

Легочная гипертензия. Диагностика и лечение. Европейские клинические рекомендации (2015) (часть 2-я)

По материалам: Galiè N., Humbert M., Vachiery J.-L., Gibbs S., Lang I., Torbicki A., Simonneau G., Peacock A., Vonk Noordegraaf A., Beghetti M., Ghofrani A., Gomez M.A.Sanchez, Hansmann G., Klepetko W., Lancellotti P., Matucci M., McDonagh Th., Pierard L.A., Trindade P.T., Zompatori M., Hoeper M. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). *Eur. Respir. J.* 2015; 46: 879–882. DOI: 10.1183/13993003.01177-2015

Продолжение. Начало см. *Пульмонология*. 2017; 27 (3): 321–345.

Для цитирования: Легочная гипертензия. Диагностика и лечение. Европейские клинические рекомендации (2015) (часть 2-я). *Пульмонология*. 2017; 27 (4): 447–471. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-4-447-471

Pulmonary hypertension. Diagnosis and therapy. European guidelines, 2015 (Part 2)

Adapted from: Galiè N., Humbert M., Vachiery J.-L., Gibbs S., Lang I., Torbicki A., Simonneau G., Peacock A., Vonk Noordegraaf A., Beghetti M., Ghofrani A., Gomez M.A.Sanchez, Hansmann G., Klepetko W., Lancellotti P., Matucci M., McDonagh Th., Pierard L.A., Trindade P.T., Zompatori M., Hoeper M. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). *Eur. Respir. J.* 2015; 46: 879–882. DOI: 10.1183/13993003.01177-2015

Continuation. The start of the guidelines is: *PULMONOLOGYIA*. 2017; 27 (3): 321–345.

For citation: Pulmonary hypertension. Diagnosis and therapy. European guidelines, 2015 (Part 2). *Russian Pulmonology*. 2017; 27 (4): 447–471 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-4-447-471

6.3. Лечение

В последние десятилетия лечение легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) кардинально изменилось — повысилась его сложность, появились новые доказательства эффективности [146–148]. Процесс лечения больных ЛАГ нельзя рассматривать как простое назначение лекарств; сегодня лечение ЛАГ представляет собой сложную стратегию, включающую начальную оценку тяжести больного и последующую оценку эффективности терапии.

Современное лечение ЛАГ можно разделить на 3 основных этапа [149]:

- 1-й (начальный) этап подразумевает обычные мероприятия (физическая активность, легочная реабилитация под наблюдением специалиста, ведение беременности, контроль рождаемости и постменопаузальная гормональная терапия, плановое хирургическое лечение, профилактика инфекций, психологическая поддержка, повышение приверженности лечению, генетическое консультирование и советы по путешествиям); поддерживающую терапию (пероральные антикоагулянты, диуретики, кислород, дигоксин); направление

в экспертные консультативные центры, исследование острой вазореактивности для выявления показаний к длительной терапии блокаторами кальциевых каналов (БКК);

- 2-й этап включает начальную терапию высокими дозами БКК у больных с положительным тестом на острую вазореактивность либо лекарствами, показанными при ЛАГ у больных с отрицательным тестом на острую вазореактивность, в соответствии с прогностическим риском (см. табл. 13), классом рекомендаций и уровнем доказательств для каждого препарата или их комбинации;
- 3-й этап зависит от ответа на начальную терапию. При недостаточной эффективности предлагаются комбинации лекарственных препаратов, предназначенных для лечения ЛАГ, и трансплантация легких.

6.3.1. Общие мероприятия

Больные ЛАГ нуждаются в советах по повседневной физической активности и адаптации к неопределенности, связанной с серьезной хронической жизне-

угрожающей болезнью. ЛАГ, как правило, сопровождается некоторой степенью социальной изоляции [150]. Повышение уверенности, настрой на преодоление болезни и позитивный взгляд в будущее могут оказать группы поддержки, поэтому желательно мотивировать больного и его родственников присоединиться к таким группам. Рекомендации по общим мероприятиям приведены в табл. 16.

6.3.1.1. Физическая активность и легочная реабилитация под наблюдением специалиста

В Клинических рекомендациях по легочной гипертензии (2009) больным ЛАГ показан активный образ жизни, насколько это позволяют симптомы заболевания [151]. Рекомендуется также избегать чрезмерной физической активности, приводящей к усилению симптомов, а при низком уровне физической активности – физическая реабилитация под наблюдением специалиста. Эта рекомендация основана на результатах рандомизированного контролируемого исследования (РКИ) [152], в котором достигнуто улучшение переносимости физической нагрузки, функционального состояния и качества жизни у лиц с ЛГ, принимавших участие в тренировочной программе, по сравнению с контрольной нетренированной группой. Впоследствии эти результаты подтверждены дополнительными неконтролируемыми исследованиями с использованием разных режимов физической тренировки [153–157]. Опубликованы результаты еще 2 РКИ, в которых показано, что уровень физической активности у тренированных больных ЛАГ повысился, утомляемость уменьшилась, расстояние, пройденное при выполнении 6-минутного шагового теста (6-МШТ) увеличилось, повысились кардиореспираторная функция и качество жизни по сравнению с нетренированной контрольной группой [158, 159]. Размер выборок во всех этих исследованиях достаточно мал (от 19 до 183 пациентов), а тренировки тщательно контролировались медицинским персоналом и в некоторых случаях выполнялись в стационарных условиях.

Недостатком этой рекомендации является отсутствие данных об оптимальном режиме физической

реабилитации, интенсивности и длительности тренировок. Кроме того, отсутствовала подробная информация о характере медицинского наблюдения во время тренировок, оставались неясными механизмы уменьшения выраженности симптомов, улучшения переносимости физических нагрузок и функционального состояния больных, а также возможное влияние физической реабилитации на прогноз. В медицинские центры с опытом лечения ЛАГ и реабилитации больных со сниженной физической активностью следует внедрить программы физической тренировки. Помимо этого, больные должны получать лечение по высшим фармакологическим стандартам и при достижении клинически стабильного состояния должны включаться в программы физической реабилитации под контролем медицинского персонала.

6.3.1.2. Беременность, контроль рождаемости и постменопаузальная гормональная терапия

Беременность у женщин, больных ЛАГ, по-прежнему сопровождается высокой летальностью. Однако недавно опубликованы данные о том, что прогноз исхода беременности при ЛАГ, по крайней мере при хорошо контролируемой, улучшился, в частности у больных, отвечающих в течение длительного времени на терапию БКК [160]. За 3 года в 13 центрах, принимавших участие в этом исследовании, наблюдались беременные с ЛАГ ($n = 26$); 3 (12 %) женщины умерли, у 1 (4 %) развилась правожелудочковая (ПЖ) недостаточность, при которой потребовалась срочная трансплантация комплекса «сердце–легкие». У 8 женщин беременность прервалась – спонтанно ($n = 2$) и преднамеренно ($n = 6$). В 16 (62 %) случаях беременность завершилась успешно, рождением здоровых детей, без осложнений. В исследовании [161], выполненном в 5 центрах США (1999–2009), наблюдались беременные с ЛАГ ($n = 18$), из которых 3 (17 %) умерли. Однако до пересмотра рекомендации по предупреждению беременности у всех женщин с ЛАГ эти результаты нуждаются в подтверждении данными более крупных серий наблюдений. При обсуждении наиболее подходяще-

Таблица 16
Рекомендации по общим мероприятиям
Table 16
Recommendations for general measures

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылка ^c
Избегать беременности	I	C	[160, 161]
Вакцинация против гриппа и пневмококка	I	C	–
Психологическая помощь	I	C	[168]
Физические тренировки под наблюдением специалиста на фоне лекарственной терапии при физической детренированности	IIa	B	[153–157]
Ингаляции кислорода во время авиаперелетов при III и IV ФК по ВОЗ и $PaO_2 < 8$ кПа (60 мм рт. ст.)	IIa	C	–
При плановых хирургических операциях по возможности желательно использовать эпидуральную, а не общую анестезию	IIa	C	–
Не рекомендуется чрезмерная физическая активность, приводящая к усилению симптомов заболевания	III	C	–

Примечание: ЛАГ – легочная артериальная гипертензия; ФК – функциональный класс; ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения; PaO_2 – парциальное давление кислорода в артериальной крови; ^a – класс рекомендаций; ^b – уровень доказательств; ^c – ссылки, подтверждающие данную рекомендацию.

го метода контроля за рождаемостью согласия также не достигнуто. Барьерные контрацептивы безопасны для пациентов, но их эффект плохо предсказуем. Монопрепараты прогестерона, такие как медроксипрогестерона ацетат и этоноргестрел, эффективны и лишены недостатков эстрