выявлено у 22% больных ($p = 0,006$). При оценке гемодинамических показателей по сравнению с группой плацебо мацитентан значимо снижал ЛСС и увеличивал сердечный индекс (СИ): терапевтический эффект, скорректированный на плацебо, составил 61,5% (97,5% ДИ: 51,0, 74,3) и 0,63 (97,5% ДИ: 0,28, 0,97), соответственно.

Мацицентан имеет оптимальный профиль безопасности. Так, при назначении его в дозе 10 мг в сутки частота развития периферических отеков была сопоставима с группой плацебо (44% против 45%, соответственно), более чем 3-х кратное увеличение уровня верхней границы нормы (\times ВГН) печеночных трансаминаз зарегистрировано реже, чем в группе плацебо (3,6% против 4,5%, соответственно), незначительно чаще регистрировалось >3 -х ВГН печеночных трансаминаз в сочетании с >2 -х ВГН уровнем билирубина (2,1% против 1,7%, соответственно). Появление анемии было единственным критерием, регистрируемым чаще при лечении мацитентаном (13,2% против 3,2% при плацебо), однако для больных ЛАГ-ВПС характерно значительное повышение уровня гемоглобина и эритроцитов, в связи с чем это побочное действие еще не имеет клинической оценки.

В настоящее время уже появились первые результаты терапии стабильной ЛАГ бозентаном на мацитентан [10].

Таблица 4. Эффекты переключения больных ЛАГ-ВПС с терапии бозентаном на мацитентан

Факторы, определяющие прогноз	Бозентан	Мацицентан	p
Госпитализация в связи с сердечной недостаточностью*, %	7,5	2,5	0,50
Синкопальное состояние, %	2,5	2,5	1,00
ФК по ВОЗ III или IV, %	48	23	0,004
Т6МХ, мин±SD	394±125	397±123	0,79
SaO ₂ , %, ИКШ	87 [81-93]	85 [81-94]	0,42
Ферритин, нг/л, ИКШ	45 [22-89]	63 [28-110]	0,41
NT-proBNP, нг/л, ИКШ	723 [311-1328]	488 [215-1291]	0,02
TAPSE, мм±SD	19±4	21±5	0,002

Примечание: ИКШ – интерквартильная широта; SD – стандартное отклонение; TAPSE – систолическое смещение трикуспидального кольца

Так в многоцентровое проспективное когортное исследование было включено 40 пациентов с ЛАГ-ВПС (синдром Эйзенменгера 75%, с системно-легочными шунтами 7,5%, с небольшими дефектами 2,5% и с резидуальной ЛАГ 15%) [11]. Эти пациенты ранее получали бозентан в течение длительного времени (медиана длительности составила 7,2 года). Замена бозентана на мацитентан осуществлялась после 24 часовой отмены. Спустя 6 месяцев терапии мацитентаном зарегистрировано значительное уменьшение процента тяжелых пациентов с III/IV ФК (23% против 48% исходно, $p=0,004$), снижение уровня NT-proBNP с 723 (311-1328) до 488 (215-1291) ($p=0,02$), увеличилась систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана (TAPSE) (21±5 против 19±4 мм, $p=0,002$) (табл. 4). В исследовании 40% пациентов имели синдром Дауна, что, вероятно, могло повлиять на отсутствие прироста дистанции в Т6МХ. После перехода на мацитентан серьезных нежелательных явлений отмечено не было. Зарегистрирован один летальный исход по причине сепсиса.

Еще в одно проспективное открытое исследование Herbert S. с соавторами (2017 г.) [12] было включено 15 взрослых пациентов с ЛАГ-ВПС в возрасте 38 (23-61) лет, 46,7% из которых были женщины, 8 пациентов с синдромом Дауна. У 8 пациентов имелся сложный ВПС, что встречается достаточно редко в клинических исследованиях. 9 пациентов ранее получали бозентан, в том числе в комбинации с ИФДЭ5, 2 пациента получали монотерапию ИФДЭ5 и 4 ранее не лечились. Медиана периода терапии мацитентаном составила 289 (0-694) дней. В результате исследования было показано достоверное увеличение дистанции в Т6МХ с 286 (120-146) до 360 (150-450) метров ($p<0,05$) несмотря на большое количество включенных пациентов с синдромом Дауна. Медианы ФК, сатурации артериальной крови (SaO₂) в покое и после нагрузки, индекс одышки по Боргу, TAPSE имели тенденцию к улучшению, однако не набрали статистической значимости.

