



РЕКОМЕНДАЦИИ
ЕВРОПЕЙСКОГО ОБЩЕСТВА КАРДИОЛОГОВ и
ЕВРОПЕЙСКОГО РЕСПИРАТОРНОГО ОБЩЕСТВА
по диагностике и лечению легочной гипертензии
(новая версия 2009)

**Guidelines for the diagnosis and treatment of
pulmonary hypertension
(new version 2009)**

The Task Force for the Diagnosis and Treatment
of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC)
and the European Respiratory Society (ERS)

Endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT)

European Heart Journal (2009) 30, 2493-2537
doi:10.1093/eurheartj/ehp297

Европейским обществом кардиологов (the European Society of Cardiology) и Европейским респираторным обществом (the European Respiratory Society) в лице Директора по разработке практических рекомендаций ЕОК г-на Alec Vahanian авторскому коллективу предоставлены права на перевод, издание и распространение Рекомендаций ESC (ЕОК) и ERS (ЕРО) по диагностике и лечению легочной гипертензии

Рекомендации Европейского общества кардиологов и Европейского респираторного общества по диагностике и лечению легочной гипертензии 2009 г.

Составлены в сотрудничестве с Международным обществом трансплантации сердца и легких

Издание на русском языке под редакцией:

Член-корр. РАН, действительного члена РАМН, д.м.н., профессора Ю. Н. Беленкова

Заслуженного деятеля науки КР, д.м.н., профессора Т.А. Батыралиева, FACC, FSCAI, FESC, MEAPCI

Перевод с английского:

Д.м.н. А. Ж. Арыстанова PhD, MD

Консультанты:

Д.м.н., проф. З.А.Ниязова-Карбен PhD, MD, FSCAI, FESC, FACC

Д.м.н., проф. Д.В. Преображенский PhD, MD, FACC

Настоящее практическое руководство представляет собой методические рекомендации, разработанные Европейским обществом кардиологов и Европейским респираторным обществом. Основанием для выпуска текущих рекомендаций послужили новые данные завершившихся многоцентровых рандомизированных исследований, опубликованные в последние годы новые противоречивые национальные, международные руководства и консенсусные документы. Практическое руководство и Экспертные консенсусные документы с целью оказания помощи врачам в выборе оптимальной тактики ведения типичных пациентов, страдающих от данного состояния, с учетом влияния на конечный результат, а также соотношения риск/польза определенных диагностических или терапевтических средств, обобщили и оценили все имеющиеся в настоящее время данные по этой проблеме.

Книга предназначена для терапевтов, кардиологов, интервенционных кардиологов и кардиохирургов.

Все пожелания и замечания можно присылать по адресу: talantbekb@yahoo.com и arystanova_aigul@mail.ru

* Европейское общество кардиологов и Европейское респираторное общество не несут ответственности за качество перевода

© 2009 by the European Society of Cardiology and the European Respiratory Society, Inc.

© 2009 Перевод, Коллектив авторов.

© 2009 Редакция русского текста, Коллектив авторов.

Типография: Анкара, Турция, 2009

Обновленные рекомендации Европейского общества кардиологов и Европейского респираторного общества по диагностике и лечению легочной гипертензии 2009 г.

Составлены в сотрудничестве с Международным обществом трансплантации сердца и легких

Разработка Информационно-методического комитета по Практическим рекомендациям Европейского общества кардиологов и Европейского респираторного общества

Авторы/Рабочая группа: Nazzareno Galie` (Chairperson) (Italy); Marius M. Hoeper (Germany); Marc Humbert (France); Adam Torbicki (Poland); Jean - Luc Vachery (France); Joan Albert Barbera (Spain); Maurice Beghetti (Switzerland); Paul Corris (UK); Sean Gaine (Ireland); J. Simon Gibbs (UK); Miguel Angel Gomez - Sanchez (Spain); Guillaume Jondeau (France); Walter Klepetko (Austria) Christian Opitz (Germany); Andrew Peacock (UK); Lewis Rubin (USA); Michael Zellweger (Switzerland); Gerald Simonneau (France)

Информационно - методический комитет по разработке практических руководств ЕОК: Alec Vahanian (Chairperson) (France); Angelo Auricchio (Switzerland); Jeroen Bax (The Netherlands); Claudio Ceconi (Italy); Veronica Dean (France); Gerasimos Filippatos (Greece); Christian Funck-Brentano (France); Richard Hobbs (UK); Peter Kearney (Ireland); Theresa McDonagh (UK); Keith McGregor (France); Bogdan A. Popescu (Romania); Zeljko Reiner (Croatia); Udo Sechtem (Germany); Per Anton Sirnes (Norway); Michal Tendera (Poland); Panos Vardas (Greece); Petr Widimsky (Czech Republic)

Рецензенты документа: Udo Sechtem (CPG Review Coordinator) (Germany); Nawwar Al Attar (France); Felicita Andreotti (Italy); Michael Aschermann (Czech Republic); Riccardo Asteggiano (Italy); Ray Benza (USA); Rolf Berger (The Netherlands); Damien Bonnet (France); Marion Delcroix (Belgium); Luke Howard (UK); Anastasia N Kitsiou (Greece); Irene Lang (Austria); Aldo Maggioni (Italy); Jens Erik Nielsen-Kudsk (Denmark); Myung Park (USA); Pasquale Perrone - Filardi (Italy); Suzanna Price (UK); Maria Teresa Subirana Domenech (Spain); Anton Vonk - Noordegraaf (The Netherlands); Jose Luis Zamorano (Spain)

Формы незаинтересованности авторов и рецензентов доступны на сайте ESC www.escardio.org/guidelines

Настоящая редакция рекомендаций опубликована:

в European Heart Journal (2009) 30, 2493-2537

ОГЛАВЛЕНИЕ		стр.
	Сокращения и обозначения	8
	Предисловие	10
1.	Введение	12
2.	Определение	15
3.	Клиническая классификация легочной гипертензии	16
4.	Патология легочной гипертензии	19
5.	Патобиология легочной гипертензии	20
6.	Генетика, эпидемиология и факторы риска легочной гипертензии	22
7.	Легочная артериальная гипертензия (группа 1)	25
7.1	Диагностика	25
7.1.1	Клинические проявления	27
7.1.2	Электрокардиография	27
7.1.3	Рентгенография грудной клетки	28
7.1.4	Легочные функциональные тесты и газы артериальной крови	28
7.1.5	Эхокардиография	28
7.1.6	Сканирование вентиляции/перфузии легкого	31
7.1.7	Компьютерная томография высокого разрешения, контрастная компьютерная томография и легочная ангиография	32
7.1.8	Сердечный магнитный резонанс	32
7.1.9	Анализ крови и иммунология	33
7.1.10	УЗИ брюшной полости	33
7.1.11	Катетеризация правых отделов сердца и вазореактивность	33
7.1.12	Диагностический алгоритм	35
7.2	Оценка тяжести	39
7.2.1	Клинические, эхокардиографические и гемодинамические параметры	39
7.2.2	Толерантность к физической нагрузке	40
7.2.3	Биохимические маркеры	41
7.2.4	Комплексная оценка прогноза	42
7.2.5	Определение статуса пациента	44
7.2.6	Цели лечения и последующая тактика ведения (см. также раздел 7.3.7 и <i>Таблицу 22</i>)	45
7.3	Терапия	46
7.3.1	Общие меры	47
	<i>Физическая активность и контролируемая реабилитация</i>	47
	<i>Беременность, контроль рождаемости и постклимактерическая гормональная терапия</i>	47
	<i>Путешествия</i>	48
	<i>Психосоциальная поддержка</i>	48

	<i>Профилактика инфекций</i>	49
	<i>Плановая операция</i>	49
7.3.2	Поддерживающая терапия	50
	<i>Пероральные антикоагулянты</i>	50
	<i>Диуретики</i>	50
	<i>Кислород</i>	50
	<i>Дигоксин</i>	51
7.3.3	Специфическая лекарственная терапия	51
	<i>Блокаторы кальциевых каналов</i>	51
	<i>Простаноиды</i>	52
	<i>Антагонисты рецепторов эндотелина</i>	56
	<i>Ингибиторы фосфодиэстеразы - 5 типа</i>	59
	<i>Экспериментальные соединения и альтернативные медикаментозные стратегии</i>	60
	<i>Комбинированная терапия</i>	61
	<i>Взаимодействие лекарств</i>	62
7.3.4	Лечение аритмий	63
7.3.5	Баллонная предсердная септостомия	64
7.3.6	Трансплантация	65
7.3.7	Алгоритм лечения	66
7.3.8	Уход в конце жизни и этические вопросы	70
7.4	Специфические разновидности легочных артериальных гипертензий	70
7.4.1	Детская легочная артериальная гипертензия	70
	<i>Диагностика</i>	71
	<i>Терапия</i>	71
7.4.2	Легочная артериальная гипертензия, связанная с врожденными сердечными шунтами	72
	<i>Диагностика</i>	73
	<i>Терапия</i>	74
7.4.3	Легочная артериальная гипертензия, связанная с заболеваниями соединительной ткани	75
	<i>Диагностика</i>	76
	<i>Терапия</i>	77
7.4.4	Легочная артериальная гипертензия, связанная с портальной гипертензией	78
	<i>Диагностика</i>	79
	<i>Терапия</i>	79
7.4.5	Легочная артериальная гипертензия, связанная с инфицированием вирусом иммунодефицита человека	80
	<i>Диагностика</i>	81

	<i>Терапия</i>	81
8.	Эндофлебит легочных вен и легочный капиллярный гемангиоматоз (группа 1')	82
8.1	Эндофлебит легочных вен	83
8.1.1	Диагностика	83
8.2.2	Терапия	84
8.2	Легочный капиллярный гемангиоматоз	84
9.	Легочная гипертензия в связи с заболеваниями левых отделов сердца (группа 2)	85
9.1	Диагностика	86
9.2	Терапия	87
10.	Легочная гипертензия, связанная с заболеваниями легких и/или гипоксией (группа 3)	88
10.1	<i>Диагностика</i>	89
10.2	<i>Терапия</i>	89
11.	Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (группа 4)	90
11.1	<i>Диагностика</i>	91
11.2	<i>Терапия</i>	92
12.	Определение специализированного центра по легочной артериальной гипертензии	93
	Литература	96

Сокращения и обозначения

AIR -	Рандомизированное исследование аэрозольного препарата илопрост
ALPHABET -	Рандомизированное исследование (артериальная легочная гипертензия и Европейское исследование препарата берапрост)
АЛАГ -	ассоциированная легочная артериальная гипертензия
ARIES -	Амбрисентан при легочной артериальной гипертензии, рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое, многоцентровое исследование, эффективность изучения
ДМПП -	Дефект межпредсердной перегородки
BENEFIT -	Эффективность босентана при неоперабельных формах хронической тромбоэмболической легочной гипертензии
ПБС -	Предсердная баллонная септотомия
МНП -	Мозговой натрийуретический пептид
BREATHE -	Рандомизированное исследование терапии босентаном как антагонистом эндотелина
БКК -	Блокаторы кальциевых каналов
ВПС -	Врожденные пороки сердца
СИ -	Сердечный индекс
COMBI -	Комбинированная терапия босентаном и аэрозольным илопростом идиопатической легочной артериальной гипертензии
ХОБЛ -	Хроническая обструктивная болезнь легких
ЗСТ -	Заболевания соединительной ткани
КТ -	Компьютерная томография
ХТЛГ -	Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия
EARLY -	Исследование антагониста эндотелина у пациентов с легкой симптоматической легочной артериальной гипертензией
Электро-кардиограмма	ЭКГ
АРЭ -	Антагонисты рецепторов эндотелина
ВИЧ -	Вирус иммунодефицита человека
ИЛАГ -	Идиопатическая легочная артериальная гипертензия
МНО -	Международное нормализованное отношение
в/в -	Внутривенно
ЛЖ/Ж -	Левый желудочек/желудочки
NO -	Оксид азота
про – МНО -	N-терминальный фрагмент про-мозгового натрийуретического пептида
RACES -	Исследование комбинации эпопростенола и силденафила при артериальной легочной гипертензии
ЛА -	Легочная артерия
АЛГ -	Артериальная легочная гипертензия
ЛАГ -	Легочное артериальное давление
ЛЭ -	Легочная эндартерэктомия
ЛГ -	Легочная гипертензия
RIRST -	Легочная артериальная гипертензия и ответ на тадалафил
ЭЛВ -	Эндофлебит легочной вены
СЛС (ЛСС) -	Сосудистое легочное сопротивление
ДЗЛА -	Давления заклинивания в легочной артерии
ДПП -	Давление правого предсердия
РКИ -	Рандомизированное контролируемое испытание
КПС -	Катетеризация правых отделов сердца
ПЖ/Ж -	Правый желудочек/желудочки

T6MX -	Тест 6 минутной ходьбы
STEP -	Пилотное испытание безопасности и эффективности ингаляционного илопроста в комбинации с босentanом при оценке легочной артериальной гипертензии
STRIDE -	Ситаксентан для повышения толерантности к физической нагрузке
SUPER -	Применение силденафила при легочной артериальной гипертензии
TAPSE -	Плоскость систолической экскурсии трикуспидального кольца
т.р.д -	три раза в день
ТПГ -	Транспульмонарный градиент давления (среднее ДЛА – среднее ДЗЛА)
TRIUMPH -	Ингаляции трепростинила натрия у больных с тяжелой легочной артериальной гипертензией
ФК ВОЗ -	Функциональный класс по классификации Всемирной организации здравоохранения

Предисловие

Практическое руководство и Экспертные консенсусные документы с целью оказания помощи врачам в выборе оптимальной тактики ведения типичных пациентов, страдающих от данного состояния, с учетом влияния на конечный результат, а также соотношения риск/польза определенных диагностических или терапевтических средств, обобщили и оценили все имеющиеся в настоящее время данные по конкретному вопросу. Рекомендации не могут заменить учебники. Юридически подразумеваемое положение медицинских практических руководств обсуждено ранее.

В последние годы Европейским обществом кардиологов (ESC), а также другими обществами и организациями было выпущено большое число практических руководств и экспертных консенсусных документов. В связи с влиянием на клиническую практику и с целью обеспечения прозрачности всех решений для пользователя, для разработки рекомендаций были созданы критерии качества. Рекомендации по разработке и выпуску практических руководств ESC и Консенсусных экспертных документов можно найти на веб-сайте ESC (<http://www.escardio.org/knowledge/guidelines>).

Таким образом, эксперты в этой области отобрали и провели всесторонний обзор опубликованных данных по ведению и/или профилактике данного состояния.

Неопубликованные результаты клинических испытаний во внимание не принимались. Проведена критическая оценка диагностических и терапевтических процедур, включая определение соотношения риск/польза. Для больших обществ, где существуют такие данные, включена оценка ожидаемых клинических результатов. Уровень достоверности и степень убедительности рекомендаций определенных вариантов лечения оценены и классифицированы в соответствии с предопределенной шкалой, как показано в *Таблицах 1 и 2*.

Экспертами в письменной форме предоставлена ведомость всех возможных отношений, которые могут быть восприняты как реальные или потенциальные источники конфликта интересов. Эти формы раскрытия информации хранятся в файле European Heart House, штаб-квартире ESC. Любые изменения конфликта интересов, возникающие в период написания рекомендаций, должны быть доведены до сведения ESC. Доклад рабочей группы получил финансовую поддержку со стороны ESC и Европейского респираторного общества (ERS) и был разработан без участия какой-либо службы (отрасли).

Комитеты ESC по разработке практических руководств (КПР) контролируют и координируют подготовку новых рекомендаций и Экспертных консенсусных документов, выпускаемых Рабочими, консенсусными или экспертными группами. Комитет также отвечает за процесс одобрения этих практических руководств, Экспертных консенсусных документов и заявлений. Как только документ окончательно доработан и одобрен всеми экспертами, вошедшими в Рабочую группу, он

представляется на рассмотрение внешним специалистам. Документ пересматривается, окончательно утверждается КПП и затем публикуется.

Таблица 1 Классификации рекомендаций

Классификации рекомендаций	Определение
Класс I	Доказательство и/или общее согласие, что данная процедура или лечение выгодно, полезно, эффективно.
Класс II	Противоречивые доказательства и/или разногласия во мнениях о полезности/эффективности данного метода лечения или процедуры.
Класс IIa	Вес доказательство/мнение в пользу польза/эффективность.
Класс IIb	Соотношение польза/эффективность менее хорошо установлено доказательностью/мнением.
Класс III	Доказательство или общее согласие, что данный метод лечения или процедура не полезны/не эффективны, а в некоторых случаях могут быть вредны.

Руководство по диагностике и лечению легочной гипертензии разработано совместной Рабочей группой ESC и ERS, документ одобрен КПП ESC и Научным комитетом ERS.

Таблица 2 Уровни достоверности

Уровень достоверности А	Данные, полученные из многоцентровых рандомизированных клинических исследований* или мета-анализов.
Уровень достоверности В	Данные, полученные из одного рандомизированного клинического исследования или больших нерандомизированных исследований.
Уровень достоверности С	Общее мнение экспертов и/или небольшие исследования, ретроспективные исследования, реестры.
* или высокая достоверность, или результаты испытаний в случае диагностических тестов или тактики лечений.	

После публикации, первостепенное значение имеет распространение сообщения. Карманный формат версии и персональный цифровой помощник (загружаемая PDF версия) полезны для лечебных учреждений. Некоторые опросы показали, что потенциальные пользователи иногда не знают о существовании практических руководств, или просто не применяют их на

практике. Таким образом, реализация программ для новых практических руководств образует важный компонент распространения знаний. Встречи организуемые ESC, ориентированы на своих членов Национальных обществ и ключевых лидеров общественного мнения в Европе. Осуществление собраний может быть принято на национальном уровне после того, как практические рекомендации будут одобрены членами ESC, и переведены на национальный язык. Реализация программ необходима, поскольку было показано, что строгое соблюдение клинических рекомендаций может положительно повлиять на исход заболевания.

Таким образом, задача подготовки практических рекомендаций или Экспертных Консенсусных документов охватывает не только интеграцию самых последних исследований, а также создание учебных пособий и программ реализации рекомендаций. Взаимосвязь между клиническими исследованиями, написанием руководств и их внедрением в клиническую практику может быть завершена только, если исследования и регистрации выполняются с целью убедиться, что реальная ежедневная практика осуществляется в соответствии с рекомендациями Практических руководств. Такие обзоры и реестры также позволяют оценить влияние соблюдения практических руководств на результаты лечения пациентов. Практические руководства и рекомендации должны помочь врачам принимать решения в своей повседневной практике, однако, окончательное решение в отношении ведения индивидуального пациента должно быть принято лечащим врачом.

1. Введение

Руководство по диагностике и лечению легочной гипертензии (ЛГ), предназначено для предоставления медицинскому сообществу обновленной теоретической и практической информации по тактике ведения пациентов с ЛГ. Поскольку существует множество медицинских специальностей, занимающихся этой темой и необходимы различные уровни понимания различными врачами, данные практические рекомендации должны рассматриваться как компромисс между разнородными требованиями. Новые характеристики этого документа Практических руководств следующие:

- Совместная рабочая группа ESC и ERS разработала эти принципы. Кроме того, были включены члены Международного общества трансплантации сердца и легких и Европейской Ассоциации детских кардиологов.

- ЛГ является гемодинамическим и патофизиологическим состоянием (Таблица 3), которое может наблюдаться при нескольких клинических состояниях. Последние были классифицированы на шесть клинических групп с определенными характеристиками [1 - 6] (Таблица 4). Чтобы выделить значимые различия между этими клиническими группами в первой части руководства подробно описана сравнительная характеристика патологии, патофизиологии, генетики, эпидемиологии и факторов риска. Более детальные

сведения, связанные с клинической картиной, диагностическими признаками и лечением для каждой отдельной группы описаны во второй части.

Таблица 3 Гемодинамические определения легочной гипертензии^a		
Определение	Характеристики	Клинические группы^b
Легочная гипертензия (ЛГ)	Среднее ЛАД ≥ 25 мм рт.ст.	Все
Прекапиллярная ЛГ	Среднее ЛАД ≥ 25 мм рт.ст. ДЗЛА ≤ 15 мм рт.ст. СВ нормальный или уменьшен ^c	1. Легочная артериальная гипертензия 3. ЛГ, развившаяся вследствие заболеваний легких 4. Хроническая тромбоэмболическая ЛГ 5. ЛГ с неясными и/или мультифакториальными механизмами
Пост – капиллярная ЛГ	Среднее ЛАД ≥ 25 мм рт.ст. ДЗЛА > 15 мм рт.ст. СВ нормальный или уменьшен ^c	2. ЛГ, связанная с заболеваниями левых отделов сердца
Пассивная	ГТД ≤ 12 мм рт.ст.	
Реактивная (несоразмерная)	ГТД > 12 мм рт.ст.	
<p>^a Все значения измерены в покое. ^b Согласно Таблице 4. ^c Повышенный СВ может быть в случаях гиперкинетических состояний, таких как системно - легочные шунты (только в малом круге кровообращения), анемия, тиреотоксикоз и т.д. СВ - сердечный выброс ; ЛАД - легочное артериальное давление, ЛГ - легочная гипертензия; ДЗЛА – давление заклинивания в легочной артерии; ГТД - градиент транспульмонарного давления (среднее ЛАД – среднее ДЗЛА).</p>		

- Поскольку у пациентов с подозрением на ЛГ первостепенное значение имеет диагностическая тактика, в разделе, посвященном легочной артериальной гипертензии (ЛАГ, группа 1) представлен новый диагностический алгоритм. В этом случае диагностика требует исключения всех других групп ЛГ.

- В связи с наличием специфического лечения ЛАГ (Таблицы 4 и 5) представляет собой более подробно описанное состояние. На основе публикаций последних рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) в различных географических районах предоставлены текущий статус одобрения и новый алгоритм лечения с обновленными уровнями доказательности и степенями убедительности рекомендаций. Также

включены конкретные способы оценки тяжести состояния пациентов, цели лечения и тактика дальнейшего ведения. Выделены специфические особенности различных типов ЛАГ, включая педиатрическую ЛАГ.

• Другие четыре основные клинические группы ЛГ, т.е. эндофлебит легочной вены (ЭЛВ, группа 1'), ЛГ вследствие заболеваний левых отделов сердца (группа 2), ЛГ в связи с заболеваниями легких (группа 3), а также хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЛГ, группа 4) были рассмотрены в индивидуальном порядке, а неоднородные и редкие формы заболевания, включенные в группу 5 (Таблица 4) в данном руководстве не описаны.

Таблица 4 Обновленная клиническая классификация легочной гипертензии (Dana Point, 2008¹)
1. Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) 1.1 Идиопатическая 1.2 Наследственная 1.2.1 РКМБ 2 1.2.2 АПК 1, эндоглин (без или с наследственной геморрагической телеангиэктазией) 1.2.3 Неизвестная 1.3 Индуцированная препаратами или токсинами 1.4 Ассоциированная с (АЛАГ) 1.4.1 Заболеваниями соединительной ткани 1.4.2 ВИЧ – инфекцией 1.4.3 Портальной гипертензией 1.4.4 Врожденными пороками сердца 1.4.5 Шистосомозом 1.4.6 Хронической гемолитической анемией 1.4.7 Стойкой легочной гипертензией новорожденных
1' Эндофлебит легочных вен и/или легочный капиллярный гемангиоматоз
2 Легочная гипертензия вследствие заболеваний левых отделов сердца 2.1 Систолическая дисфункция 2.2 Диастолическая дисфункция 2.3 Клапанная болезнь
3 Легочная гипертензия, обусловленная заболеваниями легких и/или гипоксией 3.1 Хронические обструктивные болезни легких 3.2 Интерстициальные заболевания легких 3.3 Другие легочные заболевания со смешанными рестриктивными и обструктивными типами 3.4 Нарушение дыхания во сне 3.5 Нарушения альвеолярной гиповентиляции 3.6 Хроническое облучение высокими дозами 3.7 Пороки развития
4 Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия
5 ЛГ с неизвестными и/или мультифакториальными механизмами 5.1 Гематологические нарушения: миелопролиферативные нарушения, спленэктомия 5.2 Системные заболевания: саркоидоз, легочный гранулематоз из клеток Лангерганса, лимфангиолейомиоматоз, нейрофибромиоз, васкулит 5.3 Метаболические расстройства: гликогеноз, болезнь Гоше, заболевания

щитовидной железы

5.4 Другие: туморальные обструкции, фиброзирующий медиастинит, хроническая почечная недостаточность на диализе

АПК-1 – ген активин-рецептороподобной киназы-1 типа; АЛАГ – ассоциированная легочная артериальная гипертензия; КМППР 2 – костный морфогенетический протеиновый рецептор – 2 типа; ВИЧ - вирус иммунодефицита человека; ЛАГ – легочная артериальная гипертензия.

2. Определение

ЛГ определяется как повышение среднего легочного артериального давления (Ср. ЛАГ) > 25 мм рт.ст. в покое по результатам катетеризации правых отделов сердца (КПС) (Таблицы 3 и 5) [7,8]. Эта величина используется для отбора пациентов во всех РКИ и реестрах ЛАГ. Последний пересмотр имеющихся данных показал, что нормальное среднее ЛАД в покое 14 ± 3 мм рт. ст. с верхним нормальным пределом ≈ 20 мм рт. ст. [9, 10]. Значение среднего ЛАД между 21 и 24 мм рт.ст. остается неясным. Пациенты с ЛАД в этих пределах нуждаются в дальнейшем обследовании в эпидемиологических исследованиях.

Таблица 5 Важные определения

- Легочная гипертензия (ЛГ) – это гемодинамическое и патофизиологическое состояние, определяемое как увеличение среднего легочного артериального давления (ЛАД) > 25 мм рт.ст. в покое, полученное при катетеризации правых отделов сердца (Таблица 3). ЛГ можно обнаружить при нескольких клинических состояниях (Таблица 4).
- Определение ЛГ при нагрузке как среднее ЛАД > 30 мм рт.ст., полученное при катетеризации правых отделов сердца, не подтверждается опубликованными данными.
- Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ, группа 1) является клиническим состоянием, которое характеризуется наличием пред-капиллярной ЛГ (Таблица 3) при отсутствии других причин пред-капиллярной ЛГ, таких как ЛГ, вследствие заболеваний легких, хронических тромбоэмболических ЛГ или других редких заболеваний (Таблица 4). ЛАГ включает в себя различные формы, которые разделяют такую же клиническую картину и практически идентичные патологические изменения в легочной микроциркуляции (Таблица 4).

Определение ЛГ при нагрузке > 30 мм рт.ст. при КПС не подтверждается опубликованными данными, а показатели ЛАД у здоровых людей могут достигать значительно более высоких значений [9, 11]. Таким образом, в настоящее время определение ЛГ при нагрузке по данным КПС не может быть предоставлено.

По данным различных сочетаний значений давления заклинивания в легочной артерии (СДЗЛА), легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) и сердечного выброса (СВ) различные гемодинамические определения ЛГ показаны в Таблице 3. Прекапиллярная ЛГ включает клинические группы 1, 3, 4 и 5, в то время как посткапиллярная ЛГ включает клиническую группу 2 (Таблица 4) [12]. Особенности каждой группы будут обсуждены в

конкретных разделах.

3. Клиническая классификация легочной гипертензии

Клиническая классификация ЛГ претерпела ряд изменений, поскольку первая версия была предложена в 1973 г. на первой международной конференции по первичной легочной гипертензии и одобрена Всемирной организацией здравоохранения [7]. Предыдущая версия практического руководства ESC-ЛАГ представляла принятую в Эвиане-Венеции классификацию, предложенную в ходе второго и третьего совещания ВОЗ по ЛАГ в 1998 и 2003 годах, соответственно [13]. В этих классификациях клинические состояния с ЛГ делятся на пять групп в соответствии с патологическими, патофизиологическими и терапевтическими характеристиками. Несмотря на сопоставимо высокие значения ЛАД и ЛСС в различных клинических группах, основные механизмы, диагностические подходы, прогностические и терапевтические аспекты совершенно разные. В ходе четвертого Всемирного симпозиума по ЛГ, состоявшегося в 2008 году в Dana Point, Калифорния, достижение консенсуса экспертов во всем мире заключалось в поддержании общей философии и разработанной в Эвиане-Венеции классификации, а также с учетом новой информации и для улучшения ясности внесение изменений в некоторые конкретные вопросы.

Новая клиническая классификация (принятая на встрече в Dana Point) показана в *Таблице 4* [1]. С целью избежания возможной путаницы в терминах ЛГ и ЛАГ, конкретные определения включены в *Таблицу 5*. Изменения клинической классификации по сравнению с предыдущей версией заключаются в следующем:

- группа 1, ЛАГ (*Таблица 4, б и 7*): термин семейной ЛАГ был заменен на наследственную ЛАГ, поскольку определенные мутации гена были выявлены в спорадических случаях без семейного анамнеза. Наследственные формы ЛАГ включают клиническую спорадическую идиопатическую ЛАГ (ИЛАГ) с половыми мутациями (в основном костный морфогенетический протеиновый рецептор гена 2, а также гена активин рецепторподобных киназ типа-1 или гена эндоглина) и клинические семейные случаи без или с определенными половыми мутациями [14, 15]. Эта новая категория наследственной ЛАГ не требует генетического тестирования у пациентов с ИЛАГ или при случаях семейной ЛАГ, потому что это не приведет к изменению клинического ведения. Классификация врожденных пороков сердца (ВПС), вызывающих ЛАГ обновлена и теперь включает клинические (*Таблица 6*) и анатомо-патофизиологические версии (*Таблица 7*) в целях более четкого определения каждого конкретного пациента [16]. Ассоциированные ЛАГ (АЛАГ, *Таблица 4*) включают состояния, которые могут иметь сходные клинические представления, которые наблюдались при ИЛАГ с идентичными гистологическими результатами, в том числе развитие плексиформных поражений [13]. В специализированных центрах на долю АЛАГ приходится примерно половина всех пациентов с ЛАГ [3].

Шистосомоз был включен в число форм АЛАГ поскольку последние публикации показали, что пациенты с шистосомозом и ЛАГ могут иметь определенные специфические клинические и патологические характеристики [17]. Механизм ЛАГ у больных с шистосомозом, вероятно, многофакториальный и включает портальную гипертензию, частые осложнения этого заболевания, местное сосудистое воспаление, вызванное яйцами шистосом. Хроническая гемолитическая анемия, такая как серповидно-клеточная анемия [18], талассемия, наследственный сфероцитоз, стоматоцитоз и микроангиопатическая гемолитическая анемия могут привести к ЛАГ и включены в формы АЛАГ. Механизм ЛАГ при хроническом гемолизе связан с высоким уровнем потребления окиси азота (NO), ведущим к состоянию сопротивления к биологической активности NO. При хронической гемолитической анемии циклический гуанозин - монофосфат гладких мышц - мощный вазодилататор/антипролиферативный посредник и второй мессенджер NO не действует [19].

Таблица 6 Клиническая классификация врожденных, системно-легочных шунтов, связанных с легочной артериальной гипертензией

А. Синдром Айзенменгера

Синдром Айзенменгера включает все системно – легочные шунты, образовавшиеся в результате больших дефектов, способствующих значительному повышению ЛСС и приводящих к обратным (легочно-системным) или двунаправленным шунтам. Присутствуют цианоз, эритроцитоз и вовлечение нескольких органов.

В. Легочная артериальная гипертензия, связанная с системно-легочными шунтами

У этих больных с умеренными и большими дефектами ЛСС увеличивается от легкой до умеренной степени; в основном сохраняются системно-легочные шунты и в покое цианоз отсутствует.

С. Легочная артериальная гипертензия с небольшими дефектами ^a

В случае с небольшими дефектами (обычно дефекты межжелудочковой перегородки < 1 см и дефекты межпредсердной перегородки < 2 см эффективного диаметра, определенного по эхокардиографии) клиническая картина очень похожа на идиопатическую ЛАГ.

Д. Легочная артериальная гипертензия после корректирующей кардиологической операции

В этих случаях врожденные пороки сердца скорректированы, но ЛАГ либо еще присутствует сразу после операции, либо повторяется через несколько месяцев или лет после операции при отсутствии значимых послеоперационных остаточных повреждений или врожденных дефектов, которые возникают как осложнение на предыдущую операцию.

^a Размер применяется к взрослым пациентам.

ЛАГ – легочная артериальная гипертензия; ЛСС – легочное сосудистое сопротивление.

- Группу 1' ЭЛВ и легочных капиллярных гемангиоматозных нарушений, по-прежнему, трудно классифицировать, поскольку они разделяют с ИЛАГ некоторые характеристики, но и демонстрируют ряд отличий. С учетом имеющихся данных решено, что эти состояния должны быть отдельными категориями, но не полностью отделены от ЛАГ и определены в качестве клинической группы 1'.

- Группа 2, ЛГ, ассоциированная с патологией левых отделов сердца, и группа 3, ЛГ вследствие заболеваний легких и гипоксии также существенно не изменилась.

- Группа 4, ХТЛГ: поскольку четких критериев для разделения проксимальных обструктивных поражений при ХТЛГ от дистальных не существует, было решено сохранить только одну категорию ХТЛГ без попытки провести различие между проксимальной и дистальной формами.

Таблица 7 Анатомо-патологическая классификация врожденных системно-легочных шунтов, связанных с легочной артериальной гипертензией (модифицировано в Венеции, 2003)

<p>1 Тип</p> <p>1.1 Простые пред-трикуспидальные шунты</p> <p>1.1.1 Дефект межпредсердной перегородки (ДМПП)</p> <p>1.1.1.1 Вторичное устье</p> <p>1.1.1.2 Венозный синус</p> <p>1.1.1.3 Первичное устье</p> <p>1.1.2 Полное или частичное необструктивное нарушение венозного легочного возврата</p> <p>1.2. Простые пост-трикуспидальные шунты</p> <p>1.2.1 Дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП)</p> <p>1.2.2 Открытый аортальный проток</p> <p>1.3 Комбинированные шунты</p> <p>Описание комбинации и определение преобладающего дефекта</p> <p>1.4 Комплексные врожденные пороки сердца</p> <p>1.4.1 Полный дефект атриовентрикулярной перегородки</p> <p>1.4.2 Артериальный ствол</p> <p>1.4.3 Физиология единого желудочка с необструктивным легочным потоком крови</p> <p>1.4.4 Транспозиция магистральных артерий с ДМЖП (без легочного стеноза) и/или открытым артериальным протоком</p> <p>1.4.5 Другие</p>
<p>2 Размер (если присутствует более чем один врожденный порок сердца, то необходимо указать размер каждого дефекта)</p> <p>2.1 Гемодинамические (указать Qp/QS)^a</p> <p>2.1.1 Рестриктивные (градиент давления через дефект)</p> <p>2.1.2 Нерестриктивные</p> <p>2.2 Анатомические^b</p> <p>2.2.1 От легких до умеренных (ДМПП ≤ 2,0 см и ДМЖП ≤ 1,0 см)</p> <p>2.2.2 Большие (ДМПП > 2,0 см и ДМЖП > 1,0 см)</p>

<p>3 Направление шунта</p> <p>3.1 Преимущественно системно-легочный</p> <p>3.2 Преимущественно легочно – системный</p> <p>3.3 Двунправленный</p>
<p>4 Ассоциированные кардиологические и экстракардиологические нарушения</p>
<p>5 Статус восстановления</p> <p>5.1 Неоперабельный</p> <p>5.2 Паллиативный [указать тип операции(й), возраст при проведении операции]</p> <p>5.3 Восстановительный [указать тип операции(й), возраст при проведении операции]</p>
<p>^a Соотношение легочного (Q_p) к системному (Q_s) кровотоку.</p> <p>^b Размер применяется к взрослым пациентам.</p> <p>ДМПП - дефект межпредсердной перегородки; ДМЖП - дефект межжелудочковой перегородки.</p>

• Группа 5, ЛГ с неясными и/или мультифакториальными механизмами: эта группа включает набор гетерогенных заболеваний с неопределенными патогенетическими механизмами, ведущими к ЛГ, включая гематологические, системные, метаболические и другие редкие заболевания.

4. Патология легочной гипертензии

Различные патологические [20, 21] признаки характеризуют различные клинические группы ЛГ.

• группа 1, ЛАГ: патологические поражения особенно влияют на дистальные легочные артерии (< 500 мкм в диаметре). Они характеризуются медиальной гипертрофией, интимальными пролиферативными и фиброзными изменениями (концентрические, эксцентрические), адвентициальным утолщением с умеренными периваскулярными воспалительными инфильтратами, сложными (сетчатые, расширенные повреждения) и тромботическими поражениями. Легочные вены классически не затронуты.

• Группа 1': главным образом состоит из ЭЛВ, который включает в себя перегородочные вены и предперегородочные венулы (всегда вовлекаются) с окклюзированными фиброзными поражениями, венозной мускуляризацией, частой капиллярной пролиферацией (неоднородность), отеком легких, оккультными альвеолярными кровоизлияниями, лимфатической дилатацией и расширением лимфатических узлов (сосудистые трансформации синуса) и воспалительными инфильтратами. Дистальные легочные артерии страдают от медиальной гипертрофии, фиброза интимы, а также редких сложных поражений.

• группа 2, ЛГ, ассоциированная с заболеваниями левых отделов сердца: патологические изменения в этой группе характеризуются расширенными и утолщенными легочными венами, дилатацией легочных

капилляров, интерстициальным отеком, альвеолярным кровоизлиянием, расширением лимфатических сосудов и лимфатических узлов. Дистальные легочные артерии могут быть затронуты гипертрофией меди и фиброзом интимы.

- Группа 3, ЛГ в связи с заболеваниями легких и/или гипоксией: патологические изменения в этих случаях включают медиальную гипертрофию и интимальную обструктивную пролиферацию дистальных легочных артерий. Также может быть переменная степень деструкции сосудистого русла в эмфизематозных или фиброзных участках.

- Группа 4, ХТЛАГ: патологические поражения характеризуются организованными тромбами, плотно прикрепленными к легочному артериальному медиальному слою в эластичных легочных артериях, вместо нормальной интимы. Они могут полностью закрыть просвет или образовать различные степени стеноза, сети и тяжи [22]. Интересно, что в не-окклюзированных областях могут развиваться неотличимые от ЛАГ легочные артериопатии (в том числе плексиформные поражения) [23]. Коллатеральные сосуды из системного кровотока (бронхиальных, костальных, диафрагмальных и коронарных артерий) могут вырасти до реперфузии, по крайней мере, частично в области дистальнее полных препятствий.

- Группа 5, ЛГ с неясными и/или мультифакториальными механизмами: эта группа включает гетерогенные состояния с различными патологическими признаками, при которых этиология неясна или многофакторна.

5. Патобиология легочной гипертензии

Различные патобиологические признаки [24 - 26] характеризуют различные клинические группы ЛГ.

- Группа 1, ЛАГ: точные процессы, которые инициируют патологические изменения, наблюдаемые при ЛАГ до сих пор неизвестны даже если общепризнано, что ЛАГ имеет мультифакториальную патобиологию, которая включает различные биохимические пути и типы клеток. Увеличение ЛСС связано с различными механизмами, в том числе вазоконстрикцией, пролиферативной и обструктивной реконструкцией легочной стенки, воспалением и тромбозом. Чрезмерная вазоконстрикция связана с нарушением функции или экспрессией калиевых каналов в гладкомышечных клетках и эндотелиальной дисфункцией. Эндотелиальная дисфункция приводит к хронически нарушенному производству сосудорасширяющих и антипролиферативных веществ, таких как NO и простагландин, наряду с гиперэкспрессией сосудосуживающих и пролиферативных веществ таких как тромбоксан A₂ и эндотелин-1. Снижение в плазме крови других сосудорасширяющих и антипролиферативных веществ, таких как вазоактивный интестинальный пептид также было продемонстрировано у пациентов с ЛАГ. Многие из этих нарушений повышают тонус сосудов и способствуют сосудистому

ремоделированию посредством пролиферативных изменений, которые состоят из нескольких типов клеток, в том числе эндотелиальных и гладкомышечных, а также фибробластов. Кроме того, в адвентиции отмечается повышенная выработка внеклеточного матрикса, включая коллаген, эластин, фибронектин и тенасцин. Воспалительные клетки и тромбоциты (через серотониновый путь), также могут играть важную роль в ЛАГ. Протромботические изменения продемонстрированы у больных с ЛАГ, при этом тромбы присутствуют в обоих видах артерий, как малых дистальных легочных артериях, так и проксимальных эластичных легочных артериях.

- Группа 2, ЛГ вследствие заболеваний левых отделов сердца: механизмы, ответственные за повышение ЛАД многочисленны и включают пассивную обратную передачу повышенного давления (посткапиллярная пассивная ЛГ, *Таблица 3*). В этих случаях транслегочный градиент давления (ТЛГД = среднее ЛАД минус среднее ДЗЛА) и ЛСС находится в пределах нормального диапазона. В других обстоятельствах отмечается повышение ЛАД больше, чем ДЗЛА (повышенный ТЛГД), а также наблюдается увеличение ЛСС (посткапиллярная реактивная или «непропорциональная» ЛГ, *Таблица 3*). Повышение ЛСС обусловлено увеличением вазомоторного тонуса легочной артерии и/или фиксированным структурным ремоделированием резистентных сосудов легочной артерии [27]: прежний компонент реактивной ЛГ при остром фармакологическом тесте обратим, в то время как ЛГ, характеризующаяся медиальной гипертрофией и интимальной пролиферацией легочных артериол, не реагирует на острые тесты [12]. Какие факторы приводят к реактивной (непропорциональной) ЛГ и почему у некоторых пациентов развивается острый обратимый сосудосуживающий или фиксированный обструктивный компонент или оба одновременно, не до конца известно. Патофизиологические механизмы могут включать сосудосуживающие рефлексy, вытекающие из стрейч рецепторов, локализованных в левом предсердии и легочных венах, эндотелиальной дисфункции легочных артерий, которая может способствовать сужению сосудов и пролиферации клеток стенки сосуда.

- Группа 3, ЛГ в связи с заболеваниями легких и/или гипоксией: патобиологические и патофизиологические механизмы, участвующие в этом состоянии, многообразны и включают гипоксическую вазоконстрикцию, механическое напряжение чрезмерно расширенных (перерастянутых) легких, потерю капилляров, воспаление, а также токсическое воздействие сигаретного дыма. Существуют также данные, подтверждающие эндотелий-зависимый сосудосуживающий – сосудорасширяющий дисбаланс.

- Группа 4, ХТЛГ: неразрешившиеся острые эмболические массы, которые позже фиброзируются и приводят к механической обструкции легочных артерий являются наиболее важным патобиологическим процессом при ХТЛГ. Тромбоэмболии легочной артерии или тромбоз *in situ* могут инициироваться или усугубляться нарушениями в каскаде свертывания

крови, эндотелиальных клеток или тромбоцитов, все из которых участвуют в процессе свертывания [28]. У некоторых пациентов патология тромбоцитов и биохимические особенности прокоагулянтной среды в поддержке легочного сосудистого кровотока обладают потенциальной ролью местных тромбозов в инициации болезни. В большинстве случаев остается неясным тромбоз и дисфункция тромбоцитов являются причиной или следствием заболевания. Воспалительные инфильтраты, как правило, обнаруживаются в образцах легочной эндартерэктомии (ЛЭЭ). Исследования тромбофилии показали, что люпус – антикоагулянты могут быть найдены у $\approx 10\%$ таких пациентов, а 20% являются носителями антифосфолипидных антител, волчаночного антикоагулянта или обоих субстратов. Последнее исследование показало, что плазменный уровень фактора VIII, белка, связанного как с первичной, так и повторной венозной тромбоэмболией, повышен у 39% пациентов с ХТЛГ. Нарушения фибринолиза не были выявлены. Обструктивные поражения, наблюдаемые в дистальных легочных артериях в необструктивных зонах (практически идентичные тем, которые отмечались при ЛАГ) могут быть связаны с различными факторами, такими как напряжение сдвига, давление, воспаление, высвобождение цитокинов и васкулотрофических медиаторов.

- Группа 5, ЛГ с неясными и/или мультифакториальными механизмами: патобиология в этой группе неизвестна или мультифакториальна.

6. Генетика, эпидемиология и факторы риска легочной гипертензии

Сравнительных эпидемиологических данных о распространенности различных групп ЛГ не существует. В ходе обследования, проведенного в эхокардиографической лаборатории [29], распространенность ЛГ (определяется как ЛА систолическое давление > 40 мм рт. ст.) среди 4579 пациентов составила 10,5%. Среди 483 случаев ЛГ 78,7% имели заболевания левых отделов сердца (группа 2), 9,7% - заболевания легких и гипоксию (группа 3), 4,2% - ЛАГ (группа 1), 0,6% - ХТЛГ (группа 4), а у 6,8% больных не было возможности для установления диагноза.

- группа 1, ЛАГ: последние реестры описали эпидемиологию ЛАГ [3, 4]. Самая низкая частота распространенности ЛАГ и ИЛАГ составляет 15 и 5,9 случаев/млн. взрослого населения, соответственно.

Низкая оценка заболеваемости ЛАГ составляет 2,4 случая/млн. взрослого населения в год. Последние данные из Шотландии и других стран подтвердили, что распространенность ЛАГ в Европе находится в диапазоне 15-50 субъектов на миллион населения [4]. Во французском реестре 39,2% пациентов имеют ИЛАГ, а 3,9% - семейный анамнез ЛАГ. В подгруппе АЛАГ, 15,3% имеют заболевания соединительной ткани (ЗСТ; в основном системный склероз), 11,3% - ВПС, 10,4% - портальную гипертензию, 9,5% - ЛАГ, связанную с анорексией, а 6,2% из них - вирус иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекцию) [3].

- ЛАГ могут развиваться в различных ситуациях в зависимости от ассоциированных клинических состояний [1]. ИЛАГ соответствуют

спорадическим заболеваниям, без какого - либо семейного анамнеза ЛАГ или известного триггерного фактора. Когда ЛАГ происходит в семейном контексте, половые мутации костного морфогенетического протеинового рецептора гена 2, по меньшей мере, обнаруживаются в 70% случаев [14, 15]. Мутации этого гена также могут быть обнаружены в 11-40% явно спорадических случаев, таким образом, представляя собой основной генетический предрасполагающий фактор для ЛАГ [30]. Костный морфогенетический протеиновый рецептор гена 2 кодирует рецепторы 2-типа для костных морфогенетических белков, которые принадлежат к надсемейству трансформирующего фактора роста - β . Среди ряда биологических функций, эти полипептиды участвуют в борьбе с сосудистой клеточной пролиферацией. Мутации других рецепторов этих веществ, таких как активин рецептор-подобных киназ 1 и эндоглина были выявлены у большинства пациентов с ЛАГ с личным или семейным анамнезом наследственных геморрагических телеангиэктазий (синдром Ослера-Вебера-Ренду) [31]. Выявлен ряд факторов риска для развития ЛАГ, определенных как любой фактор или состояние, которое предположительно играет предрасполагающую или посредническую роль в развитии заболевания. Факторы риска классифицированы на определенные, вероятные, возможные или маловероятные в зависимости от силы их взаимосвязи с ЛГ и их вероятной причинной ролью [1]. Определенная взаимосвязь признается в случае эпидемии, такой как произошедшая со снижением аппетита в 1960-х годах или, если большие, многоцентровые эпидемиологические исследования демонстрируют связь между клиническим состоянием или препаратом и ЛАГ. Вероятная взаимосвязь признается, если одноцентровое исследование, проведенное по методу случай-контроль или многочисленные серийные случаи продемонстрировали взаимосвязь. Возможная взаимосвязь может подозреваться, например, у препаратов с аналогичным механизмом действия, которые рассматриваются в определенной или вероятной категории, но которые еще не были исследованы, например, лекарства для лечения расстройств дефицита внимания. Наконец, маловероятная взаимосвязь определяется при наличии одного подозреваемого фактора, изученного в эпидемиологических исследованиях и, связь которого с ЛАГ не была установлена. Определенные клинические взаимосвязи из числа состояний АЛАГ перечислены в *Таблице 4*, а степень риска различных препаратов и токсинов приведена в *Таблице 8*.

- Группа 2, ЛГ, обусловленная заболеваниями левых отделов сердца: даже если конституционные факторы могут играть определенную роль в развитии ЛГ в этой группе, специфических генетических связей не было выявлено [12]. Распространенность ЛГ у больных с хронической сердечной недостаточностью увеличивается с прогрессированием функционального класса нарушений. До 60% больных с тяжелой систолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) и до 70% пациентов с изолированной диастолической дисфункцией могут иметь ЛГ [32]. При левосторонней

клапанной болезни, распространенность ЛГ возрастает с увеличением тяжести дефекта и симптомов. ЛГ можно обнаружить практически у всех пациентов с симптомным острым заболеванием митрального клапана и до 65% из них с симптомным аортальным стенозом [10, 12, 33].

Таблица 8 Обновленный уровень риска препаратов и токсинов, способных вызвать ЛАГ	
Определенный <ul style="list-style-type: none"> • Аминорекс • Фенфлурамин • Дексфенфлурамин • Токсическое рапсовое масло • Бенфлуорекс 	Возможный <ul style="list-style-type: none"> • Кокаин • Фенилпропаноламин • Зверобой • Химиотерапевтические препараты • Селективный ингибитор обратного захвата серотонина • Перголид
Вероятный <ul style="list-style-type: none"> • Амфетамины • Л – триптофан • Метамфетамины 	Маловероятный <ul style="list-style-type: none"> • Перральные контрацептивы • Эстрогены • Курение
ЛАГ – легочная артериальная гипертензия	

- Группа 3, ЛГ, обусловленная заболеваниями легких и/или гипоксемией: одно исследование показало, что полиморфизм гена серотонина появляется для задержки тяжести ЛГ у гипоксемичных больных с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) [34]. На основании опубликованных серий работ, заболеваемость значимой ЛГ у больных ХОБЛ, по крайней мере, с одной предыдущей госпитализацией в связи с обострением дыхательной недостаточности составляет 20%. При выраженной ХОБЛ ЛГ широко распространена (> 50%) [35, 36], хотя в целом она всего лишь легкой степени. При интерстициальных заболеваниях легких, распространенность ЛГ составляет от 32 до 39% [37]. Сочетание фиброза легких с эмфиземой связано с более высокой частотой ЛГ [38].

- Группа 4, ХТЛГ: специфических генетических мутаций, связанных с развитием ХТЛГ не существует. Даже если последние работы показывают, что распространенность ХТЛГ достигает 3,8% у перенесших острую легочную эмболию [39], большинство экспертов считает, что истинная распространенность ХТЛГ после острой легочной эмболии составляет 0,5-2%. ХТЛГ могут быть обнаружены у пациентов без предыдущих клинических эпизодов острой легочной артерии или тромбоза глубоких вен (до 50% в разных сериях) [40].

- Группа 5, ЛГ с неясными и/или мультифакториальными механизмами: из-за неоднородности этой группы настоящие рекомендации не содержат соответствующего описания генетики, эпидемиологии и факторов риска этой группы ЛГ.

7. Легочная артериальная гипертензия (группа 1)

ЛАГ (для определения см. *Таблицу 5*) представляет собой тип ЛГ, при которой за последнее десятилетие достигнуты наиболее важные достижения в понимании и лечении. Кроме того, она является группой, при которой ЛГ является "ядром" клинических проблем и может лечиться определенными препаратами.

ЛАГ практически представляет собой гетерогенные состояния (*Таблица 4*), которые делят сопоставимые клинические и гемодинамические проявления и практически идентичные патологические изменения легочной микроциркуляции.

Даже если многие патобиологические механизмы установлены в клетках и тканях больных ЛАГ, точное взаимодействие между ними в инициации и прогрессировании патологических процессов до конца не выяснены. Последовательное увеличение ЛСС приводит к перегрузке правого желудочка (ПЖ), гипертрофии и дилатации, и в конечном итоге к недостаточности ПЖ и смерти. Важность прогрессирования недостаточности ПЖ как исход у пациентов с ИЛАГ подтверждается прогностическим значением давления правого предсердия, сердечного индекса (СИ), ЛАД [8] и тремя основными параметрами насосной функции ПЖ. Неадекватная адаптация миокардиальной сократимости, как предполагается, является одним из главных событий в прогрессировании сердечной недостаточности при хронически перегруженном ПЖ. Изменения в адренергических путях миоцитов ПЖ, приводящие к уменьшению сократимости были показаны у пациентов с ИЛАГ [41]. Несоответствие постнагрузки остается ведущей детерминантой сердечной недостаточности у больных с ЛАГ и ХТЛГ, потому что ее удаление, которое следует за успешной ЛЭЭ или трансплантацией легких [42], почти всегда приводит к стойкому восстановлению функции ПЖ. Гемодинамические изменения и прогноз у пациентов с ЛАГ связаны с комплексом патофизиологических взаимодействий между темпами прогрессирования (или регресса) обструктивных изменений в легочной микроциркуляции и ответа перегруженного ПЖ, которые также могут быть обусловлены генетическими детерминантами [43].

7.1 Диагностика

Оценка процесса у пациента с подозрением на ЛГ требует проведения ряда исследований, предназначенных для подтверждения диагноза, уточнения клинической группы ЛГ и конкретной этиологии в рамках группы ЛАГ, оценки функциональных и гемодинамических нарушений. После описания каждого обследования показан комплексный диагностический алгоритм (*Рисунок 1*). Поскольку ЛАГ и, особенно ИЛАГ, является диагнозом исключения, этот алгоритм может быть полезен в качестве отправной точки при любом случае вероятной ЛГ.

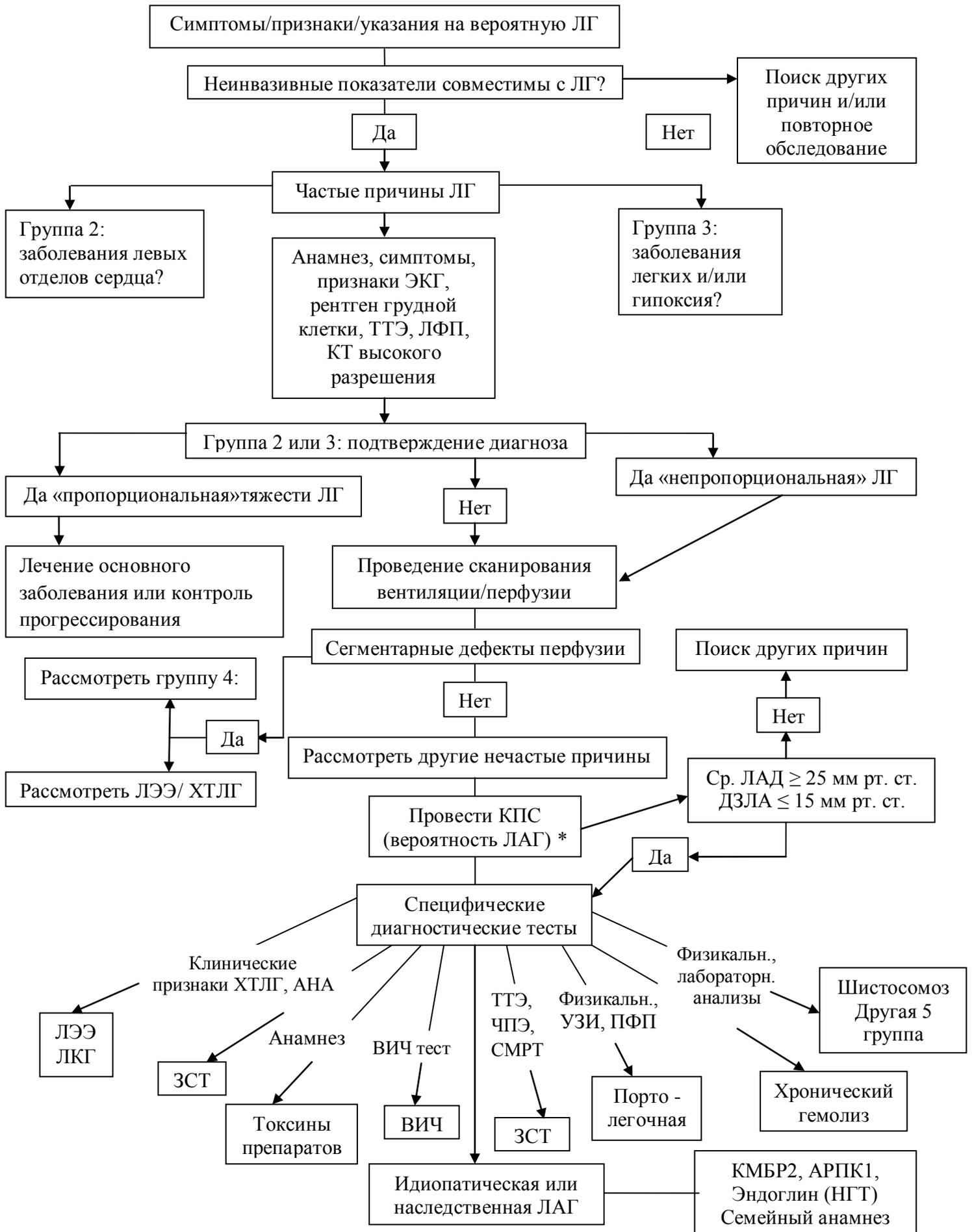


Рисунок 1 Диагностический алгоритм

АРПК - 1 - активин-рецептор-подобные киназы; АНА – антинуклеарные антитела; КМБР 2 – костный морфогенетический рецептор белка 2; ВПС - врожденные пороки сердца; СМРТ – сердечный магнитный резонанс; ЗСТ - заболевания соединительной ткани; Группа - клиническая группа (*Таблица 4*); НГТ – наследственные геморрагические телеангиэктазии; ВИЧ - вирус иммунодефицита человека; КТВР – компьютерная томография высокого разрешения; ПФП – печеночные функциональные пробы; ср. ЛАД – среднее легочное артериальное давление; ЛАГ – легочная артериальная гипертензия; ЛКГ – легочный капиллярный гемангиоматоз; ЛФП - легочные функциональные пробы, ЛГ - легочная гипертензия; ЭЛВ – эндофлебит легочных вен; ДЗЛА – давление заклинивания в легочной артерии; КПС – катетеризация правых отделов сердца; ЧПЭ – чреспищеводная эхокардиография; ТТЭ – трансторакальная эхокардиография; УЗИ – ультразвуковое исследование.

* См. также *Таблицу 12*.

7.1.1 Клинические проявления

Симптомы ЛАГ неспецифичны и включают одышку, усталость, слабость, стенокардию, обмороки и вздутие живота [44]. В покое симптомы развиваются лишь в самых тяжелых состояниях. Физикальные проявления ЛАГ включают левый парастернальный сердечный толчок, акцентированный легочный компонент второго тона сердца, пансистолический шум трикуспидальной регургитации, диастолический шум легочной недостаточности и третий тон ПЖ. Набухание яремных вен, гепатомегалия, периферические отеки, асцит и холодные конечности характеризуют пациентов более тяжелого состояния [45]. Легочные звуки, как правило, нормальные. Обследование также может содержать данные о причине ЛГ. Телеангиэктазии, изъязвления пальцев и склеродактилия наблюдаются при склеродермии, в то время как инспираторные хрипы могут указывать на интерстициальную болезнь легких. Должны быть рассмотрены стигматы заболеваний печени, такие как паукообразные невусы, атрофия яичек и ладонная эритема. Если симптом барабанных палочек встречается при ИЛАГ, то следует искать альтернативный диагноз, такой как ВПС или ЭЛВ.

7.1.2 Электрокардиография

ЭКГ может предоставить наводящие или подтверждающие доказательства ЛГ, демонстрируя гипертрофию и растяжение ПЖ и дилатацию правого предсердия. Гипертрофия ПЖ на ЭКГ присутствует в 87%, а отклонение оси вправо - у 79% пациентов с ИЛАГ [44]. Отсутствие этих данных не исключает наличия ЛГ и серьезных гемодинамических нарушений. ЭКГ обладает недостаточной чувствительностью (55%) и специфичностью (70%) для скринингового метода выявления значимой ЛГ. Желудочковые аритмии редки. Суправентрикулярные аритмии могут определяться в тяжелой стадии, например, трепетание предсердий и мерцательная аритмия, которая почти всегда приводит к дальнейшему клиническому ухудшению [46].

7.1.3 Рентгенография грудной клетки

У 90% пациентов с ИЛАГ на момент установления диагноза рентгенография грудной клетки является патологической [44]. Результаты обследования включают расширение центральной легочной артерии, которая контрастирует с «обрезком» (потерей) периферических кровеносных сосудов. В более тяжелых случаях могут наблюдаться расширение правого предсердия и ПЖ. Рентгенография грудной клетки позволяет исключить болезни легких от умеренной до тяжелой степени (группа 3, Таблица 4) или легочные венозные гипертензии (группа 2, Таблица 4), ассоциированные с заболеваниями левых отделов сердца. В целом, степень ЛГ у любого пациента не коррелирует со степенью рентгенологических изменений.

7.1.4 Легочные функциональные тесты и газы артериальной крови

Легочные функциональные тесты и газы артериальной крови позволят определить тип поражения - либо основные дыхательные пути, либо паренхиматозное заболевание легких. Пациенты с ЛАГ, как правило, обладают сниженной способностью к легочной диффузии окиси углерода (как правило, в прогнозируемом диапазоне 40-80%) и от легкой до умеренной степени уменьшения легочных объемов. Также могут быть обнаружены периферические обструкции дыхательных путей. Артериальное напряжение кислорода нормальное или незначительно ниже нормы в покое, а артериальное напряжение двуокиси углерода снижено из-за альвеолярной гипервентиляции.

ХОБЛ как причина гипоксической ЛГ диагностируется на основании признаков необратимой дыхательной обструкции вместе с увеличением остаточных объемов, ограниченными возможностями диффузии окиси углерода и нормальным или повышенным напряжением двуокиси углерода. Уменьшение объема легких вместе с уменьшением потенциала диффузии для окиси углерода может свидетельствовать о диагнозе интерстициальной болезни легких. Тяжесть эмфиземы и интерстициальной болезни легких может быть поставлена с помощью компьютерной томографии (КТ) высокого разрешения. При наличии клинического подозрения скрининг ночной оксиметрии или полисомнографии исключат значимое обструктивное апноэ во сне/гипопноэ.

7.1.5 Эхокардиография

Трансторакальная эхокардиография предоставляет несколько данных, которые коррелируют с гемодинамикой правых отделов сердца, включая ЛАД, и всегда должны проводиться в случае подозрения ЛГ.

Оценка ЛАД основана на максимальной скорости потока трикуспидальной регургитации. Упрощенное уравнение Бернулли описывает отношения скорости потока регургитации на трехстворчатом клапане и максимального градиента давления при регургитации на трехстворчатом клапане = $4 \times$ (скорость регургитации на трехстворчатом клапане) [2]. Это

уравнение позволяет оценить ЛА систолическое давление с учетом давления правого предсердия: ЛА систолическое давление = градиент давления регургитации на трехстворчатом клапане + установленное давление правого предсердия. Давление правого предсердия может быть оценено на основе диаметра и дыхательных изменений нижней полой вены, хотя часто предполагается его фиксированное значение 5 или 10 мм рт.ст. Когда максимальную скорость регургитации на трехстворчатом клапане трудно измерить (незначительная/легкая регургитация на трехстворчатом клапане), использование контрастной эхокардиографии (например, с помощью раствора) значительно увеличивает доплеровский сигнал, позволяющий надлежащим образом измерить максимальную скорость регургитации на трехстворчатом клапане. Кроме того, должны быть рассмотрены потенциальные систолические градиенты между ПЖ и ЛА. Теоретически, расчет среднего ЛАД от ЛА систолического давления возможен (среднее ЛАД = $0,61 \times \text{ЛА систолическое давление} + 2$ мм рт.ст.) [47]. Это могло бы позволить использовать доплеровские измерения, применяя общепринятое определение ЛГ как среднее ЛАД ≥ 25 мм рт. К сожалению, несмотря на сильную корреляцию скорости трехстворчатой регургитации и градиента давления регургитации на трехстворчатом клапане, оценка давления, полученного по доплеровскому методу может быть неточной у некоторых пациентов. У пациентов с тяжелой регургитацией трикуспидального клапана использование упрощенной формы уравнения Бернулли может привести к недооценке ЛА систолического давления. Кроме того, превышение > 10 мм рт.ст. для ЛА систолического давления является общепринятым [47]. Таким образом, при ЛГ пороговые значения ЛА систолического давления с использованием доплеровского метода не могут быть достоверно определены.

Следовательно, оценка ЛАД на основе измерений с помощью доплеровской трансторакальной эхокардиографии не подходит для скрининга легких, бессимптомных ЛГ.

Альтернативный подход к эхокардиографической диагностике ЛГ основан на сравнении скорости регургитации на трехстворчатом клапане со значениями сообщенными в здоровой популяции. В идеале должны быть приняты во внимание влияние возраста, пола и массы тела [48]. Этот метод позволяет избежать кумулятивной ошибки, но не связан напрямую с принятым гемодинамическим определением ЛГ как среднее ЛАД ≥ 25 мм рт.ст.

Снижение надежности некоторых пороговых значений скоростей трехстворчатой регургитации при использовании КПС показано в двух крупных скрининговых исследованиях. Клиническая оценка надежности проспективного скрининга пациентов со склеродермией, основанная на скорости трехстворчатой регургитации > 2.5 м/с у симптомных больных или > 3.0 м/с независимо от симптомов показало, что в 45% случаев эхокардиографический диагноз ЛГ был ложно положительным. У

симптомных (одышка) больных с ВИЧ-инфекцией критерий ЛГ, основанный на скорости трехстворчатой регургитации > 2.5 и 2.8 м/с, оказался ложно положительным в 72% и 29% случаев, соответственно [49].

Другое исследование выявило градиент давления трехстворчатой регургитации > 40 мм рт. ст. (скорость трехстворчатой регургитации > 3.2 м/с) с предполагаемым давлением правого предсердия 10 мм рт. ст. (таким образом, соответствующее систолическое ЛАД > 50 мм рт. ст.) в качестве пороговых значений для постановки диагноза ЛГ [50]. Эти критерии недавно проспективно применены у пациентов с системным склерозом [51]. Допплеровский диагноз был подтвержден у всех 32 пациентов, которым была проведена КПС. Как и в предыдущих испытаниях, число ложно отрицательных случаев не может быть оценено.

Другие эхокардиографические показатели, которые могут вызвать или усилить подозрения на ЛГ, независимо от скорости трехстворчатой регургитации должны быть всегда рассмотрены. Они включают в себя повышение скорости регургитации на легочном клапане и укорочение времени ускорения фракции выброса ПЖ в ЛА. Увеличение размеров правых камер сердца, нарушение формы и функции межжелудочковой перегородки, увеличение толщины стенки ПЖ и расширение ствола ЛА также предполагают ЛГ, но, как правило, возникают позже в течение болезни. Их чувствительность сомнительна.

В *Таблице 9* Рабочая группа предлагает произвольные критерии для обнаружения наличия ЛГ, основанные на максимальной скорости трехстворчатой регургитации и доплер-рассчитанному систолическому ЛА давлению в покое (при условии нормального давления правого предсердия 5 мм рт. ст.) и дополнительных эхокардиографических параметров, предполагающих ЛГ.

Эхокардиография может помочь в выявлении причин вероятной или подтвержденной ЛГ. Двухмерное, доплер и контрастное обследование могут быть использованы для выявления ВПС. Высокий легочный кровоток, обнаруженный в импульсно-волновом доплеровском режиме при отсутствии шунта или значительной дилатации проксимальной ЛА, несмотря на умеренную ЛГ, возможно, потребует чреспищеводной диагностики с контрастным веществом или сердечный магнитный резонанс, позволяющий исключить ДМПП типа синус – венозус или патологический легочный венозный возврат. В случаях подозрения на диастолическую дисфункцию ЛЖ должны быть оценены типичные доплеровские эхокардиографические показатели, даже если их надежность считается низкой, в определенных обстоятельствах может потребоваться КПС (см. раздел 9.1).

Из-за отсутствия проспективных подтверждающих данных, клиническая практическая эффективность нагрузочной доплер-эхокардиографии в выявлении случаев ЛГ только при нагрузке неизвестна [52].

Таблица 9 Произвольные критерии для определения наличия ЛГ на основе пиковой скорости трикуспидальной регургитации и доплер – рассчитанному ЛА систолическому давлению в покое (при условии нормального давления правого предсердия 5 мм рт. ст.) и на основе дополнительных эхокардиографических показателей вероятной ЛГ		
	Класс^a	Уровень^b
Эхокардиографическая диагностика: маловероятная ЛГ Скорость трикуспидальной регургитации $\leq 2,8$ м/с; ЛА систолическое давление ≤ 36 мм рт. ст. без каких-либо дополнительных эхокардиографических параметров, предполагающих ЛГ	I	B
Эхокардиографическая диагностика: возможная ЛГ Скорость трикуспидальной регургитации $\leq 2,8$ м/с, ЛА систолическое давление ≤ 36 мм рт. ст., но с наличием дополнительных эхокардиографических показателей, предполагающих ЛГ	IIa	C
Скорость трикуспидальной регургитации $2,9 - 3,4$ м/с, ЛА систолическое давление $37 - 50$ мм рт. ст. без/с дополнительными эхокардиографическими показателями, предполагающими ЛГ	IIa	C
Эхокардиографическая диагностика: вероятная ЛГ Скорость трикуспидальной регургитации $> 3,4$ м/с; ЛА систолическое давление > 50 мм рт. ст. без/с дополнительными эхокардиографическими параметрами, предполагающими ЛГ	I	B
Нагрузочная доплер - эхокардиография для скрининга ЛГ не рекомендуется	III	C
^a Класс рекомендаций. ^b Уровень достоверности.		

7.1.6 Сканирование вентиляции/перфузии легкого

Сканирование вентиляции/перфузии легкого должно проводиться у больных с ЛГ для поиска потенциально излечимых ХТЛГ. Сканирование вентиляции/перфузии остается методом выбора для скрининга ХТЛГ из-за более высокой чувствительности, чем КТ [53]. Нормальное или низкое сканирование вентиляции/перфузии фактически исключает ХТЛГ с чувствительностью 90-100% и специфичностью 94-100%. Хотя при ЛАГ сканирование вентиляции/перфузии легкого может быть нормальным, оно также может показать небольшое периферическое несоответствие и несегментарные дефекты перфузии. Контрастная КТ может использоваться в качестве дополнительного исследования, но не заменяет сканирование

вентиляции/перфузии или традиционную легочную ангиографию. Это является предостережением того, что дефекты несоответствия перфузии также наблюдаются при ЭЛВ.

7.1.7 Компьютерная томография высокого разрешения, контрастная компьютерная томография и легочная ангиография

КТ высокого разрешения обеспечивает детальное представление о паренхиме легких и способствует диагностике интерстициальных болезней легких и эмфиземы. КТ высокого разрешения может быть очень полезна, когда есть клинически вероятный ЭЛВ. Характерные изменения интерстициального отека с диффузными центральными субплевральными фокусами уплотнения по типу «матового стекла» и утолщенные междольковые перегородки предполагают ЭЛВ [54]; дополнительные результаты обследования могут включать лимфаденопатию и плевральный выпот. Легочный капиллярный ангиоматоз предполагается вследствие диффузного двустороннего утолщения междольковых перегородок и наличия мелких, центродолевых, плохо ограниченных узловых уплотнений.

Контрастная КТ ангиография ЛА является полезной в определении того, имеются ли доказательства наличия операбельной ХТЛГ. Это можно очертить типичными ангиографическими результатами при ХТЛГ, такими как полная обструкция, спайки и перетяжки, а интимальные нарушения также безошибочны и надежны, как и цифровая субтракционная ангиография [55, 56]. С помощью данной методики могут быть идентифицированы коллатерали бронхиальной артерии.

Традиционная легочная ангиография все еще востребована во многих центрах для диагностики ХТЛГ при идентификации пациентов, у которых может быть эффективна ЛЭЭ [22]. Ангиография может быть безопасно выполнена опытными специалистами у больных с тяжелой ЛГ с использованием современных контрастных веществ и селективных инъекций. Ангиография также может быть полезна в оценке возможных васкулитов или легочных артериовенозных пороков развития.

7.1.8 Сердечный магнитный резонанс

Сердечный магнитный резонанс обеспечивает прямую оценку размера ПЖ, морфологию и функцию, а также позволяет провести неинвазивную оценку кровотока, включая ударный объем, сердечный выброс, расширение ЛА и массу ПЖ [57]. Данные сердечного магнитного резонанса могут быть использованы для оценки гемодинамики правых отделов сердца, особенно для последующих целей. Сниженный ударный объем, повышенный конечно – диастолический объем ПЖ и уменьшенный конечно – диастолический объем ЛЖ, измеренные на исходном уровне, связаны с неблагоприятным прогнозом. Среди триады прогностических признаков, увеличенный конечно-диастолический объем ПЖ может быть наиболее подходящим маркером последующей постепенно развивающейся недостаточности ПЖ [58].

7.1.9 Анализ крови и иммунология

Регулярная биохимия, гематология и исследования тиреоидной функции необходимы всем пациентам, также как и ряд других необходимых анализов крови. Серологические анализы являются важными, чтобы обнаружить основные ЗСТ, ВИЧ и гепатиты. До 40% пациентов с ИЛАГ имеют повышенный уровень анти-нуклеарных антител, обычно в низком титре (1:80) [59]. Наиболее важным для исключения среди ЗСТ является системный склероз, поскольку это состояние обладает высокой частотой ЛАГ. Анти-центромерные антитела, как правило, положительны при ограниченной склеродермии и как другие анти-нуклеарные антитела, включают dsDNA, анти-Ro, U3-RNP, B23, Th/Th₀ и U1-RNP. При диффузном варианте склеродермии обычно положительно U3-RNP. У лиц с системной красной волчанкой могут быть найдены антитела к анти-кардиолипину. При ХТЛГ должен быть выполнен скрининг тромбофилии, включающий определение антифосфолипидных антител, волчаночного антикоагулянта и антител к анти-кардиолипину. Тестирование на ВИЧ является обязательным. До 2% у лиц с заболеваниями печени выявляется ЛАГ, поэтому, если отмечены клинические нарушения, то должны быть рассмотрены функция печени и серологические маркеры гепатита. Заболевания щитовидной железы часто обнаруживаются при ЛАГ и должны всегда рассматриваться, особенно, когда происходят резкие изменения в клиническом течении [60].

7.1.10 УЗИ брюшной полости

Цирроз печени и/или портальная гипертензия могут быть надежно исключены с помощью УЗИ брюшной полости. Использование контрастных веществ и добавление цветного доплеровского сканирования могут повысить точность диагностики [61]. Портальная гипертензия может быть подтверждена обнаружением увеличения градиента давления между свободными и окклюдируемыми (заклинивание) печеночными венами при проведении КПС [62].

7.1.11 Катетеризация правых отделов сердца и вазореактивность

Для подтверждения диагноза ЛАГ требуется КПС для оценки тяжести гемодинамических нарушений и проверки вазореактивности легочного кровообращения. Когда КПС выполняются в опытных центрах, процедуры имеют низкую частоту заболеваемости (1,1%) и смертности (0,055%) [63]. В ходе КПС должны быть выявлены следующие параметры: ЛАД (систолическое, диастолическое и среднее), давление правого предсердия, ДЗЛГ, давление ПЖ. СВ должен измеряться трижды преимущественно методом термодилуции или методом Фика, если доступно вычисление поглощения кислорода. Метод Фика является обязательным при наличии системно-легочного шунта. Верхняя полая вена, ЛА и системное артериальное насыщение кислородом крови должно быть также определено. Эти измерения необходимы для расчета ЛСС. Адекватная запись ДЗЛА

необходима для дифференциальной диагностики ЛГ, связанной с заболеваниями левых отделов сердца. В редких случаях, катетеризация левых отделов сердца может быть необходима для прямой оценки конечно - диастолического давления ЛЖ. ДЗЛА > 15 мм рт.ст. исключает диагноз предкапиллярной ЛАГ. Одним из наиболее сложных дифференциальных диагнозов ЛАГ является сердечная недостаточность с нормальной фракцией выброса ЛЖ и диастолической дисфункцией (также см. раздел 9.1) [64]. В этой категории популяции, ДЗЛА в состоянии покоя может быть слегка повышенным или на более высоком конце нормального диапазона. Объемные нагрузочные и гемодинамические тесты могут показать непропорциональное увеличение ДЗЛА, хотя значимость этого показателя еще предстоит выяснить. Коронарная ангиография может потребоваться в случае наличия факторов риска развития коронарной болезни сердца и стенокардии или в случае двойной листинг трансплантации легких или ЛЭЭ у больных с ХТЛГ.

При ЛАГ тестирование вазореактивности должно выполняться во время диагностической КПС для выявления пациентов, у которых может быть эффективна длительная терапия блокаторами кальциевых каналов (БКК) (см. также раздел 7.3.3) [65, 66]. Острый вазодилатирующий тест может быть проведен только с препаратом короткого действия, безопасным и простым в применении без или с ограниченными системными эффектами. В настоящее время наиболее часто используемым препаратом, применяемым в остром тестировании является NO (*Таблица 9*) [66]; на основе предыдущего опыта [65, 67, 68] показано, что внутривенный (в/в) эпопростенол или в/в аденозин также могут быть использованы в качестве альтернативы (но с риском системных сосудорасширяющих эффектов) (*Таблица 10*).

Ингаляционный илопрост и пероральный силденафил могут быть связаны с выраженными сосудорасширяющими эффектами. Их роль в прогнозировании ответа на терапию БКК до сих пор не была продемонстрирована. Из-за риска потенциально опасных для жизни осложнений, использование БКК перорально или в/в как острый тест не приветствуется. Положительный острый ответ определяется как уменьшение среднего ЛАД ≥ 10 мм рт.ст. до достижения абсолютного значения среднего ЛАД ≤ 40 мм рт. ст. с увеличенным или неизменным СВ [66]. Только $\approx 10\%$ пациентов с ИЛАГ будет отвечать этим критериям. Позитивные острые ответчики, скорее всего, покажут устойчивый ответ на длительное лечение высокими дозами БКК [66] и только они являются теми пациентами, которым можно спокойно применить этот вид терапии. Около половины ИЛАГ-остроположительных ответчиков также имеют длительный позитивный ответ на терапию БКК и только в этих случаях продолжение БКК в качестве единственного метода лечения является оправданным. Польза острых тестов вазореактивности и длительное лечение БКК больных с другими типами ЛАГ, такими как наследственные ЛАГ, ЗСТ и ВИЧ-инфицированных пациентов является менее ясной, чем ИЛАГ. Тем не менее,

эксперты рекомендуют проведение исследований острой вазореактивности у этих больных и для поиска длительного ответа на БКК у тех, у кого тест положителен. Доступных данных о пользе длительной терапии БКК у больных с ЛГ, связанной с ВПС нет и, вследствие этого ценность проведения исследований вазореактивности в этой ситуации является спорной. Исследования острой вазореактивности для выявления больных с длительным благоприятным ответом на БКК не рекомендуются в клинических группах 2, 3, 4 и 5 (Таблица 4).

Таблица 10 Способ введения, период полувыведения, диапазон доз, шаг приращения и продолжительность применения наиболее часто используемых препаратов для легочных вазореактивных тестов					
Препарат	Способ введения	Период полувывед.	Диапазон доз^a	Шаг приращения^b	Продолжительность^c
Эпопростенол	в/в	3 мин	2-12 нг/кг/мин	2 нг/кг/мин	10 мин
Аденозин	в/в	5 – 10 сек	50-350 мг/кг/мин	50 мг/кг/мин	2 мин
Оксид азота	ингаляци и	15 – 30 сек	10-20 р.р.м	-	5 мин ^d
^a Предложены начальная и максимально переносимая дозы (максимальная доза ограничена побочными эффектами, такими как гипотония, головная боль, покраснение и т.д.). ^b Шаг приращения дозы при каждом шаге. ^c Продолжительность применения на каждом шаге. ^d Для оксида азота предложен диапазон доз в пределах одного шага.					

Рекомендации по КПС и исследованиям вазореактивности представлены в *Таблице 11*.

7.1 .12 Диагностический алгоритм

Диагностический алгоритм показан на *Рисунке 1*: диагностический процесс начинается с выявления наиболее распространенных клинических групп ЛГ (группа 2 – заболевания левых отделов сердца и группа 3 – заболевания легких), затем различают 4 группу – ХТЛГ и, наконец, ставят диагноз и признают различные типы в группе 1-ЛАГ и редкие состояния в группе 5.

ЛАГ следует рассматривать при дифференциальной диагностике выраженной одышки, обмороков, стенокардии и/или прогрессирующего ограничения дееспособности, особенно у пациентов без очевидных факторов риска, симптомов и признаков общих сердечно-сосудистых и респираторных заболеваний. Специальная информированность должна быть направлена на пациентов с ассоциированными состояниями и/или факторами риска для развития ЛАГ, таких, как семейный анамнез, ЗСТ, ВПС, ВИЧ-инфекция, портальная гипертензия, гемолитическая анемия или наличие в анамнезе употребления препаратов и токсинов, с известной способностью вызвать ЛАГ (*Таблица 8*). В повседневной клинической практике такая осведомленность может быть низкой. ЛГ чаще неожиданно обнаруживается

при трансторакальной эхокардиографии, проведенной по другим показаниям.

Таблица 11 Рекомендации по катетеризации правых отделов сердца (А) и вазореактивному тестированию (В)		
	Класс^а	Уровень^б
А		
КПС показана всем пациентам с ЛАГ для подтверждения диагноза, оценки тяжести и при рассмотрении ЛАГ специфической лекарственной терапии	I	C
КПС должна проводиться для подтверждения эффективности ЛАГ специфической лекарственной терапии	IIa	C
КПС должна проводиться для подтверждения клинического ухудшения и в качестве основы для оценки влияния эскалации лечения и/или комбинированной терапии	IIa	C
В		
Вазореактивное тестирование показано пациентам с ИЛАГ, наследственными ЛАГ и ЛАГ, связанными с аноректиками, используется для выявления пациентов, которых можно лечить с помощью высоких доз БКК	I	C
Положительный ответ на вазореактивный тест определяется как уменьшение среднего ЛАД ≥ 10 мм рт.ст. для достижения абсолютного значения среднего ЛАД ≤ 40 мм рт.ст. с увеличенным или неизменным СВ	I	C
Вазореактивное тестирование должно проводиться только в специализированных центрах	IIa	C
Вазореактивное тестирование должно проводиться с использованием оксида азота как вазодилататора	IIa	C
Вазореактивное тестирование может проводиться и при других типах ЛАГ	IIb	C
Вазореактивное тестирование может проводиться с использованием в/в эпопростенола или в/в аденозина	IIb	C
Применение перорального или в/в БКК при остром вазореактивном тестировании не рекомендуется	III	C
Вазореактивное тестирование для выявления пациентов, которые могут быть излечены высокими дозами БКК не рекомендуется пациентам с другими группами ЛГ (группы 2, 3, 4 и 5)	III	C
^а Класс рекомендаций.		
^б Уровень достоверности.		

Если неинвазивная оценка совместима с ЛГ, то клинический анамнез, симптомы, признаки, ЭКГ, рентгенография грудной клетки, трансторакальная ЭХОКГ, функциональные легочные тесты (если потребуется, включая ночную оксиметрию) и КТ высокого разрешения необходимы для идентификации наличия группы 2 – заболеваний левых отделов сердца или группы 3 – заболеваний легких. Если они не найдены или если ЛГ кажется «непропорциональна» степени тяжести, следует искать менее распространенные причины ЛГ. Должно быть рассмотрено сканирование вентиляции/перфузии легкого. Если сканирование вентиляции/перфузии показывает несколько сегментарных дефектов перфузии, то должен быть заподозрен диагноз группы 4 - ХТЛГ. Окончательный диагноз ХТЛГ (и оценка пригодности к ЛЭЭ) потребует КТ легочную ангиографию, КПС и селективную легочную ангиографию. КТ также может показать признаки, предполагающие группу 1' - ЭЛВ. Если сканирование вентиляции/перфузии нормально или показывает только субсегментарные «гнездные» дефекты перфузии, то проводится предварительная диагностика группы 1-ЛАГ или реже состояний группы 5. В *Таблице 12* в соответствии с вероятностью ЛАГ представлена тактика дальнейшего ведения, включая показания для КПС. Дополнительные специфические диагностические тесты, включая гематологию, биохимию, иммунологию, серологию и УЗИ позволят уточнить окончательный диагноз. Открытая или торакоскопическая биопсия легкого влечет за собой существенный риск заболеваемости и смертности. Из-за низкой вероятности изменений диагностики и лечения, рутинная биопсия пациентам с ЛАГ не рекомендуется.

Таблица 12 Вероятность диагноза ЛАГ и предложенная тактика ведения в соответствии с эхокардиографической диагностикой ЛГ (Таблица 9), симптомы и дополнительная клиническая информация		
Низкая вероятность диагноза ЛАГ	Класс^a	Уровень^b
Эхокардиографический диагноз «маловероятной ЛГ», симптомы отсутствуют: дополнительное обследование не рекомендуется	I	C
Эхокардиографический диагноз «маловероятной ЛГ», наличие симптомов и связанных с ними состояний и факторов риска для группы 1-ЛАГ: рекомендуется эхокардиографическое обследование	I	C
Эхокардиографический диагноз «маловероятной ЛГ», наличие симптомов, а также отсутствие ассоциированных состояний или факторов риска для группы 1-ЛАГ: рекомендуется оценка других причин симптомов	I	C
Средняя вероятность ЛАГ		
Эхокардиографический диагноз «возможной ЛГ», без симптомов и отсутствие ассоциированных состояний или факторов риска для группы 1-ЛАГ:	I	C

рекомендуется эхокардиографическое обследование		
Эхокардиографический диагноз «возможной ЛГ», наличие симптомов, а также ассоциированных состояний и факторов риска для группы 1-ЛАГ: может рассматриваться КПС	IIb	C
Эхокардиографический диагноз «возможной ЛГ», наличие симптомов, а также отсутствие ассоциированных состояний или факторов риска для группы 1-ЛАГ: могут быть рассмотрены альтернативная диагностика и эхокардиографическое обследование. Если симптомы минимум умеренно выражены, то может рассматриваться КПС	IIb	C
Высокая вероятность ЛАГ		
Эхокардиографический диагноз «вероятной ЛГ», с симптомами и наличием/отсутствием ассоциированных состояний или факторов риска для группы 1-ЛАГ: рекомендуется КПС	I	C
Эхокардиографический диагноз «вероятной ЛГ», без симптомов и наличием/отсутствием ассоциированных состояний или факторов риска для группы 1-ЛАГ: следует рассмотреть КПС	IIa	C
^a Класс рекомендаций. ^b Уровень достоверности.		

Рекомендации по диагностической стратегии представлены в *Таблице 13*.

Таблица 13 Рекомендации по тактике диагностики		
Определение	Класс^a	Уровень^b
Сканирование вентиляции/перфузии легкого рекомендуется пациентам с необъяснимой ЛГ для исключения ХТЛГ	I	C
Контрастная КТ ангиография ЛГ показана при обследовании больных с ХТЛГ	I	C
Рутинная биохимия, гематология, иммунология и тесты функции щитовидной железы показаны всем пациентам с ЛАГ для определения специфических ассоциированных состояний	I	C
УЗИ брюшной полости показано для скрининга портальной гипертензии	I	C
КТ высокого разрешения должна рассматриваться у всех больных с ЛГ	IIa	C
Обычная легочная ангиография должна рассматриваться при обследовании больных с ХТЛГ	IIa	C
Открытая или торакоскопическая биопсия легкого не рекомендуется пациентам с ЛАГ	III	C
^a Класс рекомендаций. ^b Уровень достоверности.		

7.2 Оценка тяжести

Оценка тяжести больных с ЛАГ осуществляется между диагностическим процессом и терапевтическим решением. Клиническое обследование пациента играет ключевую роль в выборе начальной стадии лечения, оценке ответа на терапию, а также возможную эскалацию терапии в случае необходимости.

7.2.1 Клинические, эхокардиографические и гемодинамические параметры

И клиническая, и гемодинамическая оценка обеспечивают важной прогностической информацией, которая может служить руководством для клинического ведения. Эти данные были получены из когорты пациентов и не могут безошибочно отражать прогноз у индивидуальных лиц. Прогноз в значительной степени зависит от этиологии ЛАГ [69].

Несмотря на значительные различия в слепых измерениях, функциональный класс ВОЗ (ВОЗ - ФК) (Таблица 14), остается мощным прогностическим фактором выживаемости. При отсутствии лечения больных с наследственными ЛАГ или ИЛАГ, исторические данные свидетельствуют о средней выживаемости 6 месяцев при ВОЗ ФК IV; 2,5 года - при ВОЗ ФК III и 6 лет при ВОЗ ФК I и II [8]. Экстремумы возраста (< 14 лет или > 65 лет), снижение ТФН, обмороки, кровохарканье, признаки недостаточности ПЖ также свидетельствуют о плохом прогнозе при ИЛАГ.

Класс I	Пациенты с легочной артериальной гипертензией, но не приведшей к ограничению физической активности. Обычная физическая активность не приводит к чрезмерной одышке или усталости, боли в груди или предобморочному состоянию.
Класс II	Пациенты с легочной гипертензией, приводящей к небольшому ограничению физической активности. Они чувствуют себя комфортно в состоянии покоя. Обычная физическая деятельность приводит к выраженной одышке или утомляемости, боли в груди или предобморочному состоянию.
Класс III	Пациенты с легочной гипертензией, приводящей к резкому ограничению физической активности. Они чувствуют себя комфортно в состоянии покоя. Менее чем обычная деятельность приводит к выраженной одышке или утомляемости, боли в груди или предобморочному состоянию.
Класс IV	Пациенты с легочной артериальной гипертензией с невозможностью выполнять любую физическую активность без симптомов. У этих пациентов присутствуют явные признаки правожелудочковой сердечной недостаточности. Одышка и/или утомляемость может быть даже в покое. Дискомфорт увеличивается при любой физической активности.

Эхокардиография порождает множество индексов, а выявленные многомерным анализом обладают самым лучшим прогностическим значением и включают перикардальный выпот [70, 71], индексированную площадь правого предсердия [71], эксцентрический индекс ЛЖ [71] и доплер индекс ПЖ [72, 73]. Вычисленное систолическое ЛАД, полученное от скорости струи трехстворчатой регургитации не является прогностическим [71]. Сообщено о прогностическом значении плоскости систолической экскурсии трехстворчатого кольца (ПСЭТК) [74].

Гемодинамические показатели, измеренные в покое при КПС имеют прогностическое значение [8]. К ним относятся насыщение кислородом ЛА, давление правого предсердия, СВ, ЛСС и заметный вазореактивный ответ. ЛАД также обладает прогностическим значением, но менее надежным, поскольку к конечной стадии заболевания может упасть с развитием недостаточности ПЖ. Некоторые исследования показывают, что снижение артериального O_2 насыщения, низкое систолическое давление крови и учащение пульса ухудшают прогноз [75].

Давление правого предсердия, СИ и среднее ЛАД были включены в формулу для прогнозирования прогноза [8]. Неизвестно, может ли эта формула применяться в современной клинической практике.

7.2.2 Толерантность к физической нагрузке

Для объективной оценки ТФН тест 6 минутной ходьбы (Т6МХ) и сердечно – легочный нагрузочный тест обычно используются у больных с ЛАГ.

Т6МХ технически прост, недорог, воспроизводим и стандартизирован [77]. В дополнение к проходимой дистанции регистрируются одышка при физической нагрузке (шкала Борга) и O_2 насыщение крови, взятой из пальца. Прошедшее расстояние < 332 м [78] или < 250 м [79] и десатурация $O_2 > 10\%$ [80] указывают на плохой прогноз ЛАГ. Относительно результатов лечения, абсолютные значения > 380 м в течение последующих 3 месяцев в/в применения эпопростенола коррелировало с улучшением выживаемости больных ИЛАГ, тогда как по сравнению с исходными данными роста выживаемости не отмечено [79]. Увеличение расстояния при Т6МХ остается первичной конечной точкой в большинстве главных РКИ по ЛАГ. Тест не является достаточно подтвержденным в подгруппах ЛАГ и зависит от влияния (но не скорректирован для) веса тела, пола, роста, возраста и мотивации пациентов [77].

При сердечно-легочном нагрузочном тесте обмен газов и вентилирование постоянно регистрируются во время всех дополнительных упражнений. При ЛАГ порог анаэробного поглощения O_2 и пиковая нагрузка снижаются в зависимости от тяжести заболевания, как и пиковая скорость работы, максимальная частота сердечных сокращений, O_2 пульс и эффективность вентилиации [81]. Последующий многомерный анализ клинических, гемодинамических и нагрузочных параметров максимального

поглощения O_2 ($< 10,4$ мл O_2 /кг/мин) и максимального систолического артериального давления во время нагрузки (< 120 мм рт.ст.) независимо предсказывали худший прогноз у больных ИЛАГ [75].

Хотя результаты обоих методов коррелируют при ЛАГ, в РКИ сердечно-легочный нагрузочный тест не удалось подтвердить наблюдением Т6МХ [82, 83]. Хотя отсутствие стандартизации и недостаточный опыт в выполнении сердечно-легочного нагрузочного теста были определены в качестве основных причин, объясняющих это несоответствие [81], Т6МХ до сих пор остается единственной принятой нагрузочной конечной точкой для исследования оценки эффективности лечения при ЛАГ, разрешенной Управлением по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами (США) и Европейским агентством по аттестации лекарственных препаратов. Несмотря на подробные рекомендации [84, 85], общепринятая стандартизация сердечно-легочного нагрузочного теста в отношении сбора и анализа данных при ЛАГ отсутствует.

7.2.3 Биохимические маркеры

Биохимические маркеры появились в течение последнего десятилетия в качестве привлекательного неинвазивного инструмента для оценки и контроля дисфункции ПЖ у пациентов с ЛГ.

Сывороточная мочево́я кислота является маркером нарушения окислительного метаболизма ишемизированных периферических тканей. Высокий уровень мочево́й кислоты был определен в соответствии с плохой выживаемостью больных с ИЛАГ [86]. Однако больным с ЛАГ часто прописывают аллопуринол, а гиперурикемия и диуретики оказывают свое влияние на содержание в плазме, снижая значение клинического мониторинга, основанного на уровне мочево́й кислоты.

Предсердный натрийуретический пептид и мозговой натрийуретический пептид (BNP) разделяют схожие физиологические свойства. Оба вызывают расширение сосудов и натрийурез, освобождаются из миокарда в ответ на пристеночный стресс. Интерес к клиническому применению натрийуретического пептида в мониторинге недостаточности ПЖ из-за хронической ЛГ был сосредоточен на BNP.

Заключительный этап синтеза BNP состоит из высоко молекулярного предшественника, проМНП расщепляется на биологически неактивный N-концевой сегмент (NT-проМНП) и соответственно низко молекулярный BNP. NT-проМНП имеет более длительный период полураспада и лучшую стабильность как в циркулирующей крови, так и после взятия пробы. Недостаточность ПЖ является основной причиной смерти при ЛАГ, а уровень BNP/NT-проМНП отражает тяжесть дисфункции ПЖ. Nagaya с соавт. [87] показали, что базовое медианное значение BNP (150 пг/мл) отличается у больных с хорошим или плохим прогнозом. У 49 из 60 пациентов измерения BNP были повторены через 3 месяца целенаправленной терапии и снова верхнесрединный уровень (> 180 пг/мл) был связан с

худшим отдаленным прогнозом. Плазменный уровень BNP значительно сократился у оставшихся в живых, но увеличился у невыживших, несмотря на лечение. В ходе эксперимента с участием 68 пациентов с ЛАГ, связанной со склеродермией, NT-проМНП ниже среднего 553 пг/мл связан с лучшей 6-месячной и 1-летней выживаемостью [88]. Использование рабочего характеристического анализа (РХА) показало, что пороговая точка NT-проМНП 1400 пг/мл прогнозировала 3 летний исход у 55 пациентов с тяжелой прекапиллярной ЛГ [89]. Сывороточный уровень NT-проМНП ниже 1400 пг/мл оказался особенно полезным для идентификации пациентов с хорошим прогнозом, которые не нуждаются в эскалации лечения в ближайшем будущем, что было подтверждено независимыми источниками [90]. Большие исследования исходов по-прежнему требуют верификации предложенных пороговых значений NT-проМНП.

Увеличение NT-проМНП в плазме крови в последующем было связано с худшим прогнозом [88]. Несколько последних испытаний по оценке новых лекарств при ЛАГ или ХТЛГ сообщили о значительном снижении NT-проМНП у пациентов на активное лечение по сравнению с плацебо.

Повышенные плазменные уровни сердечного тропонина Т и тропонина I устанавливают специфические маркеры повреждения миокарда и прогностические показатели при остром коронарном синдроме и острой легочной эмболии. Повышенный сердечный тропонин Т является независимым предиктором летального исхода в течение последующих 2 лет в единственном исследовании на 51 больном с ЛАГ и 5 с ХТЛГ [91]. У некоторых пациентов с началом лечения сердечный тропонин Т временно или постоянно исчезает из плазмы. Значение мониторинга уровня сердечного тропонина Т у больных с ЛГ по-прежнему нуждается в подтверждении в будущих исследованиях. В настоящее время ведется исследование других биомаркеров [92, 93].

В заключение, несколько циркулирующих биомаркеров передают прогностическую информацию у больных с ЛАГ, но их значение в повседневной клинической практике до сих пор не установлено.

Плазменные уровни BNP/NT-проМНП должны быть рекомендованы для начальной стратификации риска и могут быть рассмотрены для мониторинга последствий лечения, в связи с их прогностическим значением. Низкий и стабильный или уменьшенный показатель BNP/NT-проМНП может быть полезным показателем успешной борьбы с заболеванием при ЛАГ.

7.2.4 Комплексная оценка прогноза

Регулярное обследование больных с ЛАГ следует сосредоточить на показателях с установленными прогностическими значениями как описано выше. Решения по лечению должны быть основаны на параметрах, которые отражают симптомы и ТФН, которые являются значимыми с точки зрения прогнозирования результата. Не все параметры, неоднократно полученные у больных ЛАГ, одинаково хорошо подходят для оценки степени тяжести

заболевания. Например, ЛАД измеряется на регулярной основе, либо путем КПС, либо эхокардиографией. Величина ЛАД плохо коррелирует с симптомами и исходом, так как оно определяется не только по степени увеличения ЛСС, но и производительностью ПЖ. Таким образом, только ЛАД не должно использоваться для принятия терапевтического решения. В *Таблице 15* перечислены некоторые параметры с известным прогностическим значением, которые широко используются в качестве последующих инструментов. Не все параметры должны быть оценены при каждом посещении (*Таблица 16*), но для того, чтобы иметь четкое представление, важно смотреть на перечень данных, полученных при клинической оценке, нагрузочные тесты, биохимические маркеры, эхокардиографические и гемодинамические показатели. Крайне важно полагаться не только на один параметр, поскольку несколько оценок могут предоставлять различные результаты. Кроме того, нет четких пороговых значений для какого-либо одного параметра, которые могут быть определены отдельно для пациентов с хорошим и плохим прогнозом. В *Таблице 15* больные с хорошим или плохим прогнозом разделены промежуточной группой, для которой прогнозирование является еще более трудным. В таких случаях в качестве дополнительных факторов, не включенных в *Таблицу 15*, следует считать возраст, этиологию, а также сопутствующие заболевания.

Таблица 15 Параметры с установленной значимостью для оценки степени тяжести заболевания, стабильности и прогноза при ЛАГ (адаптировано от McLaughlin и McGoon)		
Благоприятный прогноз	Детерминанты прогноза	Неблагоприятный прогноз
Нет	Клинические признаки недостаточности ПЖ	Да
Медленная	Скорость прогрессирования симптомов	Быстрая
Нет	Синкоп	Да
I, II	ВОЗ-ФК	IV
Больше (> 500 м) ^a	Т6МХ	Меньше (< 300 м)
Максимальное потребление $O_2 > 15$ мл/мин/кг	Сердечно-легочный нагрузочный тест	Максимальное потребление $O_2 < 12$ мл/мин/кг
Нормальные или близки к норме	Плазменные уровни BNP/NT-proBNP	Очень высокие и увеличивающиеся
Перикардиальный выпот отсутствует ПСЭТК ^b $> 2,0$ см	Эхокардиографические показатели ^b	Перикардиальный выпот ПСЭТК ^b $< 1,5$ см
ДПП < 8 мм рт.ст. и СИ $\geq 2,5$ Л/мин/м ²	Гемодинамика	ДПП > 15 мм рт.ст. или СИ $\leq 2,0$ Л/мин/м ²

^a В зависимости от возраста.

^b ПСЭТК и экссудативный перикардит были выбраны потому, что они могут быть выявлены у большинства пациентов.

BNP – мозговой натрийуретический пептид, СИ - сердечный индекс; Т6МХ – тест 6 минутной ходьбы; ДПП – давление правого предсердия; ПСЭТК – плоскость систолической экскурсии трехстворчатого клапана; ВОЗ ФК - ВОЗ функциональный класс.

7.2.5 Определение статуса пациента

На основе клинических, неинвазивных и инвазивных результатов, клиническое состояние пациента может быть определено как стабильное и удовлетворительное, стабильное, но не удовлетворительное, нестабильное и ухудшение:

Стабильное и удовлетворительное - пациенты в этом состоянии должны соответствовать большинству выводов, перечисленных в колонке «благоприятный прогноз» *Таблицы 15*. В частности, пациент характеризуется отсутствием клинических признаков недостаточности ПЖ [79], стабильного ФК ВОЗ I или II без потери сознания, Т6МХ > 500 м [79, 95] в зависимости от индивидуальных особенностей пациента, максимальная объем O_2 > 15 мл/мин/кг [75, 96], нормальные или почти нормальные плазменные уровни BNP/NT-проМНП [87, 89], отсутствие экссудативного перикардита [7], 1 плоскость систолической экскурсии трикуспидального кольца (ПСЭТК) > 2.0 см [74], давление правого предсердия < 8 мм рт. ст. и СИ \geq 2.5 л/мин/м [2, 8, 79, 95, 97, 98].

Стабильное и неудовлетворительное - это пациент, который хотя и стабильный, не достиг статуса, который пациент и лечащий врач будет рассматривать как желательный. Некоторые из описанных выше пределов для стабильного и удовлетворительного состояния и, включенные в первую колонку *Таблицы 15*, не выполняются. Эти пациенты требуют повторной оценки и учета дополнительного или другого лечения после полного обследования в специализированном центре (для определения см. отдельный пункт).

Нестабильное и ухудшение - пациенты в этом состоянии соответствуют большинству из выводов, перечисленных в колонке «неблагоприятный прогноз» *Таблицы 15*. В частности, пациент характеризуется показателями прогрессирования симптомов и признаков недостаточности ПЖ, ухудшением ФК ВОЗ, т.е. от II до III или от III к IV, расстояние при Т6МХ < 300 м [79, 95], максимальный объем O_2 < 12 мл/мин/кг [75], увеличение уровня BNP/NT-проМНП в плазме крови [87, 89], признаки экссудативного перикардита [71], ПСЭТК < 1,5 см [74], давление правого предсердия > 15 мм рт.ст. и выше или СИ \leq 2.0 л/мин/м и ниже [8, 79, 95, 97, 98]. Клинические предупреждающие признаки нарастающего отека и/или необходимости в эскалации мочегонной терапии, новое начало или увеличение частоты/тяжести стенокардии, которые могут быть признаками ухудшения функции ПЖ, начало или увеличение частоты обмороков, которые являются

частым мрачным прогностическим признаком и требуют немедленного внимания, так как предвещают сердечную недостаточность низкого выброса. В таком состоянии могут рассматриваться суправентрикулярные аритмии, которые вносят вклад в клиническое ухудшение.

7.2.6 Цели лечения и последующая тактика ведения (см. также раздел 7.3.7 и Таблицу 22)

Цели лечения, которые могут рассматриваться у пациентов с ЛАГ, перечислены в столбце «определение стабильное и удовлетворительное» и в колонке «благоприятный прогноз» Таблицы 15.

Целевые показатели и цели лечения должны быть адаптированы к конкретному пациенту. Например, Т6МХ > 400 м, как правило, считается приемлемым у больных ЛАГ. Молодые пациенты часто способны пройти 500 м или более, несмотря на наличие тяжелой ЛГ и дисфункции ПЖ. У этих больных, дополнительный нагрузочный тест с сердечно-легочным нагрузочным тестом и/или КПС является особенно полезным для того, чтобы получить более достоверную оценку функции ПЖ. Пиковый объем O₂, O₂ пульс, пиковое систолическое кровяное давление во время нагрузки и минутная вентиляция/скошенное производство двуокси углерода (эффективность вентиляции) предоставляют важную информацию о функции ПЖ во время нагрузки [75, 96]. Биомаркеры, эхокардиография, КПС являются дополнительными полезными инструментами, чтобы решить, может ли пациент считаться стабильным. Предлагаемая последующая тактика ведения пациентов с ЛАГ приведена в Таблице 16.

Таблица 16 Предлагаемые исследования и сроки проведения обследования больных с ЛАГ				
	В исходе (до терапии)	Каждые 3 – 6 месяцев^a	3-4 месяца после начала или изменений в терапии	В случае клинич. ухудшения
Клинич. оценка ВОЗ-ФК ЭКГ	✓	✓	✓	✓
Т6МХ^b	✓	✓	✓	✓
Сердечно-легочный нагрузоч. тест^b	✓		✓	✓
BNP/NT-proBNP	✓	✓	✓	✓
ЭХОКГ	✓		✓	✓
КПС	✓ ^c		✓ ^d	✓ ^d
^a Интервалы должны быть адаптированы к индивидуальным потребностям пациентов. ^b Обычно выполняется один из двух нагрузочных тестов. ^c Рекомендовано (Таблица 11А).				

^d Должны проводиться (Таблица 11А).

BNP – мозговой натрийуретический пептид; ЭКГ- электрокардиограмма; КПС – катетеризация правых отделов сердца; Т6МЭ – тест 6 минутной ходьбы; ВОЗ ФК - ВОЗ функциональный класс.

Общепринятого консенсуса о том, когда и как часто нужно выполнять последующие КПС не существует. Некоторые, но не все, экспертные центры регулярно выполняют КПС, например раз в год. Некоторые центры используют КПС всякий раз, когда рассматриваются изменения в лечении, в то время как другие регулярно выполняют КПС каждые 3-6 месяцев после нового лечения, которое было начато с целью достижения необходимого уровня гемодинамики. С точки зрения прогностического значения, наиболее подходящими гемодинамическими показателями являются сердечный выброс (СВ), давление правого предсердия (ДПП) и смешанное венозное насыщение кислородом, то есть те параметры, которые отражают функцию ПЖ. Рекомендации по использованию КПС у больных ЛАГ представлены в *Таблице 11*.

Рекомендации по оценке тяжести и последующего наблюдения приведены в таблице 17.

Определение	Класс^a	Уровень^b
Рекомендуется оценить степень тяжести больных с ЛАГ при помощи набора данных, полученных при клиническом обследовании, результатов нагрузочных тестов, биохимических маркеров, эхокардиографической и гемодинамической оценки (<i>Таблица 15</i>)	I	C
Рекомендуется проводить регулярное обследование каждые 3-6 месяцев (<i>Таблица 16</i>), а также стабильных пациентов с ЛАГ	I	C
У пациентов с ЛАГ рекомендуется целенаправленная тактика лечения	I	C
^a Класс рекомендаций. ^b Уровень достоверности.		

7.3 Терапия

За последние несколько лет, лечение ЛАГ претерпело значительную эволюцию, которая привела к нынешнему одобрению регулируемыми органами восьми препаратов с различными путями введения. В ближайшем будущем ожидаются дополнительные лекарственные препараты. Современная медикаментозная терапия приводит к значительному улучшению симптоматического статуса пациентов и замедляет темпы клинического ухудшения. Кроме того, в мета-анализе, проведенном в 23 РКИ с больными ЛАГ (опубликованных до октября 2008 г.) сообщается о 43%-ном снижении смертности и 61% сокращении госпитализации у больных,

получавших специфическую медикаментозную терапию против пациентов, рандомизированных с плацебо [99]. Эти результаты, достигнутые после среднего периода лечения от 14,3 недель, подтверждают эффективность утвержденных в настоящее время препаратов для терапии ЛАГ. Несмотря на этот вывод, ЛАГ остается неизлечимым хроническим заболеванием. Кроме того, медикаментозные и интервенционные методы лечения более запущенных случаев остаются инвазивными и обладают подверженными значительными побочными эффектами.

Терапия больных ЛАГ не может рассматриваться как простой рецепт препаратов, а характеризуется сложной стратегией, которая включает оценку тяжести, поддерживающие и общие меры, оценку вазореактивности, оценку эффективности, а также комбинацию различных лекарств с интервенционными вмешательствами. На любом из этих этапов, знания и опыт ответственного врача имеют важное значение для оптимизации имеющихся ресурсов.

7.3.1 Общие меры

Пациенты с ЛАГ нуждаются в разумных советах по общей деятельности, повседневной жизни и необходимости адаптации к неопределенности, связанной с серьезными хроническими угрожающими жизни болезнями. Диагноз обычно дает определенную степень социальной изоляции [100]. Поощрение среди пациентов и членов их семей присоединиться к группам поддержки пациентов может оказать положительное воздействие на психологическое состояние, доверие и прогноз.

Физическая активность и контролируемая реабилитация

Насколько позволяют симптомы заболевания больных следует поощрять быть активными. Допускается легкая одышка, однако пациенты должны избегать напряжения, которое приводит к тяжелой одышке, головокружению или боли в груди. Недавнее исследование показало ценность учебной программы по совершенствованию выполнения упражнений [101]. Пациентам следует избегать чрезмерной физической активности, которая приводит к тревожным симптомам, но, когда физическая детренированность может проводиться наблюдательной нагрузочной реабилитацией.

Одно из недавних исследований показало улучшение ТФН у пациентов с ЛАГ, которые приняли участие в учебной программе. Перед тем как будут сделаны соответствующие рекомендации необходимо получить дополнительные сведения [101]. Увеличивается количество данных подтверждающих потерю периферической мышечной массы у больных с прогрессирующей ЛАГ, и это может быть исправлено посредством определенной программы реабилитации.

Беременность, контроль рождаемости и постклимактерическая

гормональная терапия

Существует заключение ВОЗ, практические руководства и Экспертный Консенсусный документ ESC [102] о том, что беременность связана с 30-50% смертностью у пациентов с ЛАГ [103] и, как следствие, ЛАГ является противопоказанием к беременности. Меньший консенсус существует относительно наиболее приемлемых методов регулирования рождаемости. Методы контрацепции безопасны для пациента, но обладают непредсказуемым эффектом. Препараты, содержащие только прогестерон, такие как медроксипрогестеронацетат и этоноргестрел являются эффективными противозачаточными средствами и позволяют избежать потенциальные проблемы эстрогенов, которые включены в старое поколение мини-таблеток [104]. Следует помнить, что антагонист рецепторов эндотелина (АРЭ) босентан может снизить эффективность оральных контрацептивных средств. Катушка Мирена также эффективна, но при установке редко приводит к вазовагальной реакции, которая может плохо переноситься при тяжелых ЛАГ [104]. Также может быть использована комбинация двух методов. Пациент, который становится беременным должен быть информирован о высоком риске беременности, также должно обсуждаться прерывание беременности. У тех пациентов, которые выбрали продолжение беременности следует применять специфическую, связанную с заболеванием терапию, запланированный способ родоразрешения и эффективное тесное сотрудничество между акушерами и командой ЛАГ [105, 106].

Неясно, является ли целесообразным использование гормональной терапии у женщин послеменопаузального периода. Это может быть рассмотрено в случаях тяжелых симптомов менопаузы в комбинации с оральными антикоагулянтами.

Путешествия

Исследований с использованием имитации полета для определения необходимости дополнительного O_2 в ходе длительных полетов у больных ЛАГ не существует. Известные физиологические эффекты гипоксии предполагают, что при полете применение O_2 следует рассматривать у пациентов с ВОЗ-ФК III и IV и у лиц с давлением O_2 артериальной крови соответственно < 8 кПа (60 мм рт.ст.). Расход 2 л/мин повысит давление вдыхаемого O_2 до значений рассматриваемых на уровне моря. Кроме того, такие пациенты не должны находиться на высоте выше 1500-2000 м без дополнительного O_2 . Пациентам следует рекомендовать поездки с информацией о наличии у них ЛАГ в письменном виде, а также как обратиться в местные клиники ЛГ, расположенные в непосредственной близости от мест, где они путешествуют.

Психосоциальная поддержка

У многих пациентов с ЛАГ развиваются беспокойство и депрессии,

ведущие к ухудшению качества жизни. В случае необходимости должно быть сделано своевременное направление к психиатру или психологу. Информацию о степени тяжести заболевания можно получить из большого количества непрофессиональных источников, а важная роль междисциплинарных команд по ЛАГ заключается в обеспечении больных точной и актуальной информацией. Пациент группы поддержки также может играть важную роль в этой области, и пациентам следует советовать присоединиться к таким группам.

Профилактика инфекций

Пациенты ЛАГ являются чувствительными к развитию пневмонии, которая является причиной смерти в 7% случаев [44]. Пока нет контролируемых испытаний, рекомендуется проводить вакцинацию против гриппа и пневмококковой пневмонии.

Плановая операция

Ожидается, что плановая операция повысит риск у больных ЛАГ. Не известно, какая форма анестезии более предпочтительна, но эпидуральная, возможно, лучше переносится, чем общая анестезия. Пациентам обычно получающим пероральную терапию может потребоваться временный переход к в/в или ингаляционной терапии пока они не смогут принимать и усваивать препараты per os.

Рекомендации в отношении общих мер приводятся в *Таблице 18*.

Таблица 18 Рекомендации по общим мерам		
Определение	Класс^a	Уровень^b
У больных ЛАГ рекомендуется избегать беременность	I	C
У пациентов с ЛАГ рекомендуется иммунизация против гриппа и пневмококковой инфекции	I	C
У физически ослабленных (декомпенсированных) пациентов с ЛАГ рекомендуется рассмотреть вопрос о контролируемой реабилитации	IIa	B
У больных ЛАГ рекомендуется рассмотреть психосоциальную поддержку	IIa	C
У больных ЛАГ в полете должно учитываться назначение O ₂ у пациентов с ВОЗ-ФК III, IV и у лиц с давлением O ₂ артериальной крови соответственно менее 8 кПа (60 мм рт.ст.)	IIa	C
Если возможно, то при плановой операции вместо общего наркоза должна быть использована эпидуральная анестезия	IIa	C
Пациентам с ЛАГ не рекомендуется чрезмерная физическая активность, приводящая к тревожным симптомам	III	C
^a Класс рекомендаций. ^b Уровень достоверности.		

7.3.2 Поддерживающая терапия

Пероральные антикоагулянты

При вскрытии больных ИЛАГ существует высокая распространенность сосудистых тромбообразующих поражений [107]. Сообщается также о нарушениях коагуляции и фибринолиза [108 - 110]. Это, наряду с возможным наличием неспецифических факторов риска развития венозной тромбоэмболии, в том числе сердечной недостаточности и неподвижности, является обоснованием для пероральных антикоагулянтов при ЛАГ. Данные в пользу пероральных антикоагулянтов у пациентов с ИЛАГ, наследственными ЛАГ и ЛАГ, обусловленных аноректиками, как правило, ретроспективные и основаны на опыте одного центра [65, 107]. Потенциальные выгоды от пероральных антикоагулянтов следует сопоставлять с риском у пациентов с другими формами ЛАГ, особенно когда существует повышенный риск кровотечения, при таких состояниях как порто-пульмональная гипертензия с тяжелым варикозным расширением вен пищевода.

Диуретики

Декомпенсированная правожелудочковая сердечная недостаточность ведет к задержке жидкости, повышению центрального венозного давления, печеночным закупоркам, асцитом и периферическим отекам. Хотя РКИ по диуретикам при ЛАГ нет, клинический опыт показывает четкую симптоматическую пользу этой терапии у перегруженных жидкостью пациентов. Выбор и доза мочегонной терапии могут быть оставлены на усмотрение врача по ЛАГ. Должно быть также рассмотрено добавление антагонистов альдостерона. Важно следить за функцией почек и биохимией крови у пациентов, чтобы избежать гипокалиемии и влияния уменьшенного внутрисосудистого объема крови, ведущего к преренальной почечной недостаточности.

Кислород

Хотя было продемонстрировано, что применение O_2 снижает ЛСС у больных ЛАГ, рандомизированных данных, предполагающих, что длительная O_2 терапия приносит пользу нет. Большинство пациентов с ЛАГ, за исключением лиц с ВПС и легочными - системными шунтами имеют незначительные степени артериальной гипоксемии в покое, если у них нет открытого овального отверстия. Существуют данные, показывающие, что ночная O_2 терапия не изменяет естественное течение тяжелого синдрома Айзенменгера [111]. Ориентиры могут быть основаны на доказательствах у больных с ХОБЛ, когда артериальное давление O_2 существенно ниже 8 кПа (60 мм рт.ст.) больным рекомендуется принимать O_2 для достижения O_2 давления артериальной крови > 8 кПа, по крайней, 15 ч/день [112]. Амбулаторно O_2 можно рассматривать, когда есть доказательства симптоматической пользы и коорректируемой десатурации при нагрузке.

Дигоксин

Было показано острое улучшение сердечного выброса при ИЛАГ, хотя при хроническом применении его эффективность неизвестна [113]. Дигоксин может быть назначен для замедления частоты желудочковых сокращений у больных с ЛАГ, у которых развиваются предсердные тахикардии.

Рекомендации по общим мерам обобщены в *Таблице 19*.

Таблица 19 Рекомендации по поддерживающей терапии		
Определение	Класс^a	Уровень^b
Мочегонная терапия показана у пациентов с ЛАГ с признаками недостаточности ПЖ и сохранением жидкости	I	C
Непрерывная долгосрочная O ₂ терапия показана пациентам с ЛАГ при артериальном давлении O ₂ соответственно менее 8 кПа (60 мм рт.ст.) ^c	I	C
Лечение пероральными антикоагулянтами следует рассматривать у больных ИЛАГ, наследственными ЛАГ и ЛАГ, связанными с использованием аноректиков	IIa	C
Лечение пероральными антикоагулянтами может рассматриваться у пациентов с АЛАГ	IIb	C
Дигоксин может рассматриваться у пациентов с ЛАГ, у которых развивается предсердная тахикардия с редким ритмом сокращения желудочков	IIb	C
^a Класс рекомендаций. ^b Уровень достоверности. ^c Также см. рекомендации для ЛАГ, ассоциированной с врожденными сердечными шунтами (<i>Таблица 25</i>).		

7.3.3 Специфическая лекарственная терапия

Блокаторы кальциевых каналов

Давно известно, что гипертрофия, гиперплазия и вазоконстрикция гладко - мышечных клеток вносит вклад в патогенез ИЛАГ и это привело к использованию традиционных вазодилататоров с середины 1980-х гг., главным образом, связанных с использованием БКК. Установлено, что только небольшое число пациентов ИЛАГ, которые демонстрируют благоприятный ответ на острый вазодилатирующий тест при КПС (см. также раздел 7.1.11) хорошо отвечают на БКК [65, 66].

БКК, которые в основном использовались в доложенных исследованиях были нифедипин, дилтиазем и амлодипин, с особым акцентом на первые два [65, 66]. Выбор БКК основан на частоте сердечных сокращений у пациентов в исходном состоянии, с относительной брадикардией в пользу нифедипина и амлодипина, и относительной тахикардией в пользу дилтиазема. Суточные дозы этих препаратов, которые показали эффективность при ИЛАГ являются относительно высокими, 120-240 мг для нифедипина, 240-720 мг для

дилтиазема и до 20 мг для амлодипина. Рекомендуется начать с низкой дозы, например, 30 мг медленно высвобождающегося нифедипина дважды в день, 60 мг дилтиазема три раза в день (т.р.д.) или 2,5 мг амлодипина один раз в день и осторожно постепенно увеличивать до максимально переносимой дозы. Ограничивающими факторами для увеличения дозы, как правило, являются системная гипотензия и периферические отеки нижних конечностей. Пациентов с ИЛАГ, которые удовлетворяют критериям положительного ответа на вазодилататоры и пролечены БКК, следует тщательно наблюдать за безопасностью и эффективностью лечения с первичной повторной оценкой после 3-4 месяцев лечения, включая КПС.

Если пациент не проявляет адекватного ответа (*Рисунок 2*), определяется как ВОЗ - ФК I или II и с заметным гемодинамическим улучшением, то должна быть назначена дополнительная терапия. У пациентов, у которых не была исследована вазореактивность и у тех, кто с отрицательным ответом на тест, БКК не должны назначаться из-за потенциальных серьезных побочных эффектов (например, гипотензия, обмороки, недостаточность ПЖ).

У больных ЛАГ с ЗСТ ответы на вазодилататоры не позволяют предсказать благоприятные возможности длительной терапии БКК, а высокие дозы БКК такими пациентами часто не очень хорошо переносятся [114].

Простаноиды

Простациклин преимущественно производится эндотелиальными клетками и стимулирует мощную вазодилатацию всего сосудистого ложа. Этот препарат является самым мощным эндогенным ингибитором агрегации тромбоцитов, а также оказывает цитопротективное антипролиферативное действие [115]. Дисрегуляция метаболизма простациклина была показана у пациентов с ЛГ, оцененная по снижению простациклин синтазы в легочной артерии и метаболитов простациклина в моче [116]. Клиническое использование простациклина у больных ЛАГ было продолжено синтезом стабильных аналогов, которые обладают различными фармакоинетическими свойствами, но разделяют качественно аналогичные фармакодинамические эффекты.

Эпопростенол. Эпопростенол (синтетический простациклин) доступен как стабильный лиофилизированный препарат, который следует растворять в щелочном буфере для внутривенного вливания. Эпопростенол имеет короткий период полураспада (3-5 минут) и является стабильным при комнатной температуре всего в течение 8 ч. Это объясняет, почему он должен вводиться постепенно с помощью насосной инфузии и постоянного туннельного катетера. Эффективность непрерывного в/в введения эпопростенола была исследована в трех слепых РКИ у больных ИЛАГ [117, 118] и ЛАГ, связанной со спектром заболеваний склеродермии [119].

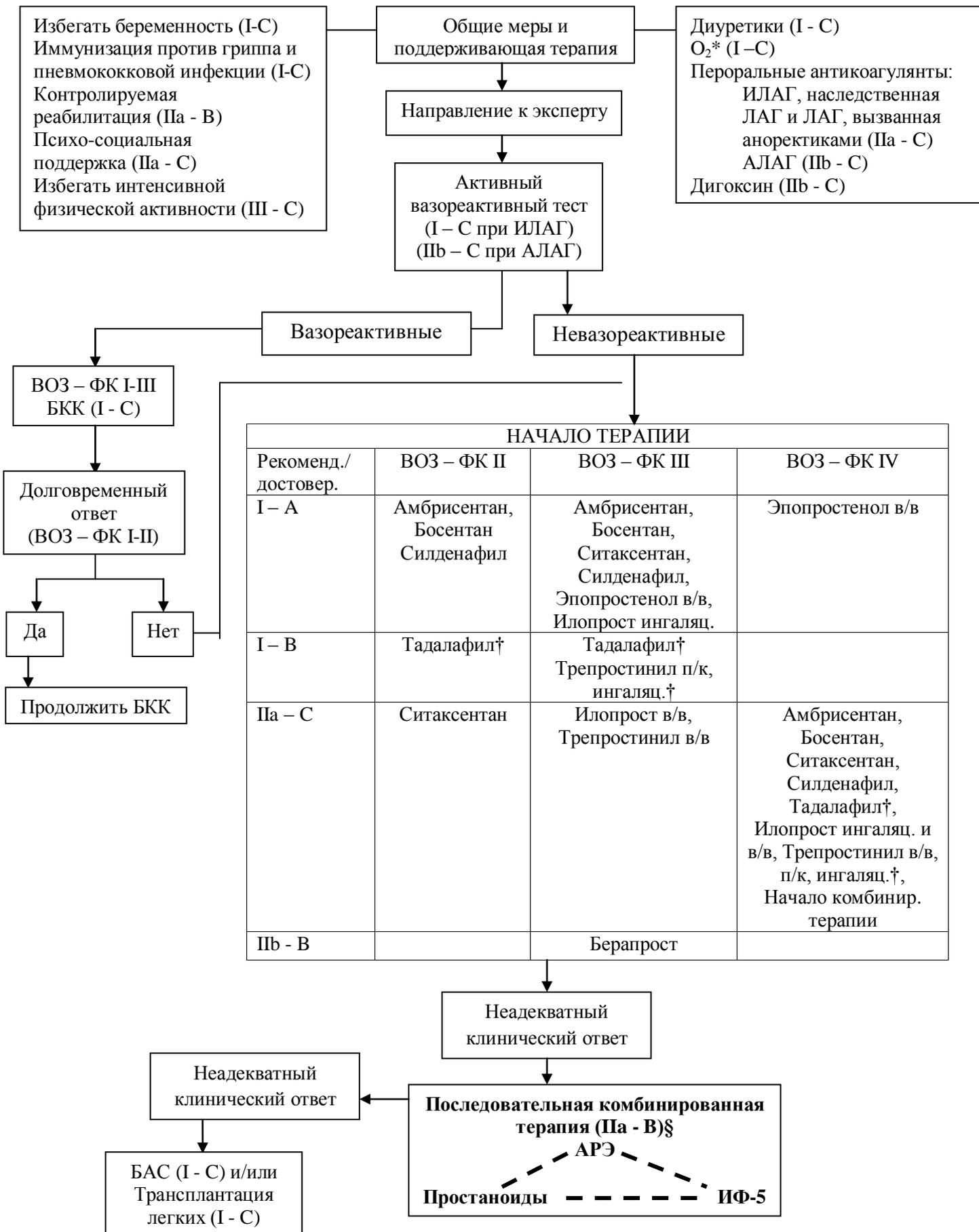


Рисунок 2 Научно-обоснованный алгоритм лечения пациентов с легочной артериальной гипертензией (только для пациентов группы 1)

* Для поддержания артериального давления $O_2 \geq 8$ кПа (60 мм рт.ст.).

† Регулярная проверка в Европейском союзе.

§ Па-С для ВОЗ-ФК II.

АЛАГ - ассоциированная легочная артериальная гипертензия; БАС – баллонная предсердная септостомия; БКК - блокаторы кальциевых каналов; АРЭ – антагонисты рецепторов эндотелина; ИЛАГ – идиопатическая легочная артериальная гипертензия; ИФ-5 – ингибиторы фосфодиэстеразы - 5 типа, ВОЗ-ФК - Всемирная организация здравоохранения функциональный класс.

Эпопростенол улучшает симптомы, ТФН и гемодинамику в обоих клинических состояниях и является единственным способом лечения, показавшим улучшение выживаемости при ИЛАГ в рандомизированном исследовании [118]. Длительное сохранение эффективности было показано при ИЛАГ [79, 97], а также при других состояниях [120 - 122], ассоциированных с ЛАГ и неоперабельной ХТЛГ [123].

Лечение эпопростенолом начинается с дозы 2-4 нг/кг/мин с увеличением дозы в размере до ограничений со стороны побочных эффектов (приливы, головная боль, диарея, боль в ногах). Оптимальная доза варьирует у индивидуальных пациентов, начиная в основном от 20 и до 40 нг/кг/мин [79, 97].

Серьезные неблагоприятные события, связанные с системой доставки включают неисправность насоса, очаговые места инфузии, обструкцию катетера и сепсис. Недавно предложены рекомендации по предотвращению инфицирования кровотока центрального венозного катетера [124]. Внезапное прерывание инфузии эпопростенола следует избегать, поскольку у некоторых пациентов это может привести к рикошету ЛГ с симптомами ухудшения и даже смерти.

Илопрост. Илопрост является химически стабильным аналогом простаглицина доступным для внутривенного, перорального и аэрозольного применения. Ингаляционная терапия ЛАГ является привлекательной концепцией, которая имеет теоретические преимущества для того, чтобы быть выбранной для лечения легочного кровообращения. Ингаляционный илопрост был оценен в одном РКИ (AIR), в котором ежедневно повторяющиеся ингаляции илопроста (6-9 раз, 2,5-5 мг/ингаляцию, средняя доза 30 мг/сут) сравнивали с ингаляциями плацебо у больных ЛАГ и ХТЛГ [125]. Исследование показало повышение ТФН и улучшение симптомов, ЛСС и клинических событий у включенных в исследование пациентов. Второе РКИ (СТЕР), проведенное на 60 пациентах пролеченных босentanом, показало увеличение физической нагрузки ($P < 0,051$) у лиц, рандомизированных к дополнительным ингаляциям илопроста в сравнении с плацебо [126]. В целом, ингаляционный илопрост хорошо переносился, наиболее частыми побочными эффектами были покраснение и боль в челюсти. Непрерывное в/в введение илопроста оказалось столь же эффективным, как и эпопростенола в небольшой серии больных ЛАГ и ХТЛГ [127]. При ЛАГ эффекты перорального илопроста не были

зарегистрированы.

Трепростинил. Трепростинил является трициклическим бензидиновым аналогом эпопростенола с достаточной химической стабильностью, пригодной к применению при комнатной температуре. Эти характеристики позволяют вводить препарат в/в и п/к (подкожно). Подкожное введение трепростинила может быть достигнуто с помощью микроинфузионного насоса и небольшого подкожного катетера. Эффекты трепростинила при ЛАГ были исследованы при таком состоянии в крупнейшем в мире РКИ, показавшем улучшение ТФН, гемодинамики и симптомов заболевания [128]. Наибольшее улучшение ТФН наблюдается у пациентов, которые в начале исследования были более уязвимы и у испытуемых, которые переносили (выдерживали) верхний квартиль дозы ($> 13,8$ нг/кг/мин). Боль в месте введения по время инфузии является наиболее распространенным побочным эффектом трепростинила, ведущим к прекращению лечения в 8% случаев активным препаратом и увеличению предельных доз у дополнительного числа пациентов [128]. Среди 15% пациентов, которые продолжали получать п/к трепростинил оказалось, что выживаемость улучшилась [129]. В другом долгосрочном открытом исследовании устойчивое улучшение ТФН и симптомов с п/к трепростинилом сообщено у пациентов с ИЛАГ или ХТЛГ в среднем в течение 26 месяцев [130]. Лечение п/к трепростинилом начинается с дозы 1-2 нг/кг/мин с увеличением дозы в размере ограничения побочных эффектов (локальные боли в месте инъекции, приливы, головная боль). Оптимальная доза варьирует у отдельных пациентов, начиная в основном от 20 и до 80 нг/кг/мин. Трепростинил недавно был одобрен в США также для внутривенного использования у больных с ЛГ: результаты оказались сопоставимы с эпопростенолом, но только в дозе от двух до трех раз выше [131, 132]. Однако это более удобно для пациента, так как резервуар можно менять каждые 48 ч по сравнению с 12 ч при эпопростеноле. Недавно завершилась III фаза РКИ (Triumph) у пациентов, получавших ингаляционный трепростинил на фоне лечения АРЭ босентаном или ингибитором фосфодиэстеразы-5 типа силденафилом; предварительные данные показывают улучшение ТФН [133]. Пероральный трепростинил в настоящее время оценивается в РКИ при ЛАГ.

Берапрост. Берапрост является первой химически стабильной и пероральной формой активного аналога простациклина. РКИ ALPHABET [134] в Европе и второе в США [82] с этим соединением показали, что улучшение ТФН сохраняется, к сожалению, только до 3-6 месяцев. Гемодинамическая польза не выявлена. Наиболее частыми побочными эффектами были головная боль, покраснение, боль в челюсти и диарея.

Антагонисты рецептора эндотелина

Активация системы эндотелина была продемонстрирована как в плазме крови, так и в легочной ткани больных ЛАГ [135]. Хотя не известно, является ли увеличение эндотелина-1 в плазме крови причиной или следствием ЛГ [136], эти данные подтверждают важную роль системы эндотелина в патогенезе ЛАГ [137]. Эндотелин-1 оказывает сосудосуживающий и митогенный эффект путем связывания двумя разными рецепторами изоформ в легочных васкулярных гладкомышечных клетках, рецепторами эндотелина-А и эндотелина-В. Рецепторы эндотелина-В также присутствуют в клетках эндотелия, а их активация ведет к освобождению антипролиферативных и сосудорасширяющих веществ, таких как NO и простаглицлин, которые могут компенсировать негативное влияние эндотелина-1. Несмотря на потенциальные отличия в активности рецепторов изоформ, эффективность препаратов с двойным антагонизмом рецепторов эндотелина-А и В и селективных соединений АРЭ при ЛАГ оказалась сопоставимой.

Босентан. Пероральный босентан является активным двойным антагонистом рецепторов эндотелина-А и В и первой молекулой этого класса, которая была синтезирована. Босентан был исследован при ЛАГ (идиопатическая, связанная с ВПС и синдромом Айзенменгера) в пяти РКИ (Pilot, BREATHE-1, BREATHE-2, BREATHE-5 и EARLY), которые показали улучшение ТФН, функционального класса, гемодинамики, эхокардиографии и доплер параметров, а также времени клинического ухудшения [138 - 142]. Два РКИ включали исключительно пациентов с ВОЗ-ФК II [141] или пациентов с синдромом Айзенменгера [142]. Это привело к утверждению нормативных полномочий по применению босентана в лечении больных ЛАГ при ВОЗ-ФК II, а также у больных с ЛАГ, связанной с врожденными системно – легочными шунтами и синдромом Айзенменгера. Лечение босентаном начинается в дозе 62,5 мг дважды в день и через 4 недели титруется до 125 мг два раза в день. У педиатрических пациентов дозы рассчитываются в зависимости от веса тела. Долгосрочные наблюдательные исследования продемонстрировали стойкий с течением времени эффект босентана у взрослых больных ИЛАГ [98]. Повышение уровня печеночных аминотрансфераз произошло у $\approx 10\%$ лиц, но оказалось зависимо от дозы и вернулось к норме после снижения дозы или прекращения приема препарата. По этим причинам, у пациентов получающих босентан ежемесячно следует проводить тестирование функции печени. Также наблюдалось снижение уровня гемоглобина и нарушение сперматогенеза.

Ситаксентан. Ситаксентан, селективный пероральный активный антагонист рецептора эндотелина А, был исследован в двух РКИ (STRIDE 1 и 2) у больных с ВОЗ-ФК II и III ЛАГ [83, 143]. Этиология включала ИЛАГ и ЛАГ, связанную с ЗСТ или ВПС. Исследования показали улучшение ТФН и

гемодинамики. Открытое 1-летнее наблюдательное исследование продемонстрировало стойкие эффекты ситаксентана с течением времени [144]. Частота нарушений функции печени составила 3-5% при установленной дозе 100 мг один раз в день. Требуется ежемесячная проверка показателей функции печени. Ситаксентан взаимодействует с варфарином, а совместное назначение требует сокращения дозы варфарина, чтобы избежать увеличения МНО (Таблица 20).

Таблица 20 Потенциально значимые лекарственные взаимодействия при ЛАГ – целенаправленной терапии

ЛАГ препарат	Механизм взаимодейст.	Взаимодейст. препарат	Взаимодействие
Амбрисентан	?	Циклоспорин Кетоконазол	Необходима осторожность при совместном назначении амбрисентана с кетоконазолом и циклоспорином
Босентан	СУ3А4 стимулятор	Силденафил	Уровень силденафила снижается на 50%; уровень босентана повышается на 50%. Регулирование дозы или подбор другого лекарственного средства может не потребоваться.
	СУ3А4 субстрат	Циклоспорин	Уровень циклоспорина снижается на 50%; уровень босентана повышается в 4 раза. Комбинация противопоказана.
	СУ3А4 субстрат	Эритромицин	Повышается уровень босентана. При применении короткого курса терапии босентаном регулирование дозы препарата может не понадобиться.
	СУ3А4 субстрат	Кетоконазол	Уровень босентана увеличивается в 2 раза.
	СУ3А4 субстрат + ингибитор помпы солей жёлчных кислот	Глибенкламид	Увеличение частоты повышения аминотрансфераз. Потенциальное снижение гипогликемического эффекта глибенкламида. Комбинация противопоказана.
	Субстраты СУР2С9 и СУР3А4	Флуконазол, Амиодарон	Уровни босентана значительно повышены. Комбинация потенциально противопоказана.
	Стимуляторы СУР2С9 и СУР3А4	Рифампицин, Фенитоин	Уровень босентана снижается на 58%. Необходимость в регулировании дозы неизвестна.
	СУР2С9 стимулятор	Ингибитор ГМК КоА редуктазы	Уровень симвастатина снижается на 50%, подобные эффекты возможны с аторвастатином.
	СУР2С9 стимулятор	Варфарин	Повышенный метаболизм варфарина, может потребоваться

			подбор дозы варфарина. Рекомендуется интенсивный контроль варфарина после начала, но регулирование дозы обычно не требуется.
	Стимуляторы CYP2C9 и CYP3A4	Гормональные контрацептивы	Снижается уровень гормонов. Контрацепция ненадежна.
Ситаксентан	CYP2C9 ингибитор	Варфарин	Снижение метаболизма варфарина, при назначении ситаксентана необходимо снижение дозы варфарина до 80% и интенсивный контроль МНО
	? ингибитор транспортера ОАТБ	Циклоспорин	Повышение дозы ситаксентана, комбинация противопоказана.
Силденафил	CYP3A4 субстрат	Босентан	Уровень силденафила снижается до 50%; уровень босентана повышается на 50%. Регулирование дозы или подбор другого препарата может не понадобиться.
	CYP3A4 субстрат	Ингибитор ГМК КоА редуктазы	При конкурентном метаболизме может повышаться уровень симвастатина/аторвастатина. Уровень силденафила может увеличиться. Возможен повышенный риск рабдомиолиза.
	CYP3A4 субстрат	Ингибиторы ВИЧ протеазы	Ритонавир и саквинавир значительно повышают уровень силденафила. Обычно требуется регулирование дозы силденафила.
	CYP3A4 стимулятор	Фенитоин	Может снизиться уровень силденафила.
	CYP3A4 субстрат	Эритромицин	При коротком курсе силденафила регулирование дозы может не понадобиться.
	CYP3A4 субстрат	Кетоконазол	Повышаются дозы силденафила. Регулирование дозы может не понадобиться.
	CYP3A4 субстрат	Циметидин	Повышаются дозы силденафила. Регулирование дозы может не понадобиться.
	цГМФ	Нитраты, Никорандил	Тяжелая системная гипотензия, комбинация противопоказана.
	Тадалафил	CYP3A4 субстрат	Босентан
цГМФ		Нитраты, Никорандил	Тяжелая системная гипотензия, комбинация противопоказана.

цГМФ – циклический гуанозин монофосфат; ОАТБ - органические анионы транспортных белков. Таблица адаптирована Национальными центрами Легочной гипертензии Великобритании и Ирландии. Консенсусное заключение в Великобритании и Ирландии по ведению легочной гипертензии в клинической практике. Heart 2008; 94 (Suppl 1): 11 - 14.

Амбрисентан. Амбрисентан является АРЭ класса несульфонамидной, пропановой кислоты, селективный ингибитор рецепторов эндотелина-А. Амбрисентан был исследован в пилотном исследовании [145] и в двух больших РКИ (ARIES 1 и 2), которые продемонстрировали влияние на симптомы, ТФН, гемодинамику и время клинического ухудшения у больных с ИЛАГ и ЛАГ, связанной с ЗСТ и ВИЧ-инфекцией [146]. Открытое проспективное исследование продемонстрировало стойкость эффектов амбрисентана как минимум в течение 1 года [146]. Амбрисентан одобрен для лечения пациентов с ВОЗ ФК II и III. Утвержденная в настоящее время доза 5 мг один раз в день может быть увеличена до 10 мг один раз в день, когда препарат переносится как в начальной дозе.

Частота нарушений печеночных функциональных тестов колеблется от 0,8 до 3%. В небольшой группе пациентов, у которых проводилось лечение либо босентаном, либо ситаксентаном, терапия была прекращена из-за нарушений показателей функции печени, амбрисентан в дозе 5 мг переносился хорошо [147]. Тем не менее, пациенты, лечившиеся амбрисентаном требуют ежемесячной оценки функции печени. Сообщается об увеличении заболеваемости периферическими отеками в связи с использованием амбрисентана.

Ингибиторы фосфодиэстеразы-5 типа

Ингибирование цГМФ-разрушающего фермента фосфодиэстеразы-5 типа приводит к расширению сосудов через NO/цГМФ путь на участках экспрессии этого фермента. Поскольку легочные сосуды содержат значительное количество фосфодиэстеразы-5 типа, потенциальные клинические преимущества ингибиторов фосфодиэстеразы-5 типа были исследованы при ЛАГ. Кроме того, ингибиторы фосфодиэстеразы-5 типа оказывают антипролиферативный эффект [148, 149]. Все три ингибитора фосфодиэстеразы-5 типа, утвержденные для лечения эректильной дисфункции силденафил, тадалафил и варденафил, вызывают значимую вазодилатацию легочных кровеносных сосудов с максимальными эффектами, наблюдаемыми после 60, 75-90 и 40-45 минут, соответственно [150].

Силденафил. Силденафил является активным пероральным сильнодействующим и селективным ингибитором фосфодиэстеразы-5 типа. Многочисленные неконтролируемые исследования сообщили о благоприятном влиянии силденафила при ИЛАГ, ЛАГ, связанных с ЗСТ, ВПС и ХТЛГ [151 - 153]. РКИ (Super-1) на 278 пациентах ЛАГ, пролеченных силденафилом в дозе 20, 40 или 80 мг т.р.д. подтвердило благоприятное влияние на ТФН, симптомы и гемодинамику [154]. Постфактум анализ 84

больных ЛАГ, связанной с ВПС, получавших силденафил в исследовании Super-1, показал улучшение ТФН, гемодинамических параметров и функционального класса на 12 недель по сравнению с плацебо [155]. Утвержденная доза составляет 20 мг т.р.д., но длительный эффект до года был продемонстрирован только в дозе 80 мг т.р.д. В клинической практике часто необходимо титрование от 20 мг т.р.д. (в основном 40 - 80 мг т.р.д.). Исследование PACES по изучению добавления силденафила к эпопростенолу обсуждается в разделе "Комбинированная терапия" [156]. Большинство побочных эффектов силденафила были легкой или умеренной степени и, в основном, связаны с вазодилатацией (головные боли, покраснение, носовое кровотечение).

Тадалафил. Тадалафил однократный, однодозовый селективный ингибитор фосфодиэстеразы - 5 типа, в настоящее время одобрен для лечения эректильной дисфункции. РКИ (PHIRST) на 406 пациентах ЛАГ (\approx 50% на фоне терапии босентаном), получавших тадалафил 5, 10, 20 или 40 мг один раз в день, показали положительные результаты ТФН, симптомов, гемодинамики и время клинического ухудшения при макисимальной дозе [157]. Также был показан длительный эффект. Профиль побочных эффектов был аналогичен с силденафилом.

Экспериментальные соединения и альтернативные медикаментозные стратегии

Несмотря на прогресс в лечении ЛАГ, функциональные ограничения и выживаемость этих больных остаются неудовлетворительными. По этим причинам дополнительные терапевтические стратегии, адаптированные к различным патобиологическим изменениям в настоящее время изучаются с целью улучшения симптомов и дальнейшего прогноза. В настоящее время выполняются II и III фазы исследований следующих соединений: NO-независимые стимуляторы и активаторы цГМФ, ингаляционный вазоактивный интестинальный пептид, непростоаноидный агонист рецептора простаглицина, тканевый двойной АРЭ, ингибиторы тирозин-киназы (ингибитор фактора роста тромбоцитов), а также антагонисты серотонина.

Следующие дополнительные соединения находятся на ранней стадии разработки: ингибиторы про-киназы, ингибиторы рецептора сосудистого эндотелиального фактора роста, ингибиторы ангиопоэтина – 1 и ингибиторы эластазы.

Стратегии генной терапии были протестированы на животных моделях. Терапия стволовыми клетками оказалась эффективной у монокроталиновой модели крыс и в настоящее время проходит испытания на доказательство концепции и подбор соответствующих доз в исследовании с участием пациентов с ЛАГ.

Комбинированная терапия

Термин комбинированная терапия описывает одновременное использование более чем одного специфического препарата ЛАГ-класса, например, АРЭ, ингибитор фосфодиэстеразы-5 типа, простаноиды и новые соединения. Комбинированная терапия стала стандартом лечения во многих центрах ЛАГ, хотя и долговременная безопасность, и эффективность до сих пор убедительно не изучены. Многочисленные серии случаев показали, что различные комбинации препаратов оказались безопасными и эффективными [140, 158 - 161]. В одной из серий, поэтапное использование комбинированной терапии в соответствии с predetermined целью лечения было связано с улучшением результатов по сравнению с исторической контрольной группой [162].

Опубликованы результаты нескольких РКИ, оценивавших комбинированную терапию при ЛАГ. Относительно небольшое исследование BREATHE-2 [140] показало тенденцию к лучшему гемодинамическому влиянию исходной комбинации эпопростенола – босентана по сравнению с одним эпопростенолом. Исследование STEP-1 [163] по изучению безопасности и эффективности 12 недельной терапии ингаляционного илопроста в дополнение к босентану обнаружило незначительное увеличение Т6МХ на 26 м после вдыхания ($P = 0,051$). При проведении измерений до ингаляции плацебо улучшение расстояния в Т6МХ составило 19 м ($P = 0,14$). После 12 недель лечения какое-либо улучшение гемодинамики в группе илопроста до ингаляции установлено не было, но в группе илопроста время клинического ухудшения было значительно продлено (0 событий против 5 событий в группе плацебо; $P = 0,02$). Напротив, другое РКИ, COMBI, которое также изучало эффекты ингаляционного илопроста, добавленного к босентану, было преждевременно остановлено после бесполезности анализа, не показавшего эффект Т6МХ или времени клинического ухудшения [164].

Два других РКИ по комбинированной терапии включали: TRIUMPH [133] и PACES [156]. TRIUMPH изучал эффекты ингаляционного трепростинила у пациентов уже пролеченных босентаном или силденафилом. Первичная конечная точка, изменение Т6МХ на пике воздействия по сравнению с плацебо была на 20 м выше ($P < 0,0006$). На экспозиции минимального уровня, т.е. через > 4 часов после ингаляции, разница была 14 м в пользу группы трепростинила ($P < 0,01$). Каких-либо существенных различий в одышке по индексу Борга, функциональному классу и времени клинического ухудшения не было.

Исследование PACES рассматривало эффекты добавления силденафила к эпопростенолу у 267 пациентов ЛАГ. Наиболее актуальными из выводов этого исследования были значительные улучшения в Т6МХ и времени клинического ухудшения через 12 недель наблюдения. Следует отметить, что в этом исследовании зарегистрировано 7 случаев смерти и все они произошли в группе плацебо.

Существуют дополнительные данные РКИ по сочетанию АРЭ и ингибиторов фосфодиэстеразы-5 типа. В подгруппе пациентов, включенных в исследование EARLY [141] (босентан у пациентов с ЛАГ ВОЗ-ФК II), которые уже прошли терапию силденафилом, гемодинамический эффект дополнения босентана был сопоставим с результатами, полученными у больных без фонового лечения силденафилом. Описаны фармакокинетические взаимодействия между босентаном и силденафилом, которые выступают в качестве индукторов или ингибиторов цитохрома P450 CYP3A4, соответственно. Совместное назначение обоих веществ приводит к снижению уровня силденафила в плазме и увеличению плазменного уровня босентана [165]. Таким образом, пока нет признаков того, что эти взаимодействия связаны со снижением безопасности [166], но вопрос о том, значительно ли снижается клиническая эффективность силденафила остается еще на стадии обсуждения. Фармакокинетические взаимодействия между силденафилом и двумя другими доступными АРЭ, ситаксентаном и амбрисентаном, еще не сообщались.

В исследовании PHIRST [157] комбинация тадалафила и босентана привела к повышению ТФН до статистически значимой границы (анализ подгрупп). Для этих двух соединений также были показаны фармакокинетические взаимодействия (*Таблица 20*).

Сохраняется много открытых вопросов, касающихся комбинированной терапии, в том числе выбор сочетания лекарств, оптимальные сроки [первичная комбинация (у ранее не лечившихся пациентов) или последовательное сочетание (в зависимости от ответа на первый препарат)], время переключения и комбинирования. При возможности, когда применяется комбинированная терапия, пациенты должны рассматриваться в рамках клинических испытаний или реестров. Комбинированная терапия установленными препаратами ЛАГ рекомендуется у пациентов без адекватного ответа на моно-терапию, но комбинированная терапия должна быть назначена только экспертными центрами. Является ли ответ на монотерапию достаточным можно решить только на индивидуальной основе. Это относится к каждому конкретному пациенту, который, несмотря на монотерапию и оптимизированное фоновое лечение, имеет недостаточный клинический ответ (*Рисунок 2 и Таблица 22*).

Безопасность и эффективность ингибитора тирозин-киназы при ЛАГ должны быть исследованы в дальнейшем, а в настоящее время, использование этих препаратов должно быть ограничено РКИ.

Взаимодействие лекарств

Значимые лекарственные взаимодействия, связанные с препаратами специфической терапии ЛАГ показаны в *Таблице 20*. Эта таблица подчеркивает известные важные взаимодействия, но не включает в себя теоретически непроверенные взаимодействия, которые все еще могут быть клинически значимыми.

Босентан является индуктором цитохрома P450 изоферментов CYP3A4 и CYP2C9. Плазменные концентрации препаратов, метаболизированных этими изоферментами будут снижены при одновременном назначении босентана. Босентан также метаболизируется этими ферментами, так что их ингибирование может увеличить плазменную концентрацию босентана. В дополнение к взаимодействиям, показанным в *Таблице 20*, комбинация мощного ингибитора CYP3A4 (кетоконазола или ритонавира) и/или ингибитора CYP2C9 (например, амиодарон или флуконазол) с босентаном может привести к потенциально противопоказанному значительному увеличению плазменного уровня босентана, что является противопоказанием. Взаимодействия теоретически могут происходить с итраконазолом, такролимусом, сиролимусом, карбамазепином, фенитоином, фенобарбитоном, дапсоном и зверобоем.

Ситаксентан является ингибитором цитохрома P450 изофермента CYP2C9 и слабым ингибитором CYP3A4/5, CYP2C19 и CYP2C8. Он метаболизируется CYP2C9 и CYP3A4/5. Ситаксентан также может быть субстратом для органического аниона транспортирующих белков, а плазменные уровни ситаксентана могут повышаться от препаратов, которые взаимодействуют с органическими анионами транспортирующих белков, таких как циклоспорин, некоторые статины и лекарства от туберкулеза. При приеме внутрь с оральными контрацептивными препаратами, ситаксентан увеличивает воздействие эстрогена, который теоретически может привести к большому риску тромбоза.

Силденафил метаболизируется цитохромом P450 изоферментами CYP3A4 (основной путь) и CYP2C9 (дополнительный путь). Существует взаимосвязь увеличения биодоступности силденафила с уменьшенным клиренсом CYP3A4 субстратов, и CYP3A4 субстратов с бета-адреноблокаторами. Индукторы CYP3A4 такие как карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, рифампицин и зверобой могут значительно снизить уровень силденафила. Уровни силденафила незначительно увеличиваются на свежий сок грейпфрута, слабый ингибитор CYP3A4.

Наконец, необходимо обратить особое внимание, когда ЛАГ-специфический препарат назначается одновременно с антигипертензивными средствами, такими как β - адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и др., чтобы избежать чрезмерной системной гипотензии.

7.3.4 Лечение аритмий

Аритмии являются важной клинической проблемой у больных ЛАГ. В отличие от пациентов с заболеваниями левых отделов сердца, злокачественные желудочковые аритмии, такие как желудочковая тахикардия, трепетание и фибрилляция желудочков редки у больных ЛАГ. В серии 132 засвидетельствованных остановок сердца у пациентов с ЛАГ, фибрилляция желудочков наблюдалась лишь в 8% случаев [168]. Еще одна

серия из 231 пациента с ЛАГ или ХТЛГ после более 6-летнего периода не представила ни одного случая злокачественной желудочковой аритмии [46]. В рамках этой серии суправентрикулярные тахиаритмии происходили с ежегодной частотой 2,8%. Трепетание и мерцание предсердий были одинаково часты и, как аритмии, неминуемо приводили к ухудшению с клиническими признаками правожелудочковой сердечной недостаточности. Лечение трепетания предсердий оказалось более успешным, чем лечение фибрилляции предсердий. Восстановление стабильного синусового ритма было связано с благоприятным долгосрочным выживанием, в то время как стойкие фибрилляции предсердий были связаны с > 80% смертностью за 2 года [46]. Хотя перспективные и контролируемые данные отсутствуют, эти результаты показывают, что поддержание стабильного синусового ритма следует рассматривать в качестве важной цели лечения больных ЛАГ. В целях достижения стабильного синусового ритма также следует рассматривать профилактику антиаритмическими препаратами без негативных инотропных эффектов, такими как амиодарон (см. взаимодействия в *Таблице 20*), даже если конкретные данные о его эффективности отсутствуют.

7.3.5 Баллонная предсердная септостомия

Пациенты с синдромом Айзенменгера и пациенты ИЛАГ с открытым овальным отверстием имеют преимущества выживания над теми, кто без открытого овального отверстия [169], что свидетельствует в пользу концепции предсердной септостомии в качестве лечения ИЛАГ. Создание межпредсердного справа-налево шунта может декомпрессировать правые камеры сердца, увеличить преднагрузку на ЛЖ и СВ [170, 171]. Кроме того, это повышает системный транспорт O_2 , несмотря на артериальную O_2 десатурацию [170] и снижает симпатическую гиперактивность. Рекомендуемый метод представляет собой градуированную баллонную предсердную септостомию, которая приводит к эквивалентному улучшению гемодинамики и симптомов, но с меньшим риском по сравнению с оригинальным рассекающим методом. Другие методы считаются экспериментальными [172].

Тщательная предварительная оценка рисков процедуры обеспечивает уменьшение смертности. Баллонную предсердную септостомию (БПС), следует избегать в терминальной стадии у пациентов с исходным средним ДПП > 20 мм рт.ст. и насыщением O_2 в покое < 80% от комнатного воздуха. До рассмотрения БПС пациенты должны находиться на оптимальной медицинской терапии, которая может включать предварительное кондиционирование с в/в инотропными препаратами. Данные свидетельствуют о пользе у пациентов с ВОЗ-ФК IV правожелудочковой сердечной недостаточностью, рефрактерной к медикаментозной терапии или с тяжелыми синкопальными симптомами [170, 171]. БПС также может рассматриваться у пациентов, ожидающих трансплантацию или когда

медикаментозная терапия не доступна. Тяжелая ИЛАГ была основным показанием к БПС у взрослых, хотя другие показания включают ЛАГ, ассоциированную с хирургически корригируемыми ВПС, ЗСТ, дистальной ХТЛГ, ЭЛВ и легочным капиллярным гемангиоматозом.

Опыт показывает улучшения в СИ, уменьшение давления правого предсердия с улучшением Т6МХ [170, 171].

Влияние БПС на долгосрочное выживание не было установлено в РКИ [170, 171]. БПС следует рассматривать как паллиативную или промежуточную процедуру, выполняемую только в центрах с опытом проведения этого метода [42].

7.3.6 Трансплантация

С появлением специфической терапии тяжелых форм ЛАГ сократилось количество пациентов, направляемых к специалистам по программам легочной трансплантации [42]. Отдаленные результаты медикаментозного лечения больных остаются неопределенными, а трансплантация должна оставаться важным вариантом для тех, кто не получает такую терапию. Исследования показывают, что у 25% пациентов с ИЛАГ специфическая медикаментозная терапия может быть неэффективна, а прогноз у пациентов с ВОЗ ФК III – IV является неблагоприятным [79, 97]. Международные практические руководства по оказанию помощи опубликованы Международным Обществом по трансплантации сердца и легких [173].

Прогноз ЛАГ варьирует в зависимости от этиологии, а ЛАГ, связанная с ЗСТ имеет худший прогноз, чем ИЛАГ даже при лечении простаноидами, в то время как пациенты с ЛАГ, связанной с ВПС, имеют лучшую выживаемость. Худший прогноз наблюдается у больных с ЭЛВ и легочным капиллярным гемангиоматозом из-за отсутствия эффективного медикаментозного лечения и при установлении диагноза пациенты должны быть внесены в список для трансплантации.

В любом случае, пациенты с признаками, определяющими худший профиль прогноза (*Таблица 15*), несмотря на максимальную медикаментозную терапию должны быть направлены на листинг трансплантации.

Обе трансплантации сердце-легкое и двойная трансплантация легких разработаны при ЛАГ, хотя порог неустранимой систолической дисфункции ПЖ и/или диастолической дисфункции ЛЖ неизвестен. Как следствие, каждый центр разработал собственную стратегию для выбора типа трансплантации у каждого конкретного больного. Однако из-за нехватки донорских органов, у большинства пациентов рассматривается двойная трансплантация легких. Хотя после двойной трансплантации легких постнагрузка ПЖ немедленно снижается, систолическая ПЖ и диастолическая ЛЖ функции немедленно не улучшаются, а гемодинамическая нестабильность является частой проблемой в раннем послеоперационном периоде. Оказалось, что обе одно и двусторонние

процедуры проводились с аналогичным выживанием. Однако любое осложнение, происходящее в аллотрансплантате после трансплантации одного легкого связано с тяжелой гипоксемией. В настоящее время подавляющее большинство пациентов во всем мире подверглось двусторонней пересадке легких, о чем свидетельствуют цифры реестра Международного общества сердца и трансплантации легких [174].

Хотя больные с синдромом Айзенменгера из-за простых шунтов получили лечение изолированной трансплантацией легкого и восстановлением сердечного дефекта [174], пациенты с дефектами межжелудочковой перегородки могут иметь лучший результат с сердечно-легочной трансплантацией [175].

Общая 5-летняя выживаемость после трансплантации при ЛАГ составляет 45-50% с последующими показателями хорошего качества жизни [174].

7.3.7 Алгоритм лечения

• Алгоритм лечения пациентов с ЛАГ [176] показан на Рисунке 2. Классы рекомендаций и уровни достоверности при лечении ЛАГ [177] показаны в *Таблице 21*. Определение клинического ответа на лечение представлено в *Таблице 22*. Нормативно утвержденные и маркированные методы медикаментозного лечения ЛАГ по определенным странам показаны в *Таблице 23*. Потенциальные взаимодействия лекарств приведены в *Таблице 20*.

Таблица 21 Рекомендации по эффективности специфической лекарственной терапии, баллонной предсердной септостомии и легочной трансплантации при легочной артериальной гипертензии (группа 1) в соответствии функциональным классом ВОЗ (ВОЗ - ФК)				
Показатель/лечение		Классы рекомендаций – уровни достоверности		
		ВОЗ - ФК II	ВОЗ – ФК III	ВОЗ – ФК IV
Блокаторы кальциевых каналов		I - C ^a	I - C ^a	-
Антагонисты рецепторов эндотелина	Амбрисентан	I - A	I - A	IIa – C
	Босентан	I - A	I - A	IIa – C
	Ситаксентан	IIa - C	I - A	IIa – C
Ингибиторы фосфодиэстеразы – 5 типа	Силденафил	I – A	I - A	IIa – C
	Тадалафил ^b	I – B	I – B	IIa – C
Простаноиды	Берапрост	-	IIb – B	-
	Эпопростенол (в/в)	-	I - A	I - A
	Илопрост	-	I - A	IIa – C

	(ингаляции)			
	Илопрост (в/в)	-	IIa – C	IIa – C
	Трепростинил (п/к)	-	I – B	IIa – C
	Трепростинил (в/в)	-	IIa – C	IIa – C
	Трепростинил (ингаляции) ^b	-	I – B	IIa – C
Начальная комбиниров. лек. терапия		-	-	IIa – C
Секвенц. комбиниров. лек. терапия		IIa - C	IIa – B	IIa – B
Баллонная предсердная септостомия		-	I – C	I – C
Трансплантация легких		-	I - C	I – C
<p>^a Только у ответивших на острый вазореактивный тест, I – для идиопатической ЛАГ, наследственной ЛАГ и ЛАГ, связанной с аноректиками; IIa для АЛАГ состояний.</p> <p>^b Регулярная проверка в Европейском союзе.</p>				

• Классы препаратов перечислены в алфавитном порядке (АРЭ, ингибиторы фосфодиэстеразы-5 типа, простаноиды) и одно соединение приведено в алфавитном порядке в пределах каждого класса на *Рисунке 2* и в *Таблицах 21* и *23*.

Таблица 22 Определение неадекватной реакции на лечение ЛАГ (см. также раздел 7.2.5 и 7.2.6)

Недостаточный клинический эффект у пациентов, у которых было начато лечение при ВОЗ - ФК II или III:

- (1) приводящий к клиническому статусу, определяемому как стабильный и не удовлетворительный
- (2) приводящий к клиническому статусу, определяемому как нестабильный и клиническое ухудшение

Неадекватный клинический ответ у пациентов, у которых было начато лечение при ВОЗ-ФК IV:

- (1) Нет быстрого улучшения (перехода) к ВОЗ-ФК III или выше
- (2) приводящий к клиническому статусу, определяемому как стабильный и не удовлетворительный

• Алгоритм лечения к пациентов других клинических групп не применяется, и особенно у пациентов с ЛГ, связанной со 2 группой – заболеваниями левых отделов сердца или с 3 группой – заболеваниями легких. Кроме того, в РКИ в основном были оценены различные методы

лечения ИЛАГ, наследственных ЛАГ, ЛАГ, вызванных аноректическими препаратами, а также ЛАГ, связанных с ЗСТ или ВПС (без или с хирургической коррекцией). Классы рекомендаций и уровни достоверности при других подгруппах ЛАГ ниже (см. раздел, посвященный определенным подвидам ЛАГ).

Таблица 23 Нормативное утверждение и маркировки ЛАГ специфической лекарственной терапии в определенных странах			
Лечение	Страна	Маркировка	
		Этиология	ВОЗ - ФК
БКК	-	-	-
Амбрисентан	США, Канада ЕС	ЛАГ ЛАГ	II – III - IV II – III
Босентан ^a	ЕС США, Канада	ЛАГ ЛАГ	II – III II – III - IV
Ситаксентан	ЕС	ЛАГ	III
Силденафил	США, Канада ЕС	ЛАГ ЛАГ	II – III - IV II – III
Тадалафил ^b	США	ЛАГ	II – III - IV
Берапрост	Япония, Корея	ЛАГ	II – III - IV
Эпопростенол (в/в)	Европа ^c США, Канада	ЛАГ ИЛАГ и ЛАГ- ЗСТ	III - IV III - IV
Илопрост (ингаляции)	ЕС США	ИЛАГ ЛАГ	III III - IV
Илопрост (в/в)	Новая Зеландия	ИЛАГ, ЛАГ-ЗСТ и ХТЛГ	III - IV
Трепростинил (п/к)	США Канада ЕС ^d	ЛАГ ЛАГ ИЛАГ	II – III – IV III – IV III
Трепростинил (в/в)	США ^c Канада	ЛАГ ЛАГ	II – III - IV III – IV
Трепростинил (ингаляции) ^b	США	ЛАГ	III

^a Конкретно утверждено также для ЛАГ, связанной с врожденными системно – легочными шунтами и физиологией Айзенменгера.

^b Под регулярной проверкой Европейского союза.

^c Эпопростенол не зарегистрирован в Европе через централизованную процедуру ЕАЛС, но на национальной основе одобрен в различных европейских странах.

^d Трепростинил не зарегистрирован в Европе через централизованную процедуру ЕАЛС, но официально утвержден во Франции и в других странах через процесс взаимного признания на национальной основе.

^e В случае непереносимости подкожной формы.

ЗСТ - заболевания соединительной ткани; ХТЛГ - хронические тромбоэмболические легочные гипертензии; ЕАЛС – Европейское агентство лекарственных средств; ИЛАГ – идиопатическая легочная артериальная гипертензия; ЛАГ – легочная артериальная гипертензия, ВОЗ-ФК - Всемирная организация здравоохранения - функциональный класс.

- Предложенный первичный подход после диагностики ЛАГ заключается в принятии общих мер, инициации поддерживающей терапии и направлении в экспертный центр.

- Острый тест вазореактивности должен проводиться у всех пациентов с ЛАГ 1 группы, хотя у пациентов с ИЛАГ, наследственной ЛАГ и ЛАГ, связанной с использованием аноректиков, наиболее вероятно проявление острого положительного ответа и получение пользы от терапии высокими дозами БКК. Вазореактивных пациентов, как указано выше, следует лечить оптимально переносимыми дозами БКК (см. раздел 7.3.3); адекватный ответ должен быть подтвержден через 3-4 месяца лечения.

- Нечувствительных к острому вазореактивному тесту пациентов с ВОЗ-ФК II следует лечить АРЭ или ингибиторами фосфодиэстеразы-5 типа.

- Нечувствительные к острому вазореактивному тесту или ответившие, которые остаются в (или прогрессируют) ВОЗ ФК-III должны рассматриваться как кандидаты для лечения либо АРЭ, либо ингибиторами фосфодиэстеразы – 5 типа, либо простаноидами.

- Поскольку равное сравнение среди различных лекарственных соединений не доступно, терапия первой линии, основанная на доказательствах не может быть предложена. В этом случае выбор препарата зависит от целого ряда факторов, включая определение статуса, способа введения, профиля побочных эффектов, предпочтений пациента и опыта врачей. Некоторые эксперты из-за положительного влияния на выживаемость пациентов ВОЗ-ФК III в качестве первой линии все еще используют в/в эпопростенол.

- У пациентов с ЛАГ ВОЗ-ФК IV непрерывное в/в введение эпопростенола рекомендуется в качестве терапии первой линии из-за положительного влияния на выживаемость в этой категории больных. В США п/к и в/в трепростинил был также одобрен для лечения пациентов с ЛАГ ВОЗ-ФК IV. Хотя РКИ, проведенных с в/в введением илопроста не существует, этот аналог простациклина был официально утвержден в Новой Зеландии.

- Хотя в США амбрисентан, босентан и силденафил утверждены для лечения пациентов с ЛАГ ВОЗ-ФК IV ФК, только небольшое число этих пациентов было включено в РКИ этих препаратов. Таким образом, большинство экспертов рассматривают эти методы лечения как терапию второй линии у тяжелобольных пациентов.

- У пациентов с ВОЗ-ФК IV также следует рассматривать первичную комбинированную терапию.

- В случае недостаточного клинического эффекта (*Таблица 22, Рисунок 2*) должна быть рассмотрена последовательная комбинированная терапия. Комбинированная терапия может включать либо АРЭ плюс ингибитор фосфодиэстеразы-5 типа, либо простаноид плюс АРЭ, либо простаноид плюс ингибитор фосфодиэстеразы-5 типа. Соответствующие протоколы времени и дозировок по ограничению возможных побочных эффектов сочетания

препаратов еще предстоит определить. В экспертных центрах также рассматривается тройная комбинированная терапия.

• БПС и/или трансплантация легкого показаны при ЛАГ с недостаточным клиническим ответом (*Таблица 22*) несмотря на оптимальное медикаментозное лечение или, когда медикаментозная терапия недоступна. Эти процедуры должны выполняться только в опытных центрах.

7.3.8 Уход в конце жизни и этические вопросы

Клиническое течение ЛГ является одним из прогрессирующих ухудшений, перемежающихся с эпизодами острой декомпенсации. Трудно предсказать, когда пациенты погибнут, потому что смерть может прийти либо внезапно, либо медленно из-за прогрессирующей сердечной недостаточности. Было показано, что врачи, лечащие пациентов, как правило, имеют тенденцию к завышенному позитивному прогнозированию и часто неправильно понимают пожелания своих пациентов.

Открытое и отзывчивое общение с пациентами позволяет всестороннее планирование и обсуждение их опасений, проблем и пожеланий, которые необходимы для хорошего лечения и ухода. Во время первичного обследования должны быть созданы возможности для обсуждения прогноза. Понимание того, что сердечно-легочная реанимация при тяжелой ЛГ имеет плохие результаты может позволить «не реанимировать по просьбе». Это может повысить шансы пациентов выбирать предпочтительное место ухода (лечения) в конце жизни.

Пациенты, приближающиеся к концу жизни требуют частой оценки их полных потребностей многопрофильной командой. Внимание должно уделяться контролю тревожных симптомов и назначению соответствующих лекарственных препаратов при отмене ненужных лекарств. Также очень важны хорошее информирование, психологическая, социальная и духовная поддержка. Специалистам паллиативного ухода следует проконсультироваться о пациентах, чьи потребности выходят за рамки опыта команды ЛГ.

7.4 Специфические разновидности легочной артериальной гипертензии

Некоторые состояния, включенные в группу 1-ЛАГ, хотя имеют сходство с ИЛАГ, обладают достаточными различиями, требующими конкретных комментариев. Эти состояния включают педиатрическую ЛАГ и АЛАГ формы (*Таблица 4*), такие как ВПС, ЗСТ, портальная гипертензия и ВИЧ-инфекция. Понимание этих различий является крайне важным, поскольку они могут повлиять не только на диагностический подход, но и на общее ведение ЛАГ.

7.4.1 Детская легочная артериальная гипертензия

Детская ЛГ похожа на болезнь взрослого человека, даже если легкие все

еще развиваются у растущего ребенка. Худший прогноз у детей со средней выживаемостью 10 месяцев по сравнению с 2,8 лет у взрослых не был подтвержден [8]. Точная заболеваемость и распространенность ЛГ у детей не известны. Все формы ЛГ включенные в клиническую классификацию (Таблица 4), были описаны у детей, но у большинства больных ЛГ присутствует в ассоциированном варианте с ВПС или идиопатической/наследственной формой. Напротив, распространенность ЛГ, связанной с ЗСТ, портальной гипертензией, ВИЧ-инфекцией, лекарствами и токсинами ниже. Недоношенные пациенты с хроническими заболеваниями легких являются растущим поколением. Стойкие ЛГ новорожденных также классифицируются под ЛАГ. Ее течение, лечение и исход являются довольно различными, что оправдывает их исключение из этого обсуждения [178].

Среди механизмов, участвующих в развитии ЛАГ у детей и взрослых, четких различий не было выявлено.

Диагностика

На основе старых исследований считалось, что 40% детей с ИЛАГ были вазореактивными, но кажется, что новые цифры ближе к популяции взрослых пациентов с диапазоном 10-15% от остро реагирующих или даже меньше [179, 180].

Дети часто представляются более больными, чем взрослые. Одышка, усталость и плохое прибавление в весе являются общими симптомами. Обмороки чаще наблюдаются в детстве, но явная (манифестная) недостаточность ПЖ является поздним событием и ребенок может внезапно умереть до появления недостаточности ПЖ. Предлагается аналогичное обследование, что и у взрослых. Даже если некоторые ассоциации являются редкими, они должны быть исключены до определенного диагноза. Существенным является подробный семейный и личный анамнез с данными беременности, родов и послеродового периода. Могут быть проведены ТБМХ и сердечно-легочный нагрузочный тест, но необходимы специальные знания и соотношение полученных данных с возрастом. Диагностика требует КПС и вазореактивных исследований, которые проводятся как у взрослых. Эти процедуры у детей могут потребовать общего наркоза, что увеличивает риски.

Терапия

Ответ на терапию трудно предсказать, так как у некоторых пациентов развивается драматический ответ, а некоторые требуют быстрой эскалации терапии. Терапевтический алгоритм, используемый у детей аналогичен тому, который применяется у взрослых, даже если отсутствуют специфические РКИ. Несколько экспертных центров предложили определенные, но действительно очень схожие алгоритмы лечения [179]. Проведено только несколько исследований с целью подтвердить точные дозы новых методов лечения, которые должны применяться у детей.

Терапия должна включать тщательное последующее наблюдение. Быстрое лечение любой инфекции верхних или нижних дыхательных путей важно из-за опасности быстрого ухудшения. Использование антикоагулянтов является спорным поскольку каких-либо доступных исследований у детей нет. Профиль риск/польза является проблемой у маленьких детей. Использование аспирина вместо кумадина также является спорным. Консенсус достигнут в препятствии свертыванию крови у больных с явной правожелудочковой сердечной недостаточностью.

БКК используются у ответивших пациентов, но тщательное последующее наблюдение в динамике является обязательным, так как пациенты могут отказаться или не выдерживать длительную терапию.

Доступны данные с босentanом, фармакокинетика которого изучена в одном исследовании [181]. Несколько неконтролируемых исследований у детей дали положительные результаты, аналогичные взрослым, с выживаемостью 80-90% в 1 год [182]. Недавно Европейским Медицинским Агентством была одобрена разработка нового педиатрического формуляра. Данные о селективном антагонисте рецептора эндотелина-А не доступны до сих пор.

Силденафил продемонстрировал некоторую эффективность [183], а РКИ проводятся для определения дозы и эффективности.

Показания для эпопростенола аналогичны тем, которые у взрослых. Обычная начальная доза составляет 2 нг/кг/мин с быстрым увеличением. Оптимальные дозы значительно различаются между пациентами и, поэтому требуется индивидуальное титрование [184, 185]. Сообщалось о назначении в/в илопроста и трепостинила, как у взрослых. Пероральный берапрост используется только в некоторых странах, однако отсутствие доказательств эффективности является проблемой. П/к трепостинил может быть вариантом, но местная боль является серьезной проблемой у детей. Применение ингаляционного илопроста также сложно, но последний доклад продемонстрировал некоторую эффективность [186].

Хотя доказательств пока нет, большое число педиатрических пациентов получают комбинированную терапию [187]. Предсердная септостомия как и шунт Потта [188] возможны у детей с хорошими результатами. Как и у взрослых, излечение ЛАГ достигается только при трансплантации легких, но отсутствие подходящих доноров является серьезной проблемой.

Рекомендации по педиатрической ЛАГ представлены в *Таблице 24*.

7.4.2 Легочная артериальная гипертензия, связанная с врожденными сердечными шунтами

По клинической классификации ЛАГ, связанная с ВПС входит в группу 1 ЛАГ (*Таблица 4*). Специфическая клиническая классификация (*Таблица 6*) и анатомо-патологическая классификация (*Таблица 7*) являются полезными для более четкого определения каждого конкретного пациента с ЛАГ, связанной с ВПС [1, 16].

Таблица 24 Рекомендации для педиатрической ЛАГ		
Определение	Класс^a	Уровень^b
Диагностическое обследование ЛГ, предложенное для взрослых также должно быть рассмотрено у детей	Па	С
Терапевтический алгоритм ЛГ, предложенный для взрослых также должен быть рассмотрен у детей	Па	С
^a Класс рекомендаций. ^b Уровень достоверности.		

Эпидемиологические данные по-прежнему редки, поскольку исследований, разработанных для оценки масштабов распространения ЛАГ у взрослых с ВПС нет, хотя в недавнем исследовании было предложено 5 - 10% [189]. Сохраняющееся воздействие легочного кровотока способствует увеличению притока крови из-за системных - легочных шунтов, а также повышенное давление может привести к типичной обструктивной легочной артериопатии (аналогично другим формам ЛАГ), что приводит к увеличению ЛСС. Если ЛСС достигает или превышает системное сосудистое сопротивление, то шунт закрывается (синдром Айзенменгера) [190].

Диагноз

Признаки и симптомы синдрома Айзенменгера являются результатом ЛГ, низкого артериального насыщения O_2 и вторичного эритроцитоза. К ним относятся одышка, усталость и обмороки. У пациентов с ЛАГ, связанной с ВПС без обратного закрытия шунта, степень цианоза и эритроцитов может быть от легкой до умеренной. Пациенты с синдромом Айзенменгера также страдают от кровохарканья, инсультов, абсцессов мозга, нарушений коагуляции и внезапной смерти. Лица с синдромом Айзенменгера имеют сокращенную среднюю продолжительность жизни, хотя многие доживают до своего третьего или четвертого десятилетия, причем некоторые доживают даже до своего седьмого десятилетия [191]. У больных, внесенных в список для трансплантации легких или сердца и легких, когда немедикаментозная терапия была недоступна, выживаемость при синдроме Айзенменгера была лучше по сравнению с ИЛАГ – выживаемость за 3 года составила 77% по сравнению с 35% у нелеченных с ИЛАГ [192]. Все больные ВПС, те, кто с синдромом Айзенменгера наиболее тяжело страдают в плане ТФН.

Улучшение выживаемости, возможно, может произойти из-за сохранения функции ПЖ, поскольку ПЖ не подвергается ремоделированию при рождении и остается гипертрофированным. ПЖ также освобождается через шунт справа-налево, поддерживая системный СВ за счет гипоксемии и цианоза.

У пациентов с ВПС (особенно без шунта) также может развиваться ЛГ из-за заболеваний левых отделов сердца (группа 2, *Таблица 4*) или сопутствующих заболеваний легких (группа 3, *Таблица 4*). В этих случаях

как сообщено в разделе 7.1.12, рекомендуется комплексное диагностическое обследование.

Терапия

Тактика лечения пациентов с ЛАГ, связанной с ВПС и, в частности, пациентов с синдромом Айзенменгера в основном базируется на клиническом опыте экспертов, а не на формальных данных [190]. Недавно предложенный специфический алгоритм лечения аналогичен тому, что представлен на *Рисунке 2* [16].

Пациенты с синдромом Айзенменгера должны наблюдаться в специализированных центрах. Обучение пациентов, поведенческие изменения и понимание потенциальных медицинских факторов риска являются важными аспектами ведения.

У больных с синдромом Айзенменгера при различных обстоятельствах может быть клиническое ухудшение, в том числе не кардиологические операции с общим наркозом, обезвоживание, легочные инфекции и большие высоты. Рекомендуется избегать напряженную работу, но легкая деятельность представляется полезной. Беременность связана с высоким риском для матери и плода. Беременность должна предотвращаться, показана контрацепция.

Длительная терапия O_2 на дому может улучшить симптомы, но изменения выживаемости не были показаны, по крайней мере, когда O_2 предоставлялся только в ночное время [111]. Использование дополнительной O_2 терапии рекомендуется в случаях, при которых это приводит к последовательному повышению артериального насыщения кислородом и уменьшению симптомов.

Использование пероральной антикоагулянтной терапии при синдроме Айзенменгера является спорным: сообщается о высокой частоте тромбоза ЛА и инсульта, но также существует повышенный риск кровотечений и кровохарканья [195]. Данные по этому вопросу отсутствуют и, поэтому не могут быть даны конкретные рекомендации. Пероральное антикоагулянтное лечение может быть рассмотрено при тромбозе у пациентов с ЛГ, признаками сердечной недостаточности, а также отсутствием или наличием легкого кровохарканья [195].

Вторичный эритроцитоз полезен для адекватной транспортировки и доставки O_2 , а рутинное кровопускание следует избегать. Если присутствуют симптомы вязкости, следует провести кровопускание с изоволномической заменой, обычно, когда гематокрит составляет $> 65\%$. Дефицит железа должен быть откорректирован. Четких данных, поддерживающих использование БКК у больных с синдромом Айзенменгера нет, эмпирическое использование БКК является опасным и его следует избегать.

Доступно одно РКИ с конкретной лекарственной терапией: босентан показан для улучшения Т6МХ и снижения ЛСС после 16 недель лечения у пациентов с ВОЗ-ФК III [142]. Длительное последующее наблюдение (40

недель) показало стойкое улучшение [196]. Босентан в настоящее время утвержден в Европе для лечения пациентов с синдромом Айзенменгера ВОЗ-ФК III. Каких-либо доступных исследований с использованием других АРЭ в этой области нет.

Существуют отдельные исследования с ингибиторами фосфодиэстеразы-5 типа силденафилом [197] и тадалафилом [198], показавшим благоприятные функциональные и гемодинамические результаты у пациентов с ЛАГ, связанной с ВПС и синдромом Айзенменгера.

Сообщено об использовании в/в эпопростенола у больных с синдромом Айзенменгера с благоприятными последствиями для гемодинамики и ТФН, хотя центральные линии подвергают пациента риску парадоксальной эмболии и сепсиса [120]. Доступные данные с использованием другого простаноида отсутствуют.

Опубликованные данные по комбинированной терапии отсутствуют, но обоснование такое же, как и при ИЛАГ. С момента введения целенаправленной терапии синдрома Айзенменгера, существует растущий интерес к пациентам с пред-синдромом Айзенменгера, рассматриваемым как неоперабельные на основе гемодинамических изменений (ЛСС слишком высокое), чтобы перестроить легочное сосудистое русло и провести интервенционную или хирургическую коррекцию. В этой ситуации невозможно дать какие-либо рекомендации, поскольку были сообщены только отдельные случаи.

Трансплантация сердце-легкие или легкие с кардиологической операцией является вариантом в особых случаях, не отвечающих на лечение, но ограничивается доступностью органа. Показатели ближайшей и отдаленной выживаемости после трансплантации сердце-легкие похожи на другие формы ЛАГ. Оценка отдаленной выживаемости больных с синдромом Айзенменгера решает, нужно ли и когда пациент должен быть внесен в список [16].

Рекомендации по легочной артериальной гипертензии, связанной с врожденными сердечными шунтами, приведены в *Таблице 25*.

7.4.3 Легочная артериальная гипертензия, связанная с заболеваниями соединительной ткани

ЛАГ является хорошо известным осложнением ЗСТ, таких как системный склероз, 114 системная красная волчанка, смешанные ЗСТ и, в меньшей степени, ревматоидный артрит, дерматомиозит и синдром Шегрена. ЛАГ, связанная с ЗСТ, в реестрах является вторым наиболее распространенным типом ЛАГ после ИЛАГ [3, 4].

Системный склероз, особенно, в своем ограниченном варианте (CREST синдром), представляет собой основное ЗСТ, связанное с ЛАГ. Распространенность гемодинамически доказанной ЛАГ в большой когорте пациентов с системным склерозом составляет от 7 до 12% [2, 114]. У этих больных, ЛАГ могут возникнуть в связи с интерстициальным фиброзом или в

результате изолированной легочной артериопатии. Кроме того, может присутствовать венозная легочная гипертензия вследствие заболеваний левых отделов сердца. Крайне важно определить какой механизм является действующим, поскольку это определяет лечение.

Таблица 25 Рекомендации по ЛАГ, связанной с врожденными сердечными шунтами		
Определение	Класс ^a	Уровень ^b
АРЭ босентан показан пациентам с синдромом Айзенменгера при ВОЗ-ФК III	I	B
Другие АРЭ, ингибиторы фосфодиэстеразы - 5 типа и простаноиды следует рассматривать у больных с синдромом Айзенменгера	IIa	C
При отсутствии значимого кровохарканья терапию пероральными антикоагулянтами следует рассматривать у больных с ЛА тромбозом или признаками сердечной недостаточности	IIa	C
Использование дополнительной O ₂ терапии следует рассматривать в тех случаях, когда она приводит к постепенному повышению артериального насыщения кислородом и уменьшению симптомов	IIa	C
При наличии симптомов вязкости кровопускание с изоволюмической заменой крови обычно должно рассматриваться, когда гематокрит составляет > 65%	IIa	C
Комбинированная терапия может рассматриваться у больных с синдромом Айзенменгера	IIb	C
У пациентов с синдромом Айзенменгера применение БКК не рекомендуется	III	C
^a Класс рекомендаций. ^b Уровень достоверности.		

Гистопатологические изменения при ЛАГ, связанные с ЗСТ обычно неотличимы от классических ИЛАГ, хотя есть более частое участие легочных вен [199]. Патофизиологические механизмы, ведущие к ЛАГ у больных с ЗСТ остаются неизвестными. Присутствие антиядерных антител, ревматоидного фактора, иммуноглобулинов G и отложение фракций комплемента в стенке легочных сосудов предполагает роль иммунологических механизмов.

Диагностика

По сравнению с ИЛАГ, пациенты с ЗСТ и ЛАГ в основном являются женщинами (соотношение женщин/мужчин 4:1) старшего возраста (средний возраст на момент установления диагноза - 66 лет), которые могут иметь

сопутствующие заболевания (легочный фиброз, заболевания левых отделов сердца), а также характеризуются укороченной выживаемостью [114]. Нескорректированный риск смерти при системном склерозе, связанном с ЛАГ по сравнению с ИЛАГ составляет 2,9 [200], а предикторы исходов такие же, как и при ИЛАГ (ДПП, ЛАД и СИ). Симптомы и клинические проявления очень похожи с ИЛАГ и пациенты иногда полагают, что наличие ИЛАГ может быть определено как взаимосвязь с ЗСТ посредством иммунологических скрининг тестов. КТ высокого разрешения является полезной для оценки наличия ассоциированных интерстициальных заболеваний легких. Изолированное снижение диффузионной способности монооксида углерода является частой патологией при системном склерозе, связанном с ЛАГ.

Эхокардиографический скрининг для определения ЛГ ежегодно рекомендуется у бессимптомных больных со спектром склеродермических заболеваний, но только при наличии симптомов других ЗСТ. Экономическая эффективность этой стратегии не была уточнена по сравнению со скринингом симптомов (см. также раздел 7.1.5). Как и при других формах ЛАГ, КПС рекомендуется во всех случаях вероятной ЛАГ, связанной с ЗСТ, чтобы подтвердить диагноз, определить тяжесть и исключить заболевания левых отделов сердца. КПС является обязательной, если рассматриваются целевые препараты. Доля отреагировавших (респондентов) в остром вазореактивном тесте ниже, чем при ИЛАГ [66].

Терапия

Лечение больных с ЛАГ, связанной с ЗСТ представляется более сложной, чем у пациентов с ИЛАГ. Иммуносупрессивная терапия, комбинирующая глюкокортикостероиды и циклофосфамид может привести к клиническому улучшению у больных с ЛАГ, связанной с системной красной волчанкой или смешанными ЗСТ [201].

Длительный благоприятный ответ на лечение БКК у вазореактивных пациентов встречается реже, чем при ИЛАГ. Соотношение риск/польза оральных антикоагулянтов не очень хорошо понятно.

В лечении больных с ЗСТ и ЛАГ следует придерживаться тех же алгоритмов лечения, как и при ИЛАГ (*Рисунок 2*). Эта рекомендация основывается на том факте, что пациенты с ЗСТ были включены в большинство крупных РКИ, касающихся нормативного утверждения терапии ЛАГ, в том числе комбинированной терапии.

Анализ подгрупп пациентов со склеродермией, включенных в РКИ, проводимых с босентаном [139], ситаксентаном [202], силденафилом [155] и п/к трепростинилом [203] продемонстрировали благоприятный эффект. В некоторых из этих испытаний величина ответа в подгруппе ЛАГ, связанной с ЗСТ была ниже, чем при ИЛАГ.

В РКИ с участием больных со склеродермическим спектром заболеваний было показано улучшение ТФН, симптомов и гемодинамики

при непрерывной в/в терапии эпопростенолом в течение 3-месяцев [119]. Однако ретроспективный анализ показывает, что влияние в/в эпопростенола на выживаемость больных ИЛАГ оказалось лучше, чем у пациентов со склеродермией. Если медикаментозная терапия не эффективна, то наличие ЗСТ само по себе не является противопоказанием к трансплантации легких.

Рекомендации по легочной артериальной гипертензии, связанной с ЗСТ представлены в *Таблице 26*.

7.4.4 Легочная артериальная гипертензия, связанная с портальной гипертензией

ЛАГ является широко признанным осложнением хронических заболеваний печени [204, 205]. Портальная гипертензия, а не сами печеночные расстройства, оказались основным определяющим фактором риска для развивающихся ЛАГ [204].

Состояние не является необычным при ЛАГ, связанной с портальной гипертензией (также называется портолегочной гипертензией) и встречается у $\approx 10\%$ популяции с ЛАГ [3]. Считается, что у 1-2% пациентов с заболеваниями печени и портальной гипертензией развивается ЛАГ, однако доля ЛАГ может достигать 5% среди пациентов с тяжелым заболеванием печени, определенным для трансплантации печени [206]. Патогенез неясен и может быть связан с токсичными веществами, получаемыми из желудочно-кишечного тракта, которые не устраняются печенью из-за портосистемных шунтов, что вызывает повреждение эндотелия легкого. Другая возможность заключается в том, что состояние с высоким СВ включает ЛАГ.

Таблица 26 Рекомендации по ЛАГ, связанной с заболеваниями соединительной ткани

Определение	Класс ^a	Уровень ^b
У пациентов с ЛАГ, связанной с ЗСТ рекомендуется алгоритм ведения аналогичный у больных с ИЛАГ	I	A
У симптомных больных со склеродермическим спектром заболеваний для выявления ЛГ рекомендуется эхокардиографический скрининг	I	B
У симптомных больных со всеми другими ЗСТ для выявления ЛГ рекомендуется эхокардиографический скрининг	I	C
КПС показана во всех случаях вероятной ЛАГ, связанной с ЗСТ, особенно, если рассматривается специфическая лекарственная терапия	I	C
Пероральные антикоагулянты должны рассматриваться на индивидуальной основе	IIa	C
Эхокардиографический скрининг для выявления ЛГ может быть рассмотрен у бессимптомных больных со склеродермическим спектром заболеваний	IIIb	C
^a Класс рекомендаций. ^b Уровень достоверности.		

Диагностика

Клиническая картина у пациентов с портолегочной гипертензией может отличаться от ИЛАГ или может включать целый комплекс симптомов и признаков основного заболевания печени [204].

Эхокардиографический скрининг для определения ЛГ у пациентов с заболеваниями печени является подходящим у симптоматических больных и/или кандидатов для трансплантации печени. КПС должна проводиться во всех случаях с повышенным систолическим ЛАД, чтобы уточнить основные гемодинамические изменения и определить прогностические и терапевтические последствия. Пациенты с портолегочной гипертензией имеют значительно более высокий СВ и значительно сниженное системное сосудистое сопротивление и ЛСС по сравнению с пациентами с ИЛАГ. В ретроспективном исследовании [204] у пациентов с портолегочной гипертензией выживаемость была лучше, чем у больных с ИЛАГ, хотя это обсуждается.

Терапия

Портолегочная гипертензия является частью спектра заболеваний ЛАГ и, в целом, эти пациенты должны лечиться аналогично другим формам ЛАГ, с учетом наличия заболеваний печени и ее последствий для их лечения. В этой ситуации также может быть применен адаптированный алгоритм лечения (*Рисунок 2*).

Антикоагулянтную терапию следует избегать у пациентов с повышенным риском кровотечения. β -адреноблокаторы, часто используемые для лечения пациентов с портальной гипертензией, назначаются для снижения риска кровотечений из варикозно расширенных вен ухудшают гемодинамику и ТФН у пациентов с портолегочной ЛАГ [207].

Пациенты с портолегочной гипертензией были исключены почти из всех РКИ по ЛАГ. Исследование серии случаев позволяет предположить, что эпопростенол, босентан и силденафил могут оказать полезный гемодинамический и клинический эффект у отдельных пациентов [208 - 210]. В ретроспективном исследовании лечение босентаном оказалось лучше, чем ингаляции илопроста [211]. Должен проводиться тщательный мониторинг, если начинается лечение АРЭ из-за гепатотоксичности этих соединений.

ЛАГ могут существенно увеличить риск, связанный с трансплантацией печени и, как правило, ЛАГ является противопоказанием, если среднее ЛАД составляет ≥ 35 мм рт.ст. и/или ЛСС ≥ 250 dynes.s.cm⁻⁵ [206, 212]. Предполагается, что специфическую лекарственную терапию ЛАГ следует использовать для улучшения гемодинамики до трансплантации печени, однако влияние на результаты трансплантации печени не были оценены в достаточной степени [213].

У отобранных пациентов с терминальной стадией заболевания печени и тяжелой ЛГ может быть рассмотрена комбинированная трансплантация печени-легких или печени-сердца-легкого. Крупные серии комбинированных

печень-легкие трансплантаций в настоящее время сообщают о 62% выживаемости за 3 года. По всему миру этот вариант лечения предлагается только несколькими центрами.

Рекомендации по легочной артериальной гипертензии, связанной с портальной гипертензией обобщены в *Таблице 27*.

Таблица 27 Рекомендации по ЛАГ, связанной с портальной гипертензией		
Определение	Класс ^a	Уровень ^b
Эхокардиографический скрининг для выявления ЛГ рекомендуется у симптомных больных с заболеваниями печени и/или у кандидатов на трансплантацию печени	I	B
У больных с ЛАГ, связанной с портальной гипертензией следует рассматривать тот же алгоритм, что и при лечении больных с ИЛАГ, принимая во внимание сопутствующие заболевания	IIa	C
Антикоагулянтная терапия не рекомендуется у пациентов с повышенным риском кровотечения	III	C
Выраженная ЛАГ является противопоказанием к трансплантации печени, если среднее ЛАД составляет ≥ 35 мм рт.ст. и/или ЛСС ≥ 25 dynes.s.cm ⁻⁵	III	C
^a Класс рекомендаций. ^b Уровень достоверности.		

7.4.5 Легочная артериальная гипертензия, связанная с инфицированием вирусом иммунодефицита человека

Использование высокоактивной антиретровирусной терапии и агрессивной терапии оппортунистических инфекций способствовало увеличению средней продолжительности жизни ВИЧ-инфицированных пациентов. Следовательно, спектр осложнений был перенесен на другие длительные состояния, в том числе сердечно-сосудистые заболевания, такие как дилатационная кардиомиопатия, перикардальные нарушения, неинфекционный тромботический эндокардит, ускоренный атеросклероз и ЛАГ. Первоначальная распространенность ЛАГ составляла 0,1-0,5%, по высчитанным оценкам - 0,1% в год [214]. Было высказано мнение, что использование высокоактивной антиретровирусной терапии может привести к снижению частоты ЛАГ, связанной с инфицированием ВИЧ, но исследование населения, недавно проведенное во Францию противоречит этой гипотезе, поскольку вычисленная минимальная распространенность ВИЧ-ассоциированной ЛАГ составила 0,46%, что очень похоже на предэпоху высокоактивной антиретровирусной терапии [49].

Патогенез ЛАГ, связанной с ВИЧ-инфекцией остается неясным. Отсутствие вирусных частиц в комплексных плексиформных поражениях,

обнаруженное у этих пациентов показывает, что косвенное действие вирусной инфекции на процессы воспаления и факторы роста могут выступать в качестве триггера у предрасположенных пациентов [49].

Диагностика

ЛАГ, связанная с ВИЧ-инфекцией разделяет аналогичные клинические признаки с ИЛАГ. На момент постановки диагноза 71-81% пациентов имеют тяжелый ВОЗ-ФК [49, 122]. Пациенты могут поступать с другими факторами риска ЛАГ, такими как заболевания печени (хронический гепатит В или С), воздействие препаратов и токсинов или эмболия легочной артерии в связи с в/в введением препаратов (наркотиков) [49]. Среди пациентов с ЛАГ, ассоциированной с ВИЧ, в большей степени будут мужчины и в/в наркоманы. Более 80% пациентов хорошо контролируется высокоактивной антиретровирусной терапией, а число CD4-клеток не является фактором риска для ЛАГ [49, 122].

Бессимптомные ВИЧ-инфицированные пациенты не должны проходить обследование на ЛАГ. Эхокардиография должна проводиться у больных с необъяснимой одышкой для выявления ВИЧ-связанных сердечно-сосудистых осложнений таких, как миокардит, кардиомиопатии или ЛАГ. Подтверждение КПС является обязательным для установления диагноза ВИЧ-связанной ЛАГ и отсутствия заболеваний левых отделов сердца.

ЛАГ является независимым фактором риска смерти среди ВИЧ-инфицированных пациентов с такой же низкой 3-летней выживаемостью 21% как в наиболее тяжелых случаях (ВОЗ-ФК III/IV) по сравнению с 84% у слегка симптомных больных. В одноцентровом исследовании лучший результат был связан с количеством CD4 > 212 клеток/мл, высоко активной антиретровирусной терапией и терапией эпопростенолом [122].

Терапия

Лечение ЛАГ, связанной с ВИЧ-инфекцией менее хорошо разработано по сравнению с другими формами ЛАГ. Существует только три РКИ - одно с пероральным активным прогестероном берапростом [134] и два с селективным антагонистом рецепторов эндотелина амбрисентаном [146], допустивших включение пациентов с ВИЧ ЛАГ, которые составляют < 5% от общей численности населения.

Антикоагулянтная терапия обычно не рекомендуется из-за повышенного риска кровотечения, предполагаемых проблем осложнений и взаимодействия лекарств. Пациенты с ВИЧ ЛАГ оказались нечувствительны к вазореактивному тесту [66] и, следовательно, не должны получать БКК.

Несколько неконтролируемых исследований показывают, что в/в эпопростенол [122], п/к трепростинил [215] и ингаляции илопроста [216] могут улучшить переносимость физической нагрузки, гемодинамики и симптомы ЛАГ ВИЧ.

Два открытых исследования сообщили о результатах босентана у

больных с ЛАГ ВИЧ [217, 218], свидетельствуя об улучшении всех эффективных измерений, в том числе Т6МХ, ВОЗ-ФК, доплеровских гемодинамических показателей и инвазивной гемодинамики. Печеночная переносимость была похожа на ранее сообщавшиеся наблюдения при других формах ЛАГ. Интерпретация этих исследований ограничена небольшим размером выборки и открытым характером исследований.

В случае использования силденафила, доза должна быть скорректирована, если ритонавир и саквинавир из-за лекарственного взаимодействия назначаются вместе (Таблица 20).

ВИЧ-инфекция, как правило, рассматривается в качестве исключения критерия для трансплантации легких, даже если в некоторых центрах внедрена конкретная программа.

Рекомендации по легочной артериальной гипертензии, связанной с ВИЧ-инфекцией представлены в Таблице 28.

Таблица 28 Рекомендации по ЛАГ, связанной с ВИЧ-инфекцией		
Определение	Класс^a	Уровень^b
Эхокардиография показана пациентам с необъяснимой одышкой для выявления сердечно-сосудистых осложнений ВИЧ-инфекции	I	C
У больных ЛАГ, связанной с ВИЧ-инфекцией, с учетом сопутствующих заболеваний и лекарственных взаимодействий следует рассматривать тот же алгоритм лечения, что и у больных с ИЛАГ	IIa	C
У пациентов с повышенным риском кровотечений антикоагулянты не рекомендуются	III	C
^a Класс рекомендаций. ^b Уровень достоверности.		

8. Эндофлебит легочных вен и легочный капиллярный гемангиоматоз (группа 1')

Оба ЭЛВ и легочный капиллярный гемангиоматоз являются нечастыми состояниями, но все чаще признаются в качестве причин ЛАГ [219]. Они были классифицированы в специфическую подгруппу клинической классификации (Таблица 4, группа 1') для патологических, клинических и терапевтических различий с другими формами ЛАГ, включенными в группу 1'. В литературе зарегистрировано меньше 200 случаев ЭЛВ и легочного капиллярного гемангиоматоза. ЭЛВ и легочный капиллярный гемангиоматоз похожи в некоторых отношениях, особенно в связи с изменениями в легочной паренхиме, которые описаны выше. Сообщается о семейном возникновении ЭЛВ, у пациентов с этим заболеванием обнаружена мутация костного морфогенетического рецептора белка-2 [220]. Эти результаты показывают, что ЛАГ и ЭЛВ могут представлять различные фенотипические

проявления спектра одной болезни. В отличие от ИЛАГ, при ЭЛВ [221] существует преобладание мужчин и прогноз оказался хуже.

8.1 Эндофлебит легочных вен

8.1.1 Диагностика

Диагноз ЭЛВ с высокой вероятностью может быть установлен путем сочетания клинических подозрений, физикального осмотра, бронхоскопии и рентгенологических данных [221]. При этом неинвазивном подходе можно избежать биопсию легкого («золотой стандарт» для подтверждения диагноза ЭЛВ) в большинстве случаев. Большинство больных жалуется на одышку при физической нагрузке и усталость, клинические проявления не отличаются от ИЛАГ. Физикальное обследование может выявить утолщение концевых фаланг пальцев и двусторонние мелкопузырчатые хрипы при аускультации, что является характерным при других формах ЛАГ. Исследование серии случаев позволяет предположить, что у пациентов с ЭЛВ более тяжелая гипоксемия и гораздо более низкий потенциал диффузии окиси углерода, чем при других формах ЛАГ [54, 221, 222]. Это может быть объяснено наличием типичного хронического интерстициального отека легких при ЭЛВ и/или низким уровнем СВ и/или наличием открытого овального отверстия.

Рентгенография грудной клетки может выявить линии Керли В и периферические интерстициальные инфильтраты в дополнение к другим типичным признакам ЛГ.

Компьютерная томография высокого разрешения является исследованием выбора. Типичные результаты, предполагающие ЭЛВ, представляют собой наличие субплевральных утолщенных перегородок, центродолевых субплевральных фокусов уплотнения по типу «матового стекла» (в отличие от панлобулярного распределения, обнаруживаемого при ИЛАГ) и медиастинальной лимфаденопатии [54]. Ассоциация этих трех результатов была определена как 100% специфический маркер ЭЛВ в случаях ЛАГ с 66% чувствительностью. Кроме того, их наличие оказалось тесно связано с риском развития отека легких при терапии эпопростенолом [223, 224].

Поскольку ЭЛВ может быть связан со скрытым альвеолярным кровотечением, бронхоскопия с бронхоальвеолярным лаважем может быть полезным инструментом в диагностической стратегии. В ретроспективном исследовании были проанализированы результаты бронхоальвеолярного лаважа, проведенного у 19 больных с подозрением на ИЛАГ [222]. По сравнению с ИЛАГ восемь случаев ЭЛВ имеют повышенный уровень клеток, высокий процент гемосидеринсодержащих макрофагов и значительно высокие баллы по Golde. Процент макрофагов, лимфоцитов и нейтрофилов был аналогичен.

Гемодинамические проявления ЭЛВ подобны ИЛАГ. Важно отметить,

что ДЗЛА почти всегда нормально, потому что патологические изменения происходят в малых венулах и не влияют на большие легочные вены. Тестирование вазореактивности может быть осложнено острым отеком легкого.

8.2.2 Терапия

Медикаментозная терапия ЭЛВ не разработана. Наиболее важно то, что вазодилататоры и особенно простаноиды должны использоваться с большой осторожностью из-за высокого риска отека легких [223, 224]. Тем не менее, существуют сообщения об устойчивом клиническом улучшении у отдельных пациентов с этими препаратами. Какие-либо данные в отношении использования нового медикаментозного лечения, такого как АРЭ или ингибиторы фосфодиэстеразы - 5 типа в лечении ЭЛВ и легочного капиллярного гемангиоматоза отсутствуют. В связи с этим, терапия ЭЛВ должна осуществляться только в центрах с большим опытом в области лечения ЛГ, а пациенты должны быть полностью информированы о рисках. Предсердная септостомия может быть рассмотрена, но, как правило, ограничивается гипоксемией. Единственным радикальным лечением ЭЛВ и легочного капиллярного гемангиоматоза является трансплантация легкого, также после трансплантации при ИЛАГ о рецидивах заболевания не сообщалось. Пациенты с ЭЛВ должны быть направлены в центр трансплантации для обследования как только будет установлен диагноз.

Рекомендации по ЭЛВ представлены в *Таблице 29*.

Таблица 29 Рекомендации по эндофлебиту легочных вен		
Определение	Класс ^a	Уровень ^b
Направление больных с ЭЛВ на обследование в центр трансплантации показано как можно скорее после установления диагноза	I	C
Пациентов с ЭЛВ следует наблюдать только в специализированных центрах с большим опытом в ЛАГ в связи с риском отека легких после начала специфических ЛАГ препаратов	IIa	C
^a Класс рекомендаций. ^b Уровень достоверности.		

8.2 Легочный капиллярный гемангиоматоз

Это очень редкое состояние, которое может быть трудно отличить от ЭЛВ, а диагностические и терапевтические аспекты являются весьма схожими. Зачастую только анатомо-патологическое исследование способно различить два состояния [20].

9. Легочная гипертензия в связи с заболеваниями левых отделов сердца (группа 2)

Большинство достижений в лечении ЛГ были сделаны при ЛАГ. В тоже время, практически никакого прогресса не было сделано при наиболее частых формах ЛГ, встречающихся у больных с заболеваниями левых отделов сердца, заболеваниями легких или ХТЛГ. Несмотря на отсутствие данных, препараты с доказанной эффективностью при ЛАГ все чаще используются при других формах ЛГ. Это может быть клинически оправдано у некоторых тщательно отобранных пациентов, но может оказаться бесполезным или даже вредным и у многих других. Это обстоятельство вызывает беспокойство, а применение препаратов при других формах ЛГ за пределами экспертных центров не поощряется.

Патология, патофизиология и эпидемиология ЛГ вследствие заболеваний левых отделов сердца обсуждались ранее.

ЛГ имеет плохой прогноз у больных с хронической сердечной недостаточностью [225]. В одном исследовании частота смертности через 28 месяцев наблюдения составила 57% у больных с умеренной ЛГ по сравнению с 17% у пациентов без ЛГ. Кроме того, пациенты, которые имеют ЛСС, превышающее 6-8 Wood units (480-640 dynes.s.cm⁻⁵), имеют повышенный риск послеоперационной недостаточности ПЖ после трансплантации сердца.

9.1 Диагностика

Диагностический подход к ЛГ, развившейся в результате заболеваний левых отделов сердца подобен при ЛАГ, доплер эхокардиография является наилучшим инструментом для скрининговых целей. Диастолическую дисфункцию ЛЖ следует подозревать при наличии расширенного левого предсердия, мерцания предсердий, характерных изменений в профиле митрального потока, профиле легочного венозного потока, в доплеровских сигналах тканей митрального кольца и гипертрофии ЛЖ [64, 226].

Данные доплеровской оценки тканей показывают, что соотношение E/E' скорости раннего потока на митральном клапане (E), разделенное на раннее диастолическое (E') удлинение скоростей тесно связано с давлениями наполнения ЛЖ: когда отношение E/E' превышает 15, давления наполнения ЛЖ повышаются, а когда это соотношение ниже 8, давления наполнения ЛЖ снижаются; если $15 > E/E' > 8$, то требуются дополнительные неинвазивные исследования [64]. Характерные клинические и эхокардиографические особенности ЛГ, связанной с диастолической дисфункцией приведены в *Таблице 30* [227].

Хотя увеличенное давление заполнения левого желудочка может быть оценено доплер эхокардиографией [64, 228], инвазивное измерение ДЗЛА или конечно – диастолического давления ЛЖ может быть необходимо для подтверждения диагноза ЛГ, связанной с заболеванием левых отделов сердца (см. также раздел 7.1.11) [64]. ДЗЛА и конечно – диастолическое давление ЛЖ могут быть «псевдонормальными», особенно когда пациенты пролечены

мочегонными препаратами. В этих условиях было предложено проведение нагрузочных объемных гемодинамических тестов для определения дисфункции ЛЖ, но эти диагностические инструменты требуют дальнейшей стандартизации. Повышенный транспульмональный градиент (среднее ЛАД минус среднее ДЗЛА) > 12 мм рт.ст. является предиктором внутренних изменений в малом круге кровообращения с преобладающим пассивным увеличением ДЗЛА. У некоторых пациентов может быть трудно отличить ЛАГ от ЛГ, связанной с дисфункцией ЛЖ, особенно у больных с пограничными значениями ДЗЛА (15-18 мм рт.ст.).

Таблица 30 Факторы, способствующие диагностике диастолической дисфункции левого желудочка при наличии легочной гипертензии, определенной по доплер эхокардиографии

Клинические признаки

Возраст > 65 лет

Повышенное систолическое артериальное давление

Повышенное пульсовое давление

Ожирение, метаболический синдром

Гипертензия

Коронарная болезнь сердца

Сахарный диабет

Мерцательная аритмия

Эхокардиография

Расширение левого предсердия

Концентрическое ремоделирование ЛЖ (относительная толщина стенки > 0,45)

Гипертрофия ЛЖ

Наличие эхокардиографических показателей повышенного давления наполнения ЛЖ

Промежуточное обследование (после эхокардиографии)

Симптоматический ответ на диуретики

Чрезмерное повышение систолического артериального давления при нагрузке

Повторная оценка рентгенографии грудной клетки в соответствии с сердечной недостаточностью

Модифицировано Ноерг с соавт. [227]; ЛЖ – левый желудочек.

Польза определения уровней BNP плазмы для диагностики заболеваний левых отделов сердца при наличии ЛГ не точно установлена, поскольку повышение BNP может наблюдаться при обоих патофизиологических состояниях. Ценность проведения гемодинамического теста с помощью нагрузки или жидкости также недостаточно хорошо определена.

Роль, значение и проведение фармакологического тестирования остается неясной при ЛГ, обусловленной заболеваниями левых отделов сердца, хотя

оно рекомендуется у кандидатов на пересадку сердца для выявления пациентов с более высоким риском развития острой послеоперационной недостаточности ПЖ [229]. У кандидатов на пересадку сердца стойкое повышение ЛСС $> 2,5$ Wood units и/или ГТД (градиент транспульмонального давления) > 15 мм рт.ст. связаны примерно 3-кратным увеличением риска недостаточности ПЖ и ранней посттрансплантационной смертностью [230]. Когда ЛСС может быть снижено фармакологически (например, с в/в нитропруссидом) этот риск может быть уменьшен [231]. Отсутствие консенсуса по стандартизированному протоколу приводит к использованию различных препаратов для проверки реакции малого круга кровообращения, в том числе инотропных веществ, вазодилаторов, простаноидов, NO и ингибиторов фосфодиэстеразы-5 типа. Острая послеоперационная недостаточность ПЖ также может наблюдаться у пациентов с нормальной исходной легочной гемодинамикой, предполагая вовлечение других механизмов.

9.2 Терапия

В настоящее время какого-либо специфического лечения ЛГ, связанной с заболеваниями левых отделов сердца не существует. Ряд препаратов (включая диуретики, нитраты, гидралазин, ингибиторы АПФ, β - адреноблокаторы, несиритид и инотропные агенты) или мероприятия (имплантация вспомогательного аппарата левожелудочкового кровообращения, клапанная хирургия, ресинхронизирующая терапия и трансплантация сердца) могут понизить ЛАД более или менее быстро в результате снижения давления заполнения левых отделов сердца [12]. Таким образом, ведение ЛГ, обусловленной заболеваниями левых отделов сердца, должно быть направлено на оптимальное лечение основного заболевания. При ЛГ противопоказанных препаратов для лечения сердечной недостаточности нет [226]. В нескольких исследованиях была рассмотрена роль препаратов, рекомендуемых в настоящее время для лечения ЛАГ. РКИ по оценке эффектов хронического использования эпопростенола [232] и босентана [233, 234] при тяжелой сердечной недостаточности были досрочно прекращены из-за повышенной частоты событий в исследуемых группах лекарственных препаратов по сравнению с обычной терапией. Небольшие исследования недавно предположили, что силденафил может улучшить ТФН и качество жизни больных с ЛГ, связанной с заболеваниями левых отделов сердца [235]. История медикаментозной терапии сердечной недостаточности полна примеров, когда препарат оказывал позитивное воздействие на суррогатные конечные точки, но в конечном итоге оказалось, что наносит ущерб, как ингибиторы фосфодиэстеразы-3 типа. Таким образом, использование ЛАГ специфических препаратов не рекомендуется до получения надежных данных из долгосрочных исследований, особенно при «непропорциональной» ЛГ, связанной с заболеваниями левых отделов сердца (Таблица 3). Стойкое снижение ЛГ ожидается в течение нескольких недель

или месяцев у большинства пациентов, успешно прооперированных по поводу заболевания митрального клапана, даже если ЛГ является фактором риска для операции [33, 236].

Рекомендации по ЛГ, обусловленной заболеваниями левых отделов сердца, представлены в *Таблице 31*.

Таблица 31 Рекомендации по ЛАГ, связанной с заболеваниями левых отделов сердца		
Определение	Класс ^a	Уровень ^b
У пациентов с ЛГ, обусловленной заболеванием левых отделов сердца, рекомендуется оптимальное лечение основного заболевания левых отделов сердца.	I	C
Пациенты с «непропорциональной» ЛГ, связанной с заболеваниями левых отделов сердца (<i>Таблица 3</i>), должны быть включены в РКИ, ориентированные на ЛГ специфические препараты.	IIa	C
Повышенное давление левостороннего заполнения может быть оценено доплеровской эхокардиографией.	IIb	C
Инвазивные измерения ДЗЛА или конечно - диастолического давления ЛЖ могут потребоваться для подтверждения диагноза ЛГ, связанной с заболеваниями левых отделов сердца.	IIb	C
КПС может быть рассмотрена у больных с серьезными эхокардиографическими признаками, свидетельствующими о тяжелой ЛГ у пациентов с заболеваниями левых отделов сердца.	IIb	C
Использование ЛАГ специфической лекарственной терапии не рекомендуется у пациентов с ЛГ, связанной с заболеваниями левых отделов сердца.	III	C
^a Класс рекомендаций. ^b Уровень достоверности.		

10. Легочная гипертензия, связанная с заболеваниями легких и/или гипоксией (группа 3)

Патология, патофизиология и эпидемиология этих состояний были обсуждены ранее. При ХОБЛ наличие ЛГ связано с более укороченной выживаемостью [237] и частыми эпизодами обострения [238]. ЛГ является плохим прогностическим фактором при интерстициальных заболеваниях легких и ЛАД является наиболее важным прогностическим фактором смертности [37].

10.1 Диагностика

Клинические симптомы и физические признаки ЛГ могут быть трудными для выявления у пациентов с респираторными заболеваниями. Кроме того, при ХОБЛ периферические отеки могут не быть признаком недостаточности ПЖ, поскольку они могут развиваться от влияния гипоксемии и гиперкапнии на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. Более того, сопутствующие заболевания левых отделов сердца, которые обычно ассоциируются с хроническими респираторными заболеваниями, также могут способствовать повышению ЛАД.

Как и при других формах ЛГ, эхокардиография является лучшим скрининг методом для оценки ЛГ. Тем не менее, ее диагностическое значение при тяжелых респираторных заболеваниях ниже, чем при ЛАГ. Надежная оценка систолического ЛАД может быть реализована лишь в ограниченном числе случаев; оценка систолического ЛАД может быть неточной. Специфичность систолического ЛАД в обнаружении ЛГ низкая, хотя негативное предиктивное значение является приемлемым [239, 240]. Показания к эхокардиографии для проверки ЛГ при ХОБЛ и интерстициальных заболеваниях легких включают: (I) исключение значимой ЛГ; (II) оценку сопутствующих заболеваний левых отделов сердца и (III) отбор пациентов для КПС.

Определенный диагноз ЛГ опирается на измерения, полученные при КПС. Показанием к КПС при тяжелых заболеваниях легких являются: (I) соответствующая диагностика ЛГ у кандидатов на хирургическое лечение (трансплантации, снижение объема легких); (II) подозрение на «непропорциональную» ЛГ, потенциально склонную быть зачисленной в РКИ с ЛАГ специфической лекарственной терапией; (III) частые эпизоды недостаточности ПЖ и (IV) безрезультатное эхокардиографическое исследование у больных с высоким уровнем вероятности.

10.2 Терапия

В настоящее время специфической терапии ЛГ, связанной с ХОБЛ или интерстициальной болезнью легких не существует. Показано, что длительное применение O_2 частично уменьшает прогрессирование ЛГ при ХОБЛ. Тем не менее, при этом лечении ЛАД редко возвращается к нормальным значениям, а структурные аномалии легочных сосудов остаются неизменными [112]. При интерстициальных заболеваниях легких роль длительной O_2 терапии в прогрессировании ЛГ менее ясна. Лечение обычными вазодилататорами не рекомендуется, поскольку они могут нарушить газообмен в связи с торможением гипоксической легочной вазоконстрикции [241, 242] и их неэффективностью после длительного использования [243, 244]. Опубликованных работ с опытом применения специфической лекарственной терапии ЛАГ недостаточно и заключаются они в оценке острых эффектов [245, 246] и неконтролируемых исследований в малых сериях [247 - 251].

Терапией выбора пациентов с ХОБЛ или интерстициальными заболеваниями легких и ассоциированными с гипоксемией ЛГ является

длительная терапия O₂. Пациенты с «непропорциональной» ЛГ, вследствие заболеваний легких (характеризуются одышкой, недостаточно объяснимой механическими легочными нарушениями и средним ЛАД ≥ 40-45 мм рт. ст. в покое) должны быть направлены в экспертные центры и участвовать в клинических испытаниях, ориентированных на ЛАГ специфическую медикаментозную терапию. Использование ЛАГ целенаправленной терапии у больных ХОБЛ или интерстициальными заболеваниями легких и средним ЛАД < 40 мм рт. ст. в настоящее время не рекомендуется, поскольку какие-либо систематические данные о ее безопасности или эффективности отсутствуют.

Рекомендации для ЛГ, связанной с заболеваниями легких представлены в *Таблице 32*.

Таблица 32 Рекомендации для ЛГ, связанной с заболеваниями легких		
Определение	Класс ^a	Уровень ^b
Эхокардиография рекомендуется в качестве скринингового инструмента для выявления ЛГ, связанной с заболеваниями легких	I	C
КПС рекомендуется для точной диагностики ЛГ, связанной с заболеваниями легких	I	C
Оптимальное лечение основного заболевания легких, включая длительную O ₂ терапию у больных с хронической гипоксемией рекомендуется у пациентов с ЛГ, обусловленной заболеваниями легких	I	C
Пациенты с "непропорциональной" ЛГ, связанной с заболеваниями легких, должны быть включены в РКИ, ориентированные на ЛАГ специфические лекарственные препараты	IIa	C
Использование ЛАГ специфической лекарственной терапии у пациентов с ЛГ, обусловленной заболеваниями легких не рекомендуется	III	C
^a Класс рекомендаций. ^b Уровень достоверности.		

11. Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (группа 4)

Патология, патофизиология и эпидемиология этого состояния были обсуждены выше. ХТЛГ является одной из наиболее распространенных форм ЛГ. Тем не менее, почти невозможно определить общую распространенность ХТЛГ, поскольку не все из этих пациентов имеют в анамнезе острую легочную эмболию. Хотя острая легочная эмболия может быть клинически немой, есть свидетельства того, что накопление ХТЛГ также может

развиваться в отсутствие предыдущей легочной эмболии [40]. В этих случаях заболевание, вероятно, инициируется тромботическим или воспалительным поражением в легочной сосудистой системе. Когда облитерация сосуда достаточна, чтобы вызвать повышение ЛАД запускается процесс легочного сосудистого ремоделирования, который саморегулируется и закрепляет прогрессирование ЛГ даже при отсутствии дальнейших тромбоэмболических событий [253]. Определенные состояния связаны с повышенным риском ХТЛГ, включая предыдущую спленэктомия, наличие предсердно-желудочкового шунта для лечения гидроцефалии, миелопролиферативные расстройства и хронические воспалительные заболевания кишечника. Механизмы взаимосвязи этих состояний с ХТЛГ изучены не полностью, но хроническое воспаление или хроническая инфекция крови может играть решающую роль [254].

11.1 Диагностика

Любой пациент с необъяснимой ЛГ должен обследоваться на наличие ХТЛГ. Подозрения должны быть высокими, когда у пациента в анамнезе есть предыдущая венозная тромбоэмболия. Пережившие острую легочную эмболию после острого эпизода должны наблюдаться для выявления признаков или симптомов ХТЛГ. Пациенты с острой легочной эмболией, демонстрирующие признаки ЛГ или дисфункции ПЖ, на протяжении любого времени их госпитализации в клинике должны проходить контрольную динамическую эхокардиографию после выписки (обычно через 3 - 6 месяцев), чтобы определить, действительно ли разрешилась ЛГ.

У больных с необъяснимой ЛГ, сканирование вентиляции/перфузии легкого рекомендуется для исключения ХТЛГ. Нормальные результаты сканирования вентиляции/перфузии исключают ХТЛГ. Многорядная КТ ангиография показана, когда сканирование вентиляции/перфузии легкого является неопределенным и обнаруживает дефекты перфузии. Даже в эпоху современных многорядных КТ сканеров, пока еще не достаточно доказательств, позволяющих предположить, что нормальная КТ ангиография исключает наличие операбельной ХТЛГ. Если сканирование вентиляции/перфузии и/или КТ ангиография показывают признаки, совместимые с ХТЛГ, то пациент должен быть направлен в центр, имеющий опыт медикаментозного и хирургического лечения этих больных. Для определения соответствующей терапевтической стратегии, как правило, требуются инвазивные методы, включая КПС и традиционную легочную ангиографию. Коронарная ангиография показана у кандидатов на ЛЭЭ и при наличии факторов риска ишемической болезни сердца. В целях минимизации рисков и повторных процедур эти исследования должны проводиться в экспертных центрах, а не в больнице обращения [63]. Окончательный диагноз ХТЛГ основан на наличии предкапиллярной ЛГ (среднее ЛАД ≥ 25 мм рт.ст., ДЗЛА ≤ 15 мм рт.ст., ЛСС > 2 Wood units) у больных с множественными хроническими/организованными окклюзирующими

тромбами/эмболиями в эластичных легочных артериях (основной, долевой, сегментарной, субсегментарной).

11.2 Терапия

Пациенты с ХТЛГ должны получать пожизненную антикоагулянтную терапию, обычно с антагонистами витамина К, скорректированных на целевое МНО между 2,0 и 3,0.

Решение о том, как лечить пациентов с ХТЛГ должно быть принято в опытном центре на основе междисциплинарного обсуждения среди терапевтов, рентгенологов, хирургов и опытных хирургов. ЛЭЭ является терапией выбора для пациентов с ХТЛГ, так как это потенциально лечебный вариант. Как правило, пациент не должен рассматриваться как неоперабельный до тех пор, пока случай не был рассмотрен опытным хирургом. Детальное пред-операционное обследование пациента и отбор, хирургический метод, опыт и тщательное после-операционное ведение являются важными предпосылками для успеха после этого вмешательства [55]. Отбор пациентов для операции зависит от размера и локализации организованных тромбов, от степени ЛГ, возраста и сопутствующих заболеваний. Проксимальные организованные тромбы являются идеальным показанием, в то время как более дистальные обструкции могут помешать успешной процедуре. После эффективного вмешательства, резкое падение ЛСС можно ожидать с почти нормальной легочной гемодинамикой. Центр может считаться достаточно опытным в этой области, если он выполняет по меньшей мере 20 операций ЛЭЭ в год с уровнем смертности < 10%.

Специфическая ЛАГ лекарственная терапия может играть определенную роль в отборе пациентов с ХТЛГ, в основном по трем различным сценариям: (I) если пациент не является кандидатом для операции; (II) если предоперационное лечение будет сочтено целесообразным для улучшения гемодинамики и (III) если у пациента имеется симптоматическая остаточная/рецидивирующая ЛГ после операции легочной эндартерэктомии. Несколько неконтролируемых клинических исследований показывают, что простаноиды, АРЭ и ингибиторы фосфодиэстеразы-5 типа могут оказывать гемодинамическую и клиническую пользу у больных с ХТЛГ, независимо от того были ли эти пациенты рассмотрены операбельными или неоперабельными [255 - 260]. Единственное современное рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое испытание BENEFIT, посвященное безопасности и эффективности медикаментозного лечения исследовало эффекты босентана у пациентов с неоперабельной ХТЛГ в течение 16 недель [261]. Это исследование показало существенное снижение ЛСС в группе босентана, но в Т6МХ, функциональном классе или времени клинического ухудшения изменений не выявлено.

Учитывая эти ограниченные данные, необходимы дальнейшие исследования, чтобы получить надежные долгосрочные выводы об исходах медикаментозной терапии у больных с ХТЛГ, и, когда это возможно, эти

пациенты должны рассматриваться в рамках клинических испытаний. В настоящее время нет медикаментозного лечения ХТЛГ, которое было бы официально утверждено в Европе или США. Двусторонняя трансплантация легких является вариантом при тяжелых случаях, которые не подходят для ЛЭЭ.

Рекомендации для ЛГ, развившейся вследствие ХТЛГ представлены в *Таблице 33*.

Таблица 33 Рекомендации по хронической тромбоэмболической легочной гипертензии		
Определение	Класс^a	Уровень^b
Диагностика ХТЛГ основана на наличии пред - капиллярной ЛГ (среднее ЛАД ≥ 25 мм рт.ст., ДЗЛА ≤ 15 мм рт.ст., ЛСС > 2 Wood единиц) у больных с множественными хроническими/организованными окклюзирующими тромбами/эмболами в эластичной легочной артерии (основной, долевой, сегментарной, субсегментарной)	I	C
У больных с ХТЛГ показана пожизненная антикоагулянтная терапия	I	C
Хирургическая легочная эндартерэктомия является рекомендуемым лечением у больных с ХТЛГ	I	C
Если признаки сканирования перфузии и/или КТ ангиографии совместимы с ХТЛГ, пациенты должны быть направлены в центры, имеющие опыт в хирургической легочной эндартерэктомии	IIa	C
Отбор пациентов на операцию должен основываться на степени и локализации организованного тромба, уровне ЛГ, а также на наличии сопутствующих заболеваний	IIa	C
ЛАГ специфическая лекарственная терапия может быть показана у некоторых пациентов с ХТЛГ, которые не подходят для хирургической операции или у пациентов с остаточной ЛГ после легочной эндартерэктомии	IIb	C
^a Класс рекомендаций. ^b Уровень достоверности.		

12. Определение специализированного центра по легочной артериальной гипертензии

Целью специализированного центра являются проведение оценки и исследование всех причин ЛГ, обычное ведение соответствующих больных ЛАГ специфической лекарственной терапией, работа с другими работниками здравоохранения для достижения лучших результатов у пациентов,

проведение проверок, научных исследований и обучения. Так, в целом, центры с высоким объемом пациентов, как правило, имеют лучшие результаты, специализированным центрам необходимо иметь достаточно больных, получающих хроническую терапию и новых рефералов, чтобы оправдать этот статус. Специализированный центр должен обследовать минимум 50 пациентов с ЛАГ или ХТЛГ и они должны получать не менее двух новых рефералов в месяц с документированной ЛАГ или ХТЛГ. Эти цифры могут быть адаптированы с учетом определенных особенностей страны (распределение населения, географические ограничения и т.д.).

Отделения и возможности специализированного центра [180]:

(1) специализированные центры будут оказывать помощь мультипрофессиональной командой, которая должна, как минимум, включать:

- Два врача-консультанта (обычно любой из двух или оба вместе из кардиологической и респираторной медицины) с особой заинтересованностью в ЛГ

- Специалист клиническая медсестра
- Радиолог, имеющий опыт в изображении ЛГ
- Кардиолог, имеющий опыт в эхокардиографии
- Доступ к работе психологической и социальной поддержки
- Соответствующее дежурство по вызову и опыт.

(2) специализированные центры будут иметь следующие подразделения:

- Отделение с персоналом, владеющим специальными знаниями ЛГ

- Отделение интенсивной терапии, обладающее соответствующим опытом

- Специалисты амбулаторного сервиса
- Скорая медицинская помощь
- Диагностическое отделение, включающее эхокардиографию, компьютерную томографию, ядерное сканирование, магнитно-резонансную томографию, УЗИ, нагрузочные тесты, исследование функции легких и катетеризационную лабораторию (с опытом проведения вазореактивного теста)

- Доступ к полному спектру специфической лекарственной терапии ЛАГ в своей стране.

(3) будут созданы линии связи (например, критерии направления, госпитализация пациента и клинические протоколы ведения) с другими сервисами, которые не обязательно могут находиться в этом же месте:

- отделение генетики (для исследовательских целей)
- отделение ЗСТ
- отделение планирования семьи
- отделение ЛЭЭ
- отделение трансплантации легких

- отделение взрослых пациентов с ВПС.

(4) специализированным центрам необходимо проходить программы клинической проверки исходов, которые будут включать анализ выживаемости.

(5) специализированные центры будут участвовать в совместных клинических исследованиях ЛАГ, которые включают II и III фазы клинических испытаний.

(6) специализированные центры будут обеспечивать регулярное обучение соответствующих медицинских работников по всем клиническим аспектам ЛГ.

(7) специализированные центры будут иметь связь с национальными и/или Европейскими ассоциациями пациентов с легочной гипертензией.

Рекомендации для специализированного центра по ЛГ представлены в *Таблице 34*.

Таблица 34 Рекомендации по легочной гипертензии в специализированном центре		
Определение	Класс ^a	Уровень ^b
Специализированные центры обязаны обеспечить лечение мультипрофессиональной командой (врачи кардиологии и пульмонологи, клиническая медсестра, рентгенологи, работа по психологической и социальной поддержке, соответственно по вызову эксперта)	I	C
Специализированные центры должны иметь прямую связь и быструю систему направления к другим сервисам (таким как сервис ЗСТ, сервис планирования семьи, сервис ЛЭЭ, сервис трансплантации легких, сервис врожденных заболеваний сердца у взрослых)	I	C
Специализированные центры должны обследовать 50 пациентов с ЛАГ или ХТЛГ и они должны получать не менее двух новых рефералов в месяц с документированной ЛАГ или ХТЛГ	IIa	C
Специализированные центры должны выполнять минимум 20 вазореактивных тестов у больных ЛАГ в год	IIa	C
Специализированные центры должны участвовать в совместных клинических исследованиях ЛАГ, которые включают II и III фазу клинических испытаний	IIa	C
^a Класс рекомендаций. ^b Уровень достоверности.		

ЛИТЕРАТУРА

1. Simonneau G, Robbins I, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, Elliott CG, Gaine S, Gladwin MT, Jing ZC, Krowka MJ, Langleben D, Nakanishi N, Souza R. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:S43-S54.
2. Hachulla E, Gressin V, Guillevin L, Carpentier P, Diot E, Sibilia J, Kahan A, Cabane J, Frances C, Launay D, Mouthon L, Allanore Y, Kiet PT, Clerson P, de Groote P, Humbert M. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: A French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis Rheum* 2005;52:3792-3800.
3. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, Yaici A, Weitzenblum E, Cordier JF, Chabot F, Dromer C, Pison C, Reynaud-Gaubert M, Haloun A, Laurent M, Hachulla E, Simonneau G. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1023-1030.
4. Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJV, Caballero L, Stewart S. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2007;30:104-109.
5. Duffels MGJ, Engelfriet PM, Berger RMF, van Loon RLE, Hoendermis E, Vriend JWJ, van der Velde ET, Bresser P, Mulder BJM. Pulmonary arterial hypertension in congenital heart disease: an epidemiologic perspective from a Dutch registry. *Int J Cardiol* 2007;120:198-204.
6. Condliffe R, Kiely DG, Gibbs JS, Corris PA, Peacock AJ, Jenkins DP, Hodgkins D, Goldsmith K, Hughes RJ, Sheares K, Tsui SSL, Armstrong IJ, Torpy C, Crackett R, Carlin CM, Das C, Coghlan JG, Pepke-Zaba J. Improved outcomes in medically and surgically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:1122-1127.
7. Hatano S, Strasser T. World Health Organization 1975. Primary pulmonary hypertension. Geneva: WHO; 1975.
8. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, Fishman AP, Goldring RM, Groves BM, Kernis JT. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991;115:343-349.
9. Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects. A systematic review. *Eur Respir J* 2009;doi: 10.1183/09031936.00145608.
10. Badesch BD, Champion HC, Gomez-Sanchez MA, Hoepfer M, Loyd J, Manes A, McGoon M, Naeije R, Olschewski H, Oudiz R, Torbicki A. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:S55-S56.
11. Naeije R, Melot C, Niset G, Delcroix M, Wagner PD. Mechanisms of improved arterial oxygenation after peripheral chemoreceptor stimulation during hypoxic exercise. *J Appl Physiol* 1993;74:1666-1671.

12. Oudiz RJ. Pulmonary hypertension associated with left-sided heart disease. *Clin Chest Med* 2007;28:233-241.
13. Simonneau G, Galie` N, Rubin LJ, Langleben D, Seeger W, Domenighetti G, Gibbs S, Lebrec D, Speich R, Beghetti M, Rich S, Fishman A. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:S5-S12.
14. Machado RD, Aldred MA, James V, Harrison RE, Patel B, Schwalbe EC, Gruenig E, Janssen B, Koehler R, Seeger W, Eickelberg O, Olschewski H, Elliott CG, Glissmeyer E, Carlquist J, Kim M, Torbicki A, Fijalkowska A, Szewczyk G, Parma J, Abramowicz MJ, Galie N, Morisaki H, Kyotani S, Nakanishi N, Morisaki T, Humbert M, Simonneau G, Sitbon O, Soubrier F, Coulet F, Morrell NW, Trembath RC. Mutations of the TGF-beta type II receptor BMPR2 in pulmonary arterial hypertension. *Hum Mutat* 2006;27:121-132.
15. Machado R, Eickelberg O, Elliott CG, Geraci M, Hanoaka M, Loyd J, Newman J, Phillips JA, Soubrier F, Trembath R, Chung WK. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:S32-S42.
16. Galie` N, Manes A, Palazzini M, Negro L, Marinelli A, Gambetti S, Mariucci E, Dotti A, Branzi A, Picchio FM. Management of pulmonary arterial hypertension associated with congenital systemic-to-pulmonary shunts and Eisenmenger's syndrome. *Drugs* 2008;68:1049-1066.
17. Lapa MS, Ferreira EV, Jardim C, Martins BC, Arakaki JS, Souza R. [Clinical characteristics of pulmonary hypertension patients in two reference centers in the city of Sao Paulo]. *Rev Assoc Med Bras* 2006;52:139-143.
18. Gladwin MT, Sachdev V, Jison ML, Shizukuda Y, Plehn JF, Minter K, Brown B, Coles WA, Nichols JS, Ernst I, Hunter LA, Blackwelder WC, Schechter AN, Rodgers GP, Castro O, Ognibene FP. Pulmonary hypertension as a risk factor for death in patients with sickle cell disease. *N Engl J Med* 2004;350:886-895.
19. Reiter CD, Wang X, Tanus-Santos JE, Hogg N, Cannon RO III, Schechter AN, Gladwin MT. Cell-free hemoglobin limits nitric oxide bioavailability in sickle-cell disease. *Nat Med* 2002;8:1383-1389.
20. Pietra GG, Capron F, Stewart S, Leone O, Humbert M, Robbins IM, Reid LM, Tuder RM. Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:S25-S32.
21. Tuder RM, Abman SH, Braun T, Capron F, Stevens T, Thistlethwaite PA, Haworth S. Pulmonary circulation: development and pathology. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:S3-S9.
22. Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2001;345:1465-1472.
23. Galie N, Kim NHS. Pulmonary microvascular disease in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:571-576.
24. Humbert M, Morrell NW, Archer SL, Stenmark KR, MacLean MR, Lang IM, Christman BW, Weir EK, Eickelberg O, Voelkel NF, Rabinovitch M. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *J*

Am Coll Cardiol 2004;43:S13-S24.

25. Hassoun PM, Mouthon L, Barbera JA, Eddahibi S, Flores SC, Grimminger F, Lloyd-Jones P, Maitland ML, Michelakis E, Morrell N, Newman B, Rabinovitch M, Schermuly R, Stenmark KR, Voelkel N, Yuan JX, Humbert M. Inflammation, growth factors, and pulmonary vascular remodeling. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:S10-S19.

26. Morrell N, Adnot S, Archer S, Dupuis J, Jones P, MacLean MR, McMurtry IF, Stenmark KR, Thistlethwaite PA, Weissmann N, Yuan JX, Weir EK. Cellular and molecular basis of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:S20-S31.

27. Delgado JF, Conde E, Sanchez V, Lopez-Rios F, Gomez-Sanchez MA, Escribano P, Sotelo T, Gomez de la Camara A, Cortina J, de la Calzada CS. Pulmonary vascular remodeling in pulmonary hypertension due to chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2005;7:1011-1016.

28. Lang IM. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension - not so rare after all. *N Engl J Med* 2004;350:2236-2238.

29. Gabbay E, Yeow W, Playford D. Pulmonary arterial hypertension (PAH) is an uncommon cause of pulmonary hypertension (PH) in an unselected population: the Armadale echocardiography study. *Am J Resp Crit Care Med* 2007; 175:A713.

30. Sztrymf B, Coulet F, Girerd B, Yaici A, Jais X, Sitbon O, Montani D, Souza R, Simonneau G, Soubrier F, Humbert M. Clinical outcomes of pulmonary arterial hypertension in carriers of BMPR2 mutation. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177: 1377-1383.

31. Trembath RC, Thomson JR, Machado RD, Morgan NV, Atkinson C, Winship I, Simonneau G, Galie N, Loyd JE, Humbert M, Nichols WC, Morrell NW, Berg J, Manes A, McGaughan J, Pauciulo M, Wheeler L. Clinical and molecular genetic features of pulmonary hypertension in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med* 2001;345:325-334.

32. Ghio S, Gavazzi A, Campana C, Inserra C, Klersy C, Sebastiani R, Arbustini E, Recusani F, Tavazzi L. Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:183-188.

33. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, Butchart E, Dion R, Filippatos G, Flachskampf F, Hall R, Jung B, Kasprzak J, Nataf P, Tornos P, Torracca L, Wenink A, Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology; ESC Committee for Practice Guidelines. Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28:230-268.

34. Eddahibi S, Chaouat A, Morrell N, Fadel E, Fuhrman C, Bugnet AS, Darteville P, Housset B, Hamon M, Weitzenblum E, Adnot S. Polymorphism of the serotonin transporter gene and pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation* 2003;108:1839-1844.

35. Thabut G, Dauriat G, Stern JB, Logeart D, Le'vy A, Marrash-Chahla R, Mal H. Pulmonary hemodynamics in advanced COPD candidates for lung volume reduction surgery or lung transplantation. *Chest* 2005;127:1531-1536.
36. Chaouat A, Bugnet AS, Kadaoui N, Schott R, Enache I, Ducolone A, Ehrhart M, Kessler R, Weitzenblum E. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:189-194.
37. Lettieri CJ, Nathan SD, Barnett SD, Ahmad S, Shorr AF. Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2006;129:746-752.
38. Cottin V, Nunes H, Brillet PY, Delaval P, Devouassoux G, Tillie-Leblond I, Israel-Biet D, Court-Fortune, Valeyre D, Cordier JF. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur Respir J* 2005;26: 586-593.
39. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, Albanese P, Biasiolo A, Pegoraro C, Iliceto S, Prandoni P. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004;350:2257-2264.
40. Hoeper MM, Mayer E, Simonneau G, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2006;113:2011-2020.
41. Bristow MR, Minobe W, Rasmussen R, Larrabee P, Skerl L, Klein JW, Anderson FL, Murray J, Mestroni L, Karwande SV. Beta-adrenergic neuroeffector abnormalities in the failing human heart are produced by local rather than systemic mechanisms. *J Clin Invest* 1992;89:803-815.
42. Keogh A, Benza RL, Corris P, Dartevelle P, Frost A, Kim NH, Lang IM, Pepke-Zaba J, Sandoval J, Mayer E. Interventional and surgical modalities of treatment in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:S67-S77.
43. Abraham WT, Reynolds MV, Gottschall B, Badesch DB, Wynne KM, Groves BM, Lowes BD, Bristow MR, Perryman MB, Voelkel NF. Importance of angiotensin converting enzyme in pulmonary hypertension. *Cardiology* 1995;10(Suppl. 1): 9-15.
44. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, Fishman AP, Goldring RM, Groves BM, Koerner SK. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med* 1987;107:216-223.
45. Gaine SP, Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension [published erratum appears in *Lancet* 1999;353:74]. *Lancet* 1998;352:719-725.
46. Tongers J, Schwerdtfeger B, Klein G, Kempf T, Schaefer A, Knapp JM, Niehaus M, Korte T, Hoeper MM. Incidence and clinical relevance of supraventricular tachyarrhythmias in pulmonary hypertension. *Am Heart J* 2007;153:127-132.
47. Fisher MR, Forfia PR, Chamera E, Hosten-Harris T, Champion HC, Girgis RE, Corretti MC, Hassoun PM. Accuracy of Doppler echocardiography in

the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. *Am J Resp Crit Care Med* 2009;179:615-621.

48. McQuillan BM, Picard MH, Leavitt M, Weyman AE. Clinical correlates and reference intervals for pulmonary artery systolic pressure among echocardiographically normal subjects. *Circulation* 2001;104:2797-2802.

49. Sitbon O, Lascoux-Combe C, Delfraissy JF, Yeni PG, Raffi F, De ZD, Gressin V, Clerson P, Sereni D, Simonneau G. Prevalence of HIV-related pulmonary arterial hypertension in the current antiretroviral therapy era. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:108-113.

50. Mukerjee D, St George D, Knight C, Davar J, Wells AU, Du Bois RM, Black CM, Coghlan JG. Echocardiography and pulmonary function as screening tests for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Rheumatology* 2004;43:461-466.

51. Launay D, Mouthon L, Hachulla E, Pagnoux C, de Groote P, Remy-Jardin M, Matran R, Lambert M, Queyrel V, Morell-Dubois S, Guillevin L, Hatron PY. Prevalence and characteristics of moderate to severe pulmonary hypertension in systemic sclerosis with and without interstitial lung disease. *J Rheumatol* 2007;34:1005-1011.

52. Grunig E, Weissmann S, Ehlken N, Fijalkowska A, Fischer C, Fourme T, Galie N, Ghofrani A, Harrison RE, Huez S, Humbert M, Janssen B, Kober J, Koehler R, Machado RD, Mereles D, Naeije R, Olschewski H, Provencher S, Reichenberger F, Retailleau K, Rocchi G, Simonneau G, Torbicki A, Trembath R, Seeger W. Stress Doppler echocardiography in relatives of patients with idiopathic and familial pulmonary arterial hypertension: results of a multicenter European analysis of pulmonary artery pressure response to exercise and hypoxia. *Circulation* 2009;119:1747-1757.

53. Tunariu N, Gibbs SJR, Win Z, Gin-Sing W, Graham A, Gishen P, Al-Nahhas A. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *J Nucl Med* 2007;48:680-684.

54. Resten A, Maitre S, Humbert M, Rabiller A, Sitbon O, Capron F, Simonneau G, Musset D. Pulmonary hypertension: CT of the chest in pulmonary venoocclusive disease. *Am J Roentgenol* 2004;183:65-70.

55. Dartevelle P, Fadel E, Mussot S, Chapelier A, Herve P, de Perrot M, Cerrina J, Ladurie FL, Lehouerou D, Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2004;23:637-648.

56. Reichelt A, Hoepfer MM, Galanski M, Keberle M. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: evaluation with 64-detector row CT versus digital subtraction angiography. *Eur J Radiol* 2009;71:49-54.

57. Marcus JT, Gan CT, Zwanenburg JJ, Boonstra A, Allaart CP, Goette MJW, Vonk-Noordegraaf A. Interventricular mechanical asynchrony in pulmonary arterial hypertension: left-to-right delay in peak shortening is related to right ventricular overload and left ventricular underfilling. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:750-757.

58. Torbicki A. Cardiac magnetic resonance in pulmonary arterial hypertension: a step in the right direction. *Eur Heart J* 2007;28:1187-1189.
59. Rich S, Kieras K, Groves B, Stobo JD, Brundage B. Antinuclear antibodies in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1986;8:1307-1311.
60. Chu JW, Kao PN, Faul JL, Doyle RL. High prevalence of autoimmune thyroid disease in pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2002;122:1668-1673.
61. Albrecht T, Blomley MJ, Cosgrove DO, Taylor-Robinson SD, Jayaram V, Eckersley R, Urbank A, Butler-Barnes J, Patel N. Non-invasive diagnosis of hepatic cirrhosis by transit-time analysis of an ultrasound contrast agent. *Lancet* 1999;353:1579-1583.
62. Naeije R. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension. *Swiss Med Wkly* 2003;133:163-169.
63. Hoeper MM, Lee SH, Voswinckel R, Palazzini M, Jais X, Marinelli A, Barst RJ, Ghofrani HA, Jing ZC, Opitz C, Seyfarth HJ, Halank M, McLaughlin V, Oudiz RJ, Ewert R, Wilkens H, Kluge S, Bremer HC, Baroke E, Rubin LJ. Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2546-2552.
64. Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, Marino P, Smiseth OA, De Keulenaer G, Leite-Moreira AF, Borbely A, Edes I, Handoko ML, Heymans S, Pezzali N, Pieske B, Dickstein K, Fraser AG, Brutsaert DL. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28:2539-2550.
65. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992;327:76-81.
66. Sitbon O, Humbert M, Jais X, Ioos V, Hamid AM, Provencher S, Garcia G, Parent F, Herve P, Simonneau G. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005;111:3105-3111.
67. Galie N, Ussia G, Passarelli P, Parlangeli R, Branzi A, Magnani B. Role of pharmacologic tests in the treatment of primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1995;75:55A-62A.
68. McLaughlin VV, Genthner DE, Panella MM, Rich S. Reduction in pulmonary vascular resistance with long-term epoprostenol (prostacyclin) therapy in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1998;338:273-277.
69. McLaughlin VV, Presberg KW, Doyle RL, Abman SH, McCrory DC, Fortin T, Ahearn GS. Prognosis of pulmonary arterial hypertension ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004;126:78S-92S.
70. Eysmann SB, Palevsky HI, Reichek N, Hackney K, Douglas PS. Two-dimensional and Doppler-echocardiographic and cardiac catheterization correlates

of survival in primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1989;80:353-360.

71. Raymond RJ, Hinderliter AL, Willis PW, Ralph D, Caldwell EJ, Williams W, Ettinger NA, Hill NS, Summer WR, de Boisblanc B, Schwartz T, Koch G, Clayton LM, Jobsis MM, Crow JW, Long W. Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1214-1219.

72. Tei C, Dujardin KS, Hodge DO, Bailey KR, McGoon MD, Tajik AJ, Seward SB. Doppler echocardiographic index for assessment of global right ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr* 1996;9:838-847.

73. Yeo TC, Dujardin KS, Tei C, Mahoney DW, McGoon MD, Seward JB. Value of a Doppler-derived index combining systolic and diastolic time intervals in predicting outcome in primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1998;81: 1157-1161.

74. Forfia PR, Fisher MR, Mathai SC, Houston-Harris T, Hennes AR, Borlaug BA, Chamara E, Corretti MC, Champion HC, Abraham TP, Girgis RE, Hassoun PM. Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:1034-1041.

75. Wensel R, Opitz CF, Anker SD, Winkler J, Hoffken G, Kleber FX, Sharma R, Hummel M, Hetzer R, Ewert R. Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension: importance of cardiopulmonary exercise testing. *Circulation* 2002;106:319-324.

76. Barst RJ, McGoon M, Torbicki A, Sitbon O, Krowka MJ, Olschewski H, Gaine S. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:S40-S47.

77. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:111-117.

78. Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Fujita M, Nakanishi N, Miyatake K. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:487-492.

79. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, Parent F, Garcia G, Herve P, Rainisio M, Simonneau G. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:780-788.

80. Paciocco G, Martinez F, Bossone E, Pielsticker E, Gillespie B, Rubenfire M. Oxygen desaturation on the six-minute walk test and mortality in untreated primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2001;17:647-652.

81. Oudiz RJ, Barst RJ, Hansen JE, Sun XG, Garofano R, Wu X, Wasserman K. Cardiopulmonary exercise testing and six-minute walk correlations in pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol* 2006;97:123-126.

82. Barst RJ, McGoon M, McLaughlin VV, Tapson V, Rich S, Rubin L, Wasserman K, Oudiz R, Shapiro S, Robbins I, Channick R, Badesch BD,

Rayburn BK, Flinchbaugh R, Sigman J, Arneson K, Jeffs R, for the Beraprost Study Group. Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:2125.

83. Barst RJ, Langleben D, Frost A, Horn EM, Oudiz R, Shapiro S, McLaughlin V, Hill N, Tapson VF, Robbins IM, Zwicke D, Duncan B, Dixon RA, Frumkin LR. Sitaxsentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:441-447.

84. Ross RM. ATS/ACCP statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1451.

85. Palange P, Ward SA, Carlsen KH, Casaburi R, Gallagher CG, Gosselink R, O'Donnell DE, Puente-Maestu L, Schols AM, Singh S, Whipp BJ. Recommendations on the use of exercise testing in clinical practice. *Eur Respir J* 2007;29: 185-209.

86. Voelkel MA, Wynne KM, Badesch DB, Groves BM, Voelkel NF. Hyperuricemia in severe pulmonary hypertension. *Chest* 2000;117:19-24.

87. Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Kakishita M, Fukushima K, Okano Y, Nakanishi N, Miyatake K, Kangawa K. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2000;102:865-870.

88. Williams MH, Handler CE, Akram R, Smith CJ, Das C, Smee J, Nair D, Denton CP, Black CM, Coghlan JG. Role of N-terminal brain natriuretic peptide (N-TproBNP) in scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2006;27:1485-1494.

89. Fijalkowska A, Kurzyna M, Torbicki A, Szewczyk G, Florczyk M, Pruszczyk P, Szturmowicz M. Serum N-terminal brain natriuretic peptide as a prognostic parameter in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 2006;129:1313-1321.

90. Andreassen AK, Wergeland R, Simonsen S, Geiran O, Guevara C, Ueland T. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as an indicator of disease severity in a heterogeneous group of patients with chronic precapillary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 2006;98:525-529.

91. Torbicki A, Kurzyna M, Kuca P, Fijalkowska A, Sikora J, Florczyk M, Pruszczyk P, Burakowski J, Wawrzynska L. Detectable serum cardiac troponin T as a marker of poor prognosis among patients with chronic precapillary pulmonary hypertension. *Circulation* 2003;108:844-848.

92. Lankeit M, Dellas C, Panzenbock A, Skoro-Sajer N, Bonderman D, Olschewski M, Schafer K, Puls M, Konstantinides S, Lang IM. Heart-type fatty acid-binding protein for risk assessment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2008;31:1024-1029.

93. Nickel N, Kempf T, Tapken H, Tongers J, Laenger F, Lehmann U, Golpon H, Olsson K, Wilkins MR, Gibbs JS, Hoepfer MM, Wollert KC. Growth differentiation factor-15 in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:534-541.

94. McLaughlin VV, McGoon MD. Pulmonary arterial hypertension.

Circulation 2006; 114:1417-1431.

95. Sitbon O, McLaughlin VV, Badesch DB, Barst RJ, Black C, Galie N, Humbert M, Rainisio M, Rubin LJ, Simonneau G. Survival in patients with class III idiopathic pulmonary arterial hypertension treated with first line oral bosentan compared with an historical cohort of patients started on intravenous epoprostenol. *Thorax* 2005;60:1025-1030.

96. Sun XG, Hansen JE, Oudiz R, Wasserman K. Exercise pathophysiology in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2001;104:429-435.

97. McLaughlin VV, Shillington A, Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation* 2002;106:1477-1482.

98. McLaughlin VV, Sitbon O, Badesch DB, Barst RJ, Black C, Galie N, Rainisio M, Simonneau G, Rubin LJ. Survival with first-line bosentan in patients with primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2005;25:244-249.

99. Galie N, Manes A, Negro L, Palazzini M, Bacchi Reggiani ML, Branzi A. A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2009;30:394-403.

100. Loewe B, Graefe K, Ufer C, Kroenke K, Gruenig E, Herzog W, Borst MM. Anxiety and depression in patients with pulmonary hypertension. *Psychosom Med* 2004;66: 831-836.

101. Mereles D, Ehlken N, Kreuzer S, Ghofrani S, Hoeper MM, Halank M, Meyer FJ, Karger G, Buss J, Juenger J, Holzapfel N, Opitz C, Winkler J, Herth FFJ, Wilkens H, Katus HA, Olschewski H, Grunig E. Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Circulation* 2006;114:1482-1489.

102. The Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases During Pregnancy of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J* 2003;24:761-781.

103. Bedard E, Dimopoulos K, Gatzoulis MA. Has there been any progress made on pregnancy outcomes among women with pulmonary arterial hypertension? *Eur Heart J* 2009;30:256-265.

104. Thorne S, Nelson-Piercy C, MacGregor A, Gibbs S, Crowhurst J, Panay N, Rosenthal E, Walker F, Williams D, de Swiet M, Guillebaud J. Pregnancy and contraception in heart disease and pulmonary arterial hypertension. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2006;32:75-81.

105. Bendayan D, Hod M, Oron G, Sagie A, Eidelman L, Shitrit D, Kramer MR. Pregnancy outcome in patients with pulmonary arterial hypertension receiving prostacyclin therapy. *Obstet Gynecol* 2005;106:1206-1210.

106. Bonnin M, Mercier FJ, Sitbon O, Roger-Christoph S, Jais X, Humbert M, Audibert F, Frydman R, Simonneau G, Benhamou D. Severe pulmonary hypertension during pregnancy: mode of delivery and anesthetic management of 15 consecutive cases. *Anesthesiology* 2005;102:1133-1137.

107. Fuster V, Steele PM, Edwards WD, Gersh BJ, McGoon MD, Frye RL. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation* 1984;70:580-587.
108. Herve P, Humbert M, Sitbon O, Parent F, Nunes H, Legal C, Garcia G, Simonneau G. Pathobiology of pulmonary hypertension: the role of platelets and thrombosis. *Clin Chest Med* 2001;22:451-458.
109. Hoepfer MM, Sosada M, Fabel H. Plasma coagulation profiles in patients with severe primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 1998;12:1446-1449.
110. Huber K, Beckmann R, Frank H, Kneussl M, Mlczoch J, Binder BR. Fibrinogen, t-PA, and PAI-1 plasma levels in patients with pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:929-933.
111. Sandoval J, Aguirre JS, Pulido T, Martinez-Guerra ML, Santos E, Alvarado P, Rosas M, Bautista E. Nocturnal oxygen therapy in patients with the Eisenmenger syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1682-1687.
112. Weitzenblum E, Sautegeau A, Ehrhart M, Mammosser M, Pelletier A. Long-term oxygen therapy can reverse the progression of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131:493-498.
113. Rich S, Seidlitz M, Dodin E, Osimani D, Judd D, Genthner D, McLaughlin V, Francis G. The short-term effects of digoxin in patients with right ventricular dysfunction from pulmonary hypertension. *Chest* 1998;114:787-792.
114. Mukerjee D, St George D, Coleiro B, Knight C, Denton CP, Davar J, Black CM, Coghlan JG. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach. *Ann Rheum Dis* 2003;62:1088-1093.
115. Jones DA, Benjamin CW, Linseman DA. Activation of thromboxane and prostacyclin receptors elicits opposing effects on vascular smooth muscle cell growth and mitogen-activated protein kinase signaling cascades. *Mol Pharmacol* 1995;48:890-896.
116. Galie N, Manes A, Branzi A. Prostanoids for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Med* 2003;2:123-137.
117. Rubin LJ, Mendoza J, Hood M, McGoon M, Barst R, Williams WB, Diehl JH, Crow J, Long W. Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol). Results of a randomized trial. *Ann Intern Med* 1990;112:485-491.
118. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB, Groves BM, Tapson VF, Bourge RC, Brundage BH. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. The Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med* 1996;334:296-302.
119. Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, Brundage BH, Rubin LJ, Wigley FM, Rich S, Barst RJ, Barrett PS, Kral KM, Jobsis MM, Loyd JE, Murali S, Frost A, Girgis R, Bourge RC, Ralph DD, Elliott CG, Hill NS, Langleben D,

Schilz RJ, McLaughlin VV, Robbins IM, Groves BM, Shapiro S, Medsger TA Jr. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000;132: 425-434.

120. Rosenzweig EB, Kerstein D, Barst RJ. Long-term prostacyclin for pulmonary hypertension with associated congenital heart defects. *Circulation* 1999;99:1858-1865.

121. Krowka MJ, Frantz RP, McGoon MD, Severson C, Plevak DJ, Wiesner RH. Improvement in pulmonary hemodynamics during intravenous epoprostenol (prostacyclin): a study of 15 patients with moderate to severe portopulmonary hypertension. *Hepatology* 1999;30:641-648.

122. Nunes H, Humbert M, Sitbon O, Morse JH, Deng Z, Knowles JA, Le Gall C, Parent F, Garcia G, Herve P, Barst RJ, Simonneau G. Prognostic factors for survival in human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1433-1439.

123. Cabrol S, Souza R, Jais X, Fadel E, Ali RHS, Humbert M, Darteville P, Simonneau G, Sitbon O. Intravenous epoprostenol in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2007;26:357-362.

124. Doran AK, Ivy DD, Barst RJ, Hill N, Murali S, Benza RL. Guidelines for the prevention of central venous catheter-related blood stream infections with prostanoid therapy for pulmonary arterial hypertension. *Int J Clin Pract Suppl* 2008;160: 5-9.

125. Olschewski H, Simonneau G, Galie N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, Nikkho S, Sitbon O, Speich R, Hoepfer M, Behr J, Winkler J, Seeger W, for the AIR Study Group. Inhaled iloprost in severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002;347:322-329.

126. McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A, Tapson VF, Murali S, Channick RN, Badesch DB, Barst RJ, Hsu HH, Rubin LJ. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:1257-1263.

127. Higenbottam T, Butt AY, McMahon A, Westerbeck R, Sharples L. Long-term intravenous prostaglandin (epoprostenol or iloprost) for treatment of severe pulmonary hypertension. *Heart* 1998;80:151-155.

128. Simonneau G, Barst RJ, Galie N, Naeije R, Rich S, Bourge RC, Keogh A, Oudiz R, Frost A, Blackburn SD, Crow JW, Rubin LJ. 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.

129. Barst RJ, Galie N, Naeije R, Simonneau G, Jeffs R, Arneson C, Rubin LJ. Longterm outcome in pulmonary arterial hypertension patients treated with subcutaneous treprostinil. *Eur Respir J* 2006;28:1195-1203.

130. Lang I, Gomez-Sanchez M, Kneussl M, Naeije R, Escribano P, Skoro-Sajer N, Vachiery JL. Efficacy of long-term subcutaneous treprostinil sodium

therapy in pulmonary hypertension. *Chest* 2006;129:1636-1643.

131. Tapson VF, Gomberg-Maitland M, McLaughlin VV, Benza RL, Widlitz AC, Krichman A, Barst RJ. Safety and efficacy of IV treprostinil for pulmonary arterial hypertension: a prospective, multicenter, open-label, 12-Week trial. *Chest* 2006;129:683-688.

132. Sitbon O, Manes A, Jais X, Palladini M, Humbert M, Presotto L, Paillette L, Zaccardelli D, Davis G, Jeffs R, Simonneau G, Galie N. Rapid switch from intravenous epoprostenol to intravenous treprostinil in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2007;49:1-5.

133. McLaughlin V, Rubin L, Benza RL, Channick R, Vosswinkel R, Tapson V, Robbins I, Olschewski H, Seeger W. TRIUMPH I: efficacy and safety of inhaled treprostinil sodium in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;177:A965.

134. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Vizza CD, Kneussl M, Manes A, Sitbon O, Torbicki A, Delcroix M, Naeije R, Hoeper M, Chaouat A, Morand S, Besse B, Simonneau G. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1496-1502.

135. Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D, Michel RP, Levy R, Shennib H, Kimura S, Masaki T, Duguid WP, Stewart DJ. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1993;328:1732-1739.

136. Stewart DJ, Levy RD, Cernacek P, Langleben D. Increased plasma endothelin-1 in pulmonary hypertension: marker or mediator of disease? *Ann Intern Med* 1991; 114:464-469.

137. Galie N, Manes A, Branzi A. The endothelin system in pulmonary arterial hypertension. *Cardiovasc Res* 2004;61:227-237.

138. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, Robbins IM, Frost A, Tapson VF, Badesch DB, Roux S, Rainisio M, Bodin F, Rubin LJ. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2001;358:1119-1123.

139. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galie N, Black CM, Keogh A, Pulido T, Frost A, Roux S, Leconte I, Landzberg M, Simonneau G. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002;346:896-903.

140. Humbert M, Barst RJ, Robbins IM, Channick RN, Galie N, Boonstra A, Rubin LJ, Horn EM, Manes A, Simonneau G. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur Respir J* 2004;24:353-359.

141. Galie N, Rubin LJ, Hoeper M, Jansa P, Al-Hiti H, Meyer GMB, Chiossi E, Kusic-Pajic A, Simonneau G. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:2093-2100.

142. Galie N, Beghetti M, Gatzoulis MA, Granton J, Berger RMF, Lauer A, Chiossi E, Landzberg M, for the Bosentan Randomized Trial of Endothelin

Antagonist Therapy. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation* 2006;114: 48-54.

143. Barst RJ, Langleben D, Badesch D, Frost A, Lawrence EC, Shapiro S, Naeije R, Galie N. Treatment of pulmonary arterial hypertension with the selective endothelin-A receptor antagonist sitaxsentan. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2049-2056.

144. Benza RL, Barst RJ, Galie N, Frost A, Girgis RE, Highland KB, Strange C, Black CM, Badesch DB, Rubin L, Fleming TR, Naeije R. Sitaxsentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a one year, prospective, open label, observation of outcome and survival. *Chest* 2008;134:775-782.

145. Galie N, Badesch BD, Oudiz R, Simonneau G, McGoon M, Keogh A, Frost A, Zwicke D, Naeije R, Shapiro RS, Olschewski H, Rubin L. Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:529-535.

146. Galie N, Olschewski H, Oudiz RJ, Torres F, Frost A, Ghofrani HA, Badesch DB, McGoon MD, McLaughlin VV, Roecker EB, Gerber MJ, Dufton C, Wiens BL, Rubin LJ. 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.

147. McGoon M, Frost A, Oudiz R, Badesch BD, Galie` N, Olschewski H, McLaughlin VV, Gerber MJ, Dufton C, Despain DJ, Rubin LJ. Ambrisentan therapy in patients with pulmonary arterial hypertension who discontinued bosentan or sitaxsentan due to liver function test abnormalities. *Chest* 2009; 135:122-129.

148. Wharton J, Strange JW, Moller GMO, Growcott EJ, Ren X, Franklyn AP, Phillips SC, Wilkins MR. Antiproliferative effects of phosphodiesterase type 5 inhibition in human pulmonary artery cells. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:105-113.

149. Tantini B, Manes A, Fiumana E, Pignatti C, Guarnieri G, Zannoli R, Branzi A, Galie N. Antiproliferative effect of sildenafil on human pulmonary artery smooth muscle cells. *Basic Res Cardiol* 2005;100:131-138.

150. Ghofrani HA, Voswinckel R, Reichenberger F, Olschewski H, Haredza P, Karada s, B, Schermuly RT, Weissmann N, Seeger W, Grimminger F. Differences in hemodynamic and oxygenation responses to three different phosphodiesterase-5 inhibitors in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized prospective study. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1488-1496.

151. Bhatia S, Frantz RP, Severson CJ, Durst LA, McGoon MD. Immediate and longterm hemodynamic and clinical effects of sildenafil in patients with pulmonary arterial hypertension receiving vasodilator therapy. *Mayo Clin Proc* 2003;78: 1207-1213.

152. Michelakis ED, Tymchak W, Noga M, Webster L, Wu XC, Lien D, Wang SH, Modry D, Archer SL. Long-term treatment with oral sildenafil is

safe and improves functional capacity and hemodynamics in patients with pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2003;108:2066-2069.

153. Ghofrani HA, Schermuly RT, Rose F, Wiedemann R, Kohstall MG, Kreckel A, Olschewski H, Weissmann N, Enke B, Ghofrani S, Seeger W, Grimminger F. Sildenafil for long-term treatment of nonoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1139-1141.

154. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, Fleming T, Parpia T, Burgess G, Branzi A, Grimminger F, Kurzyna M, Simonneau G, the Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER) Study Group. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *New Engl J Med* 2005;353: 2148-2157.

155. Badesch DB, Hill NS, Burgess G, Rubin LJ, Barst RJ, Galie N, Simonneau G. Sildenafil for pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *J Rheumatol* 2007;34:2417-2422.

156. Simonneau G, Rubin L, Galie N, Barst RJ, Fleming T, Frost A, Engel PJ, Kramer MR, Burgess G, Collings L, Cossons N, Sitbon O, Badesch BD, for the Pulmonary Arterial Hypertension combination Study of Epoprostenol and Sildenafil (PACES) Study Group. Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. *Ann Intern Med* 2008;149:521-530.

157. Galie` N, Brundage B, Ghofrani A, Oudiz R, Simonneau G, Safdar Z, Shapiro RS, White J, Chan M, Beardsworth A, Frumkin LR, Barst R. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2009;119:2894-2903.

158. Ghofrani HA, Rose F, Schermuly RT, Olschewski H, Wiedemann R, Kreckel A, Weissmann N, Ghofrani S, Enke B, Seeger W, Grimminger F. Oral sildenafil as long-term adjunct therapy to inhaled iloprost in severe pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:158-164.

159. Hoeper MM, Faulenbach C, Golpon H, Winkler J, Welte T, Niedermeyer J. Combination therapy with bosentan and sildenafil in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2004;24:1007-1010.

160. Hoeper M, Taha N, Bekjarova A, Spiekerkoetter E. Bosentan treatment in patients with primary pulmonary hypertension receiving non-parenteral prostanoids. *Eur Respir J* 2003;22:330-334.

161. Mathai SC, Girgis RE, Fisher MR, Champion HC, Houston-Harris T, Zaiman A, Hassoun PM. Addition of sildenafil to bosentan monotherapy in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2007;29:469-475.

162. Hoeper MM, Markevych I, Spiekerkoetter E, Welte T, Niedermeyer J. Goal-oriented treatment and combination therapy for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2005;26:858-863.

163. McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A, Tapson VF, Murali S, Channick RN, Badesch DB, Barst RJ, Hsu HH, Rubin LJ. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:1257-1263.

164. Hoepfer M, Leuchte H, Halank M, Wilkens H, Meyer FJ, Seyfarth HJ, Wensel R, Ripken F, Bremer H, Kluge S, Hoeffken G, Behr J. Combining inhaled iloprost with bosentan in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2006;4:691-694.
165. Paul GA, Gibbs JS, Boobis AR, Abbas A, Wilkins MR. Bosentan decreases the plasma concentration of sildenafil when coprescribed in pulmonary hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 2005;60:107-112.
166. Humbert M, Segal ES, Kiely DG, Carlsen J, Schwierin B, Hoepfer MM. Results of European post-marketing surveillance of bosentan in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2007;30:338-344.
167. Wrishko RE, Dingemans J, Yu A, Darstein C, Phillips DL, Mitchell MI. Pharmacokinetic interaction between tadalafil and bosentan in healthy male subjects. *J Clin Pharmacol* 2008;48:610-618.
168. Hoepfer MM, Galie N, Murali S, Olschewski H, Rubenfire M, Robbins IM, Farber HW, McLaughlin V, Shapiro S, Pepke-Zaba J, Winkler J, Ewert R, Opitz C, Westerkamp V, Vachiery JL, Torbicki A, Behr J, Barst RJ. Outcome after cardiopulmonary resuscitation in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:341-344.
169. Rozkovec A, Montanes P, Oakley CM. Factors that influence the outcome of primary pulmonary hypertension. *Br Heart J* 1986;55:449-458.
170. Sandoval J, Gaspar J, Pulido T, Bautista E, Marti'nez Guerra ML, Zeballos M, Palomar A, Go'mez A. Graded balloon dilation atrial septostomy in severe primary pulmonary hypertension. A therapeutic alternative for patients nonresponsive to vasodilator treatment. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:297-304.
171. Kurzyna M, Dabrowski M, Bielecki D, Fijalkowska A, Pruszczyk P, Opolski G, Burakowski J, Florczyk M, Tomkowski WZ, Wawrzynska L, Szturmowicz M, Torbicki A. Atrial septostomy in treatment of end-stage right heart failure in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 2007;131:977-983.
172. Althoff TF, Knebel F, Panda A, McArdle J, Gliach V, Franke I, Witt C, Baumann G, Borges AC. Long-term follow-up of a fenestrated Amplatzer atrial septal occluder in pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2008;133:283-285.
173. Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, Conte JV, Corris P, Egan JJ, Egan T, Keshavjee S, Knoop C, Kotloff R, Martinez FJ, Nathan S, Palmer S, Patterson A, Singer L, Snell G, Studer S, Vachiery JL, Glanville AR; Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update - a consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:745-755.
174. Trulock EP, Edwards LB, Taylor DO, Boucek MM, Keck BM, Hertz MI; International Society for Heart and Lung Transplantation. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty third official adult lung and heart lung transplantation report - 2006. *J Heart Lung*

Transplant 2006;25:880-892.

175. Waddell TK, Bennett L, Kennedy R, Todd TR, Keshavjee SH. Heart-lung or lung transplantation for Eisenmenger syndrome. *J Heart Lung Transplant* 2002;21:731-737.

176. Barst RJ, Gibbs JS, Ghofrani HA, Hoeper MM, McLaughlin VV, Rubin LJ, Sitbon O, Tapon VF, Galie` N. Updated evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:S78-S84.

177. Committee for Practice Guidelines (CPG) of the European Society of Cardiology. Recommendations for Task Force Creation and Report Production. A document for Task Force members and expert panels responsible for the creation and production of Guidelines and Expert Consensus Documents Committee for Practice Guidelines (CPG) of the European Society of Cardiology. European Society of Cardiology Website. <http://www.escardio.org/scinfo/Recommendations.pdf>

178. Konduri GG. New approaches for persistent pulmonary hypertension of newborn. *Clin Perinatol* 2004;31:591-611.

179. Rosenzweig EB, Widlitz A, Barst R. Pulmonary arterial hypertension in children. *Pediatr Pulmon* 2004;38:2-22.

180. National Pulmonary Hypertension Centres of the UK and Ireland. Consensus statement on the management of pulmonary hypertension in clinical practice in the UK and Ireland. *Heart* 2008;94:i1-i41.

181. Barst R, Ivy D, Widlitz AC, Moore K, Doran A, Nguyen N, Gaitonde M. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of bosentan in pediatric patients with pulmonary arterial hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 2003;73:372-382.

182. Rosenzweig EB, Ivy DD, Widlitz A, Doran A, Claussen LR, Yung D, Abman SH, Morganti A, Nguyen N, Barst RJ. Effects of long-term bosentan in children with pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:697-704.

183. Humpl T, Reyes JT, Holtby H, Stephens D, Adatia I. Beneficial effect of oral sildenafil therapy on childhood pulmonary arterial hypertension: twelve-month clinical trial of a single-drug, open-label, pilot study. *Circulation* 2005;111: 3274-3280.

184. Barst RJ, Maislin G, Fishman AP. Vasodilator therapy for primary pulmonary hypertension in children. *Circulation* 1999;99:1197-1208.

185. Lammers AE, Hislop AA, Flynn Y, Haworth SG. Epoprostenol treatment in children with severe pulmonary hypertension. *Heart* 2007;93:739-743.

186. Ivy DD, Doran AK, Smith KJ, Mallory GB Jr, Beghetti M, Barst RJ, Brady D, Law Y, Parker D, Claussen L, Abman SH. Short- and long-term effects of inhaled iloprost therapy in children with pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:161-169.

187. Micheletti A, Hislop AA, Lammers A, Bonhoeffer P, Derrick G, Rees P, Haworth SG. Role of atrial septostomy in the treatment of children with pulmonary arterial hypertension. *Heart* 2006;92:969-972.

188. Blanc J, Vouhe P, Bonnet D. Potts shunt in patients with pulmonary

hypertension. *N Engl J Med* 2004;350:623.

189. Engelfriet PM, Duffels MGJ, Moller T, Boersma E, Tijssen JGP, Thaulow E, Gatzoulis MA, Mulder BJM. Pulmonary arterial hypertension in adults born with a heart septal defect: the Euro Heart Survey on adult congenital heart disease. *Heart* 2007;93:682-687.

190. Beghetti M, Galie` N. Eisenmenger syndrome: a clinical perspective in a new therapeutic era of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:733-740.

191. Daliento L, Somerville J, Presbitero P, Menti L, Brach-Prever S, Rizzoli G, Stone S. Eisenmenger syndrome. Factors relating to deterioration and death. *Eur Heart J* 1998;19:1845-1855.

192. Hopkins WE, Ochoa LL, Richardson GW, Trulock EP. Comparison of the hemodynamics and survival of adults with severe primary pulmonary hypertension or Eisenmenger syndrome. *J Heart Lung Transplant* 1996;15:100-105.

193. Diller GP, Gatzoulis MA. Pulmonary vascular disease in adults with congenital heart disease. *Circulation* 2007;115:1039-1050.

194. Hopkins WE. The remarkable right ventricle of patients with Eisenmenger syndrome. *Coron Artery Dis* 2005;16:19-25.

195. Broberg CS, Ujita M, Prasad S, Li W, Rubens M, Bax BE, Davidson SJ, Bouzas B, Gibbs JS, Burman J, Gatzoulis MA. Pulmonary arterial thrombosis in Eisenmenger syndrome is associated with biventricular dysfunction and decreased pulmonary flow velocity. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:634-642.

196. Gatzoulis MA, Beghetti M, Galie N, Granton J, Berger RMF, Lauer A, Chiossi E, Landzberg M. Longer-term bosentan therapy improves functional capacity in Eisenmenger syndrome: results of the BREATHE-5 open-label extension study. *Int J Cardiol* 2007;127:27-32.

197. Palazzini M, Manes A, Romanazzi S, Gambetti S, Leci E, Grossi M, Negro L, Ionico T, Branzi A, Galie N. Effects of sildenafil treatment in patients with pulmonary hypertension associated with congenital cardiac shunts. *Eur Heart J* 2007;28:308.

198. Mukhopadhyay S, Sharma M, Ramakrishnan S, Yusuf J, Gupta MD, Bhamri N, Trehan V, Tyagi S. Phosphodiesterase-5 inhibitor in Eisenmenger syndrome: a preliminary observational study. *Circulation* 2006;114:1807-1810.

199. Dorfmueller P, Humbert M, Perros F, Sanchez O, Simonneau G, Muller KM, Capron F. Fibrous remodeling of the pulmonary venous system in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue diseases. *Hum Pathol* 2007;38:893-902.

200. Kawut SM, Taichman DB, Archer-Chicko CL, Palevsky HI, Kimmel SE. Hemodynamics and survival in patients with pulmonary arterial hypertension related to systemic sclerosis. *Chest* 2003;123:344-350.

201. Jais X, Launay D, Yaici A, Le PJ, Tcherakian C, Sitbon O, Simonneau G, Humbert M. Immunosuppressive therapy in lupus- and mixed connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension: a

- retrospective analysis of twenty-three cases. *Arthritis Rheum* 2008;58:521-531.
202. Girgis RE, Frost AE, Hill NS, Horn EM, Langleben D, McLaughlin VV, Oudiz RJ, Robbins IM, Seibold JR, Shapiro S, Tapson VF, Barst RJ. Selective endothelin A receptor antagonism with sitaxsentan for pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1467-1472.
203. Oudiz RJ, Schilz RJ, Barst RJ, Galie N, Rich S, Rubin LJ, Simonneau G. Treprostinil, a prostacyclin analogue, in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *Chest* 2004;126:420-427.
204. Herve P, Lebrec D, Brenot F, Simonneau G, Humbert M, Sitbon O, Duroux P. Pulmonary vascular disorders in portal hypertension. *Eur Respir J* 1998;11: 1153-1166.
205. Hoeper MM, Krowka MJ, Strassburg CP. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. *Lancet* 2004;363:1461-1468.
206. Krowka MJ, Swanson KL, Frantz RP, McGoon MD, Wiesner RH. Portopulmonary hypertension: results from a 10-year screening algorithm. *Hepatology* 2006; 44:1502-1510.
207. Provencher S, Herve P, Jais X, Lebrec D, Humbert M, Simonneau G, Sitbon O. Deleterious effects of beta-blockers on exercise capacity and hemodynamics in patients with portopulmonary hypertension. *Gastroenterology* 2006;130:120-126
208. Hoeper MM, Halank M, Marx C, Hoeffken G, Seyfarth HJ, Schauer J, Niedermeyer J, Winkler J. Bosentan therapy for portopulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2005;25:502-508.
209. Reichenberger F, Voswinckel R, Steveling E, Enke B, Kreckel A, Olschewski H, Grimminger F, Seeger W, Ghofrani HA. Sildenafil treatment for portopulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2006;28:563-567.
210. Kuo PC, Johnson LB, Plotkin JS, Howell CD, Bartlett ST, Rubin LJ. Continuous intravenous infusion of epoprostenol for the treatment of portopulmonary hypertension. *Transplantation* 1997;63:604-606.
211. Hoeper MM, Seyfarth HJ, Hoeffken G, Wirtz H, Spiekerkoetter E, Pletz MW, Welte T, Halank M. Experience with inhaled iloprost and bosentan in portopulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2007;30:1096-1102.
212. Krowka MJ, Plevak DJ, Findlay JY, Rosen CB, Wiesner RH, Krom RA. Pulmonary hemodynamics and perioperative cardiopulmonary-related mortality in patients with portopulmonary hypertension undergoing liver transplantation. *Liver Transpl* 2000;6:443-450.
213. Grannas G, Neipp M, Hoeper MM, Gottlieb J, Luck R, Becker T, Simon A, Strassburg CP, Manns MP, Welte T, Haverich A, Klempnauer J, Nashan B, Strueber M. Indications for and outcomes after combined lung and liver transplantation: a single-center experience on 13 consecutive cases. *Transplantation* 2008;85:524-531.
214. Opravil M, Peche`re M, Speich R, Joller Jemelka HI, Jenni R, Russi EW, Hirschel B, Lu`thy R. HIV-associated primary pulmonary hypertension. A

case control study. Swiss HIV Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:990-995.

215. Cea-Calvo L, Escribano Subias P, Tello de Meneses R, Lazaro Salvador M, Gomez Sanchez MA, Delgado Jimenez JF, Pindado Rodriguez C, Ruiz Cano MJ, Saenz de la Calzada C. Treatment of HIV-associated pulmonary hypertension with treprostinil. *Rev Esp Cardiol* 2003;56:421-425.

216. Ghofrani HA, Friese G, Discher T, Olschewski H, Schermuly RT, Weissmann N, Seeger W, Grimminger F, Lohmeyer J. Inhaled iloprost is a potent acute pulmonary vasodilator in HIV-related severe pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2004; 23:321-326.

217. Sitbon O, Gressin V, Speich R, Macdonald PS, Opravil M, Cooper DA, Fourme T, Humbert M, Delfraissy JF, Simonneau G. Bosentan for the treatment of human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:1212-1217.

218. Barbaro G, Lucchini A, Pellicelli AM, Grisorio B, Giancaspro G, Barbarini G. Highly active antiretroviral therapy compared with HAART and bosentan in combination in patients with HIV-associated pulmonary hypertension. *Heart* 2006;92:1164-1166.

219. Holcomb BW Jr, Loyd JE, Ely EW, Johnson J, Robbins IM. Pulmonary veno-occlusive disease: a case series and new observations. *Chest* 2000;118:1671-1679.

220. Runo JR, Vnencak-Jones CL, Prince M, Loyd JE, Wheeler L, Robbins IM, Lane KB, Newman JH, Johnson J, Nichols WC, Phillips JA. Pulmonary veno-occlusive disease caused by an inherited mutation in bone morphogenetic protein receptor II. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:889-894.

221. Mandel J, Mark EJ, Hales CA. Pulmonary veno-occlusive disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1964-1973.

222. Rabiller A, Jais X, Hamid A, Resten A, Parent F, Haque R, Capron F, Sitbon O, Simonneau G, Humbert M. Occult alveolar haemorrhage in pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J* 2006;27:108-113.

223. Montani D, Price LC, Dorfmueller P, Achouh L, Jais X, Yaïci A, Sitbon O, Musset D, Simonneau G, Humbert M. Pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J* 2009;33:189-200.

224. Humbert M, Maître S, Capron F, Rain B, Musset D, Simonneau G. Pulmonary edema complicating continuous intravenous prostacyclin in pulmonary capillary hemangiomatosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1681-1685.

225. Grigioni F, Potena L, Galie N, Fallani F, Bigliardi M, Coccolo F, Magnani G, Manes A, Barbieri A, Fucili A, Magelli C, Branzi A. Prognostic implications of serial assessments of pulmonary hypertension in severe chronic heart failure. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:1241-1246.

226. Task Force for Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of European Society of Cardiology, Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJV, Ponikowski P, Poole-Wilson PA,

Stromberg A, van Veldhuisen DJ, Atar D, Hoes AW, Keren A, Mebazaa A, Nieminen M, Priori SG, Swedberg K, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J* 2008;29:2388-2442.

227. Hoepfer M, Barbera JA, Channick R, Hassoun PM, Lang I, Manes A, Martinez F, Naeije R, Olschewski H, Pepke-Zaba J, Redfield M, Robbins I, Souza R, Torbicki A, McGoon M. Diagnosis, assessment, and treatment of non-PAH pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:S85-S96.

228. Aurigemma GP, Gaasch WH. Clinical practice. Diastolic heart failure. *N Engl J Med* 2004;351:1097-1105.

229. Costanzo MR, Augustine S, Bourge R, Bristow M, O'Connell JB, Driscoll D, Rose E. Selection and treatment of candidates for heart transplantation. A statement for health professionals from the Committee on Heart Failure and Cardiac Transplantation of the Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. *Circulation* 1995;92:3593-3612.

230. Chang PP, Longenecker JC, Wang NY, Baughman KL, Conte JV, Hare JM, Kasper EK. Mild vs severe pulmonary hypertension before heart transplantation: different effects on posttransplantation pulmonary hypertension and mortality. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:998-1007.

231. Costard-Jackle A, Fowler MB. Influence of preoperative pulmonary artery pressure on mortality after heart transplantation: testing of potential reversibility of pulmonary hypertension with nitroprusside is useful in defining a high risk group. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:48-54.

232. Califf RM, Adams KF, McKenna WJ, Gheorghide M, Uretsky BF, McNulty SE, Darius H, Schulman K, Zannad F, Handberg-Thurmond E, Harrell FE Jr, Wheeler W, Soler-Soler J, Swedberg K. A randomized controlled trial of epoprostenol therapy for severe congestive heart failure: The Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST). *Am Heart J* 1997;134:44-54.

233. Packer M, McMurray J, Massie BM, Caspi A, Charlon V, Cohen-Solal A, Kiowski W, Kostuk W, Krum H, Levine B, Rizzon P, Soler J, Swedberg K, Anderson S, Demets DL. Clinical effects of endothelin receptor antagonism with bosentan in patients with severe chronic heart failure: results of a pilot study. *J Card Fail* 2005;11:12-20.

234. Kalra PR, Moon JC, Coats AJ. Do results of the ENABLE (Endothelin Antagonist Bosentan for Lowering Cardiac Events in Heart Failure) study spell the end for non-selective endothelin antagonism in heart failure? *Int J Cardiol* 2002;85: 195-197.

235. Lewis GD, Shah R, Shahzad K, Camuso JM, Pappagianopoulos

PP, Hung J, Tawakol A, Gerszten RE, Systrom DM, Bloch KD, Semigran MJ. Sildenafil improves exercise capacity and quality of life in patients with systolic heart failure and secondary pulmonary hypertension. *Circulation* 2007;116:1555-1562.

236. Roques F, Nashef SA, Michel P, Gauducheau E, de Vincentiis C, Baudet E, Cortina J, David M, Faichney A, Gabrielle F, Gams E, Harjula A, Jones MT, Pintor PP, Salamon R, Thulin L. Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999;15:816-822.

237. Oswald-Mammosser M, Weitzenblum E, Quoix E, Moser G, Chaouat A, Charpentier C, Kessler R. Prognostic factors in COPD patients receiving longterm oxygen therapy. Importance of pulmonary artery pressure. *Chest* 1995; 107:1193-1198.

238. Kessler R, Faller M, Fourgaut G, Mennecier B, Weitzenblum E. Predictive factors of hospitalization for acute exacerbation in a series of 64 patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:158-164.

239. Arcasoy SM, Christie JD, Ferrari VA, St John SM, Zisman DA, Blumenthal NP, Pochettino A, Kotloff RM. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advance lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:735-740.

240. Fisher MR, Criner GJ, Fishman AP, Hassoun PM, Minai OA, Scharf SM, Fessler AH. Estimating pulmonary artery pressures by echocardiography in patients with emphysema. *Eur Respir J* 2007;30:914-921.

241. Agusti AG, Barbera JA, Roca J, Wagner PD, Guitart R, Rodriguez-Roisin R. Hypoxic pulmonary vasoconstriction and gas exchange during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1990;97:268-275.

242. Barbera JA, Roger N, Roca J, Rovira I, Higenbottam TW, Rodriguez-Roisin R. Worsening of pulmonary gas exchange with nitric oxide inhalation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1996;347:436-440.

243. Morrell NW, Higham MA, Phillips PG, Shakur BH, Robinson PJ, Beddoes RJ. Pilot study of losartan for pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* 2005;6:88-95.

244. Saadjian AY, Philip-Joet FF, Vestri R, Arnaud AG. Long-term treatment of chronic obstructive lung disease by nifedipine: an 18-month haemodynamic study. *Eur Respir J* 1988;1:716-720.

245. Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, Schermuly RT, Olschewski H, Weissmann N, Gunther A, Walmrath D, Seeger W, Grimminger F. Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:895-900.

246. Olschewski H, Ghofrani HA, Walmrath D, Schermuly R, Temmesfeld-Wollbruck B, Grimminger F, Seeger W. Inhaled prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension secondary to lung

fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:600-607.

247. Alp S, Skrygan M, Schmidt WE, Bastian A. Sildenafil improves hemodynamic parameters in COPD—an investigation of six patients. *Pulm Pharmacol Ther* 2006;19:386-390.

248. Collard HR, Anstrom KJ, Schwarz MI, Zisman DA. Sildenafil improves walk distance in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2007;131:897-899.

249. Gunther A, Enke B, Markart P, Hammerl P, Morr H, Behr J, Stahler G, Seeger W, Grimminger F, Leconte I, Roux S, Ghofrani HA. Safety and tolerability of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis: an open label study. *Eur Respir J* 2007;29: 713-719.

250. Madden BP, Allenby M, Loke TK, Sheth A. A potential role for sildenafil in the management of pulmonary hypertension in patients with parenchymal lung disease. *Vascul Pharmacol* 2006;44:372-376.

251. Rietema H, Holverda S, Bogaard HJ, Marcus JT, Smit HJ, Westerhof N, Postmus PE, Boonstra A, Vonk-Noordegraaf A. Sildenafil treatment in COPD does not affect stroke volume or exercise capacity. *Eur Respir J* 2008;31: 759-764.

252. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galie N, Pruszczyk P, Bengel F, Brady AJB, Ferreira D, Janssens U, Klepetko W, Mayer E, Remy-Jardin M, Bassand JP, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimski P, Zamorano JL, Document Review, Zamorano JL, Andreotti F, Ascherman M, Athanassopoulos G, De Sutter J, Fitzmaurice D, Forster T, Heras M, Jondeau G, Kjeldsen K, Knuuti J, Lang I, Lenzen M, Lopez-Sendon J, Nihoyannopoulos P, Perez Isla L, Schwehr U, Torraca L, Vachiery JL. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2008;29:2276-2315.

253. Rubin LJ, Hoeper MM, Klepetko W, Galie N, Lang IM, Simonneau G. Current and future management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: from diagnosis to treatment responses. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:601-607.

254. Bonderman D, Wilkens H, Wakounig S, Schafers HJ, Jansa P, Lindner J, Simkova I, Martischinig AM, Dudczak J, Sadushi R, Skoro-Sajer N, Klepetko W, Lang IM. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009; 33:325-331.

255. Bresser P, Fedullo PF, Auger WR, Channick RN, Robbins IM, Kerr KM, Jamieson SW, Rubin LJ. Continuous intravenous epoprostenol for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2004;23:595-600.

256. Nagaya N, Sasaki N, Ando M, Ogino H, Sakamaki F, Kyotani S, Nakanishi N. Prostacyclin therapy before pulmonary thromboendarterectomy in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest*

2003;123:338-343.

257. Hoeper MM, Kramm T, Wilkens H, Schulze C, Schafers HJ, Welte T, Mayer E. Bosentan therapy for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2005;128:2363-2367.

258. Hughes R, George P, Parameshwar J, Cafferty F, Dunning J, Morrell NW, Pepke-Zaba J. Bosentan in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thorax* 2005;60:707.

259. Bonderman D, Nowotny R, Skoro-Sajer N, Jakowitsch J, Adlbrecht C, Klepetko W, Lang IM. Bosentan therapy for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2005;128:2599-2603.

260. Reichenberger F, Voswinckel R, Enke B, Rutsch M, Fechtali EE, Schmehl T, Olschewski H, Schermuly R, Weissmann N, Ghofrani HA, Grimminger F, Mayer E, Seeger W. Long-term treatment with sildenafil in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2007;30:922-927.

261. Jais X, D'Armini AM, Jansa P, Torbicki A, Delcroix M, Ghofrani HA, Hoeper MM, Lang IM, Mayer E, Pepke-Zaba J, Perchenet L, Morganti A, Simonneau G, Rubin LJ. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFiT (Bosentan Effects in iNopErable Forms of chronIc Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebocontrolled trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:2127-2134.