Перевод на мацитентан у взрослых пациентов с ЛАГ-ВПС в большинстве случаев переносился хорошо, с удовлетворительными показателями сатурации крови кислородом и обнадеживающими результатами оценки эффективности. Нарушений функциональных проб печени или снижения уровня гемоглобина выявлено не было. Был зарегистрирован 1 летальный исход спустя 10 дней лечения у пациента IV ФК с исходной SaO₂ 67%; 2 пациента были исключены: 1 случай из-за побочного эффекта (сыпь), второй из-за несоблюдения схемы лечения в связи с проблемами обучения при синдроме Дауна.

К сожалению, крупное ($n=226$) многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование MAESTRO (MAcitentan in Eisenmenger Syndrome To RestOre exercise capacity), стартовавшее в 2013 г., досрочно завершилось в августе 2016 г. в связи с отсутствием достоверной положительной динамики в оценке дистанции в Т6МХ на фоне проводимой терапии мацитентаном 10 мг в сутки против плацебо у больных с ЛАГ-ВПС. Было показано 20% снижение уровня NT-proBNP ($p=0,006$), снижение индекса ЛСС -409,8 дин-сек/см⁵/м² против +79,4 дин-сек/см⁵/м² у плацебо ($p=0,018$) [13].

Если проводить параллель с результатами исследований BREATHE-5 и EARLY, то становятся очевидными недостатки дизайна исследования MAESTRO. В него было включено 59,7% больных со II ФК, в тоже время в BREATHE-5 все пациенты были III ФК. В исследовании EARLY, в котором участвовали исключительно пациенты со II ФК, также не удалось достичь статистической значимости динамики в Т6МХ. Кроме того, в исследовании MAESTRO допускалось включение пациентов, получающих препараты из группы ИФДЭ5 (27,4%).

Таким образом, анализируя итоги исследования MAESTRO можно заключить, что в него были включены заведомо более легкие пациенты, а учитывая низкую скорость прогрессирования заболевания у больных с ЛАГ-ВПС, часть из которых уже получала лечение, вероятно требуется более длительный, чем 16 недель, период наблюдения.

Еще один представитель класса АРЭ амбризентан является селективным по отношению к рецепторам эндотелина типа А. В открытом проспективном одноцентровом плацебо-неконтролируемом исследовании у 17 пациентов с синдромом Эйзенменгера спустя 163±57 дня было выявлено достоверное улучшение дистанции в Т6МХ с 389±74 до 417±77 метров ($p=0,03$), 2 пациента из 15 улучшили ФК. Не было выявлено значимого отрицательного воздействия терапии амбризентаном на уровень гемоглобина ($p=0,11$) и SaO₂ ($p=0,75$) [14]. При долгосрочном наблюдении (до 2,5±0,5 лет) при сравнении с исходными и кратковременными результатами была отмечена стабильность показателей SaO₂, гемоглобина и ФК.

Для воздействия на дефицит NO в настоящее время применяются ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5 (ИФДЭ5) и стимуляторы растворимой гуанилатциклазы. Первые блокирует ФДЭ-5, снижая распад циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ). Крупных плацебо-контролируемых РКИ с ИФДЭ5 у больных ЛАГ-ВПС не проводилось. Единственным двойным-слепым, плацебо-контролируемым 12 недельным исследова-

нием по применению силденафила у пациентов с ЛАГ является SUPER-1 (Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension), в которое в том числе было включено 7% пациентов с резидуальной ЛАГ. По результатам терапии было показано достоверное увеличение дистанции в Т6МХ ($p < 0,0001$), сердечного выброса ($p < 0,05$), снижение ЛСС ($p < 0,0001$) и ДЛАСр ($p < 0,05$). Вместе с тем, субанализа у больных с ВПС проведено не было [15].

Опубликованы результаты ряда плацебо-неконтролируемых работ, наиболее крупными из которых являются работы из Китая. В первой в открытое многоцентровое исследование было включено 60 пациентов, в том числе 48 с синдромом Эйзенменгера, 4 с резидуальной ЛАГ, 8 с прочими ВПС. Спустя 12 недель терапии силденафилом 75 мг в сутки выявлено достоверное улучшение дистанции в Т6МХ (+50,95 м [42-69], $p < 0,0001$), уменьшение одышки по Боргу (-0,47 балла, $p = 0,03$), ДЛАСр (-6,42±13,36 мм рт.ст., $p = 0,0002$), ЛСС (-518,28±759,05 дин.сек/см⁵/м², $p < 0,0001$) и увеличение СИ (+1,09±4,38 л/мин/м², $p < 0,0001$). В общей сложности 43,34% пациентов улучшили ФК: у 21,67% (исходно не одного пациента) ФК увеличился до I, снизилось количество пациентов с III ФК с 22% до 10% и IVФК (ни одного против 3%) [16].

Второе открытое многоцентровое исследование было более продолжительным. В него было включено 84 пациента с синдромом Эйзенменгера II-III ФК. Спустя 12 месяцев терапии силденафилом 60 мг в сутки выявлено достоверное увеличение дистанции в Т6МХ (+56 м [42-69], $p < 0,0001$), SaO₂ (+2,4%, $p < 0,0001$), снижение ДЛАСр (-4,7 (-7,9; -1,5) мм рт.ст., $p < 0,001$), индекса ЛСС (-774 (-314; -634) дин.сек/см⁵/м², $p < 0,0001$) [17].

Риоцигуат является представителем нового класса лекарственных препаратов – стимулятором растворимой гуанилатциклазы (рГЦ). Риоцигуат способен повышать биосинтез цГМФ двумя путями: посредством прямой стимуляции рГЦ подобно NO, а также путем повышения чувствительности цГМФ в условиях низких концентраций эндогенного NO, что выгодно отличает его от силденафила.

Риоцигуат был изучен в 12 недельном рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании PATENT у пациентов с ЛАГ. В последующем был проведен субанализ для больных ЛАГ-ВПС [18]. 35 пациентам с резидуальной ЛГ после коррекции ВПС (ДМПП 40%, ДМЖП 34%, ОАП 23%, другие пороки 3%) назначался риоцигуат по схеме с титрацией дозы от 1,5 до 2,5 мг x 3 раза в день. Было показано значительное снижение уровня NT-proBNP (-164±317; плацебо -46±697 пг/мл), ЛСС (-250±410; плацебо -66±632 дин.сек/см⁵/м²), прирост дистанции в Т6МХ (+ 39±60; плацебо 0±42 м) и улучшение ФК (21/79/0% против 8/83/8% в плацебо для II/III/IV, соответственно). Однако, несмотря на эти данные, в инструкции по применению в настоящее время среди форм ЛАГ представлены идиопатическая ЛГ, наследуемая ЛАГ и ЛАГ, ассоциированная с системными заболеваниями соединительной ткани.

Из аналогов простагличина в РФ зарегистрирован только илопрост для ингаляционного применения. Двенадцати пациентам с синдромом Эйзенменгера (ДМПП – 4, ДМЖП – 5, ДМПП + ДМЖП – 2, ОАП – 1), 75% из которых имели III ФК и 25% – IV, назначался илопрост в дозе 60 мкг в сутки. Спустя в среднем 18,6±7,4 месяцев зарегистрировано значительное увеличение дистанции в Т6МХ (349,4±134,7 по сравнению с 255,8±120,4 исходно, $p = 0,013$), SaO₂ (84,9±13,0 против 80,6±14,2, $p = 0,04$), 10 пациентов улучшили ФК как минимум на 1 ($p = 0,007$). Не было зарегистрировано значимых изменений размеров правого желудочка и ДЛАСр по данным эхокардиографии. Терапия хорошо переносилась, не было ни

одного отказа от лечения, из побочных эффектов наиболее часто встречались легкая головная боль и одышка. Не зарегистрировано ни одного летального случая, несмотря на то, что это были достаточно тяжелые пациенты. У илопроста в инструкции по применению также нет показаний для ЛАГ-ВПС.

Несмотря на потенциальную привлекательность, результаты исследований, посвященных изучению преимуществ комбинированной ЛАГ-специфической терапии с использованием классов ЛАГ препаратов, влияющих на различные пути патогенеза, являются противоречивыми. В одних исследованиях было показано, что добавление силденафила к терапии бозентаном или бозентана к эпопростенолу может улучшить гемодинамические показатели и толерантность к физической нагрузке [19, 20], другие не показали никакой пользы такой комбинации [21]. В настоящее время отсутствуют данные крупных длительных РКИ по применению комбинированной терапии в этой когорте больных.

Таким образом, учитывая проведенные РКИ, в настоящее время сформулированы следующие рекомендации по применению ЛАГ-специфической терапии [1]:

1. АРЭ бозентан показан пациентам с синдромом Эйзенменгера при ФК III по классификации ВОЗ (I B)
2. Другие АРЭ, ИФДЭ5 и простаиноиды следует рассматривать у больных с синдромом Эйзенменгера (IIa C)
3. Комбинированная терапия может рассматриваться у больных с синдромом Эйзенменгера (IIb C)
4. У пациентов с синдромом Эйзенменгера применение антагонистов кальция не рекомендуется (III C)

Что же касается рекомендаций по применению ЛАГ-специфической терапии при других группах системно-легочных шунтов, то есть надежда, что в ближайшее время экспертами будет проанализирован весь опыт проведенных РКИ и регистров, что позволит разработать рекомендации и для этой категории больных.

В целом, больные с ЛАГ-ВПС отличаются от других форм ЛАГ более благоприятным прогнозом, а соблюдение рекомендаций по диагностике и лечению способствует лучшей выживаемости. Современные расчетные показатели выживаемости составляют 87% (77-93%) и 86% (60-96%) за 20 лет с момента установления диагноза для синдрома Эйзенменгера и системно-легочных шунтов, соответственно; несколько хуже для ЛАГ, связанной с небольшими дефектами (66% (16-91%) за 15 лет). Пациенты, у которых ЛАГ сохраняется или развилась после хирургической коррекции, имеют наихудший прогноз: выживаемость 36% (12-72%) за 20 лет наблюдения [22]. Низкая выживаемость последней группы диктует, с одной стороны, потребность взвешенного подхода к выбору хирургической тактики лечения, а с другой – рациональный выбор медикаментозной специфической терапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Galiè N., Humbert M., Vachiery J.L. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2015; 46: 903–975.
2. Клинические рекомендации. Легочная гипертензия 2016 г. <http://cr.rosminzdrav.ru/schema.html?id=136#/text> / *Clinical guidelines. Pulmonary hypertension. 2016, http://cr.rosminzdrav.ru/schema.html?id=136#/text/ [in Russian]*
3. D'Alto M., Mahadevan V.S. Pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Eur Respir Rev.* 2012; 21: 126, 328–337

4. Архипова О.А., Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н., Чазова И.Е. Сравнительная оценка демографических характеристик и функциональной способности пациентов с ЛАГ в Российском регистре и наиболее крупных зарубежных регистрах. В книге: Лёгочная гипертензия, сборник тезисов III Всероссийского конгресса. 2015. С. 35-36 / О.А. Arkhipova, T.V. Martynyuk, S.N. Nakonechnikov, I.Ye. Chazova. Comparative assessment of demographic characteristics and functional abilities of patients with PAH in the Russian register and the major foreign registers. Book: abstracts of the III Russian Congress of Pulmonary hypertension. 2015. P. 35-36 [in Russian].
5. Galie 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(1):48-54.
6. Galie N, Rubin LJ, Hoeper M, et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2008 Jun 21;371(9630):2093-100.
7. Iglarz M, Binkert C, Morrison K, et al. Pharmacology of macitentan, an orally active tissue-targeting dual endothelin receptor antagonist. *J Pharmacol Exp Ther*. 2008 Dec;327(3):736-45.
8. Gatzfield J, Mueller Grandjean C, Sasse T, et al. Slow Receptor Dissociation Kinetics Differentiate Macitentan from Other Endothelin Receptor Antagonists in Pulmonary Arterial Smooth Muscle Cells. *PLoS ONE* 7(10): e47662.
9. 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
10. Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н., Чазова И.Е. Оптимизация специфической терапии легочной артериальной гипертензии: возможности применения антагонистов рецепторов эндотелина. Евразийский кардиологический журнал. 2017;2:20-27 / T.V. Martynyuk, S.N. Nakonechnikov, I.Ye. Chazova. Optimization of specific therapy for pulmonary arterial hypertension: the possibilities of using endothelin receptor antagonists. *Eurasian heart journal*, 2017; 2: 20-27 [in Russian].
11. Blok I.M., Riel A., Dijk A., et al. From bosentan to macitentan for pulmonary arterial hypertension and adult congenital heart disease: further improvement? *Int J Cardiol* 2017; 227:51-52
12. Herbert S., Gin-Singa W., Howard L. et al. Early Experience of Macitentan for Pulmonary Arterial Hypertension in Adult Congenital Heart Disease. *Heart Lung Circ*. 2017;26(10):1113-1116
13. <https://www1.actelion.com/investors/news-archive?newsId=2072728>
14. Zuckerman WA, Leaderer D, Rowan CA, et al. Ambrisentan for pulmonary arterial hypertension due to congenital heart disease. *Am J Cardiol*. 2011 May 1;107(9):1381-5.
15. Galie N1, Ghofrani HA, Torbicki A, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2005 Nov 17;353(20):2148-57.
16. 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: 350-355
17. Zhang ZN, Jiang X, Zhang R, et al. Oral sildenafil treatment for Eisenmenger syndrome: a prospective, open-label, multicentre study. *Heart*. 2011; 97: 1876-1881
18. Rosenkranz S, Ghofrani HA, Beghetti M, et al. Riociguat for pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Heart*. 2015 Nov;101(22):1792-9
19. 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: 378-382.
20. Humbert M, Barst RJ, Robbins IM, et al. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur Respir J*. 2004 Sep;24(3):353-9.
21. 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.
22. Manes A, Palazzini M, Leci E, Bacchi Reggiani ML, Branzi A, Galie` N. Current era survival of patients with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease: a comparison between clinical subgroups. *Eur Heart J*. 2014;35: 716-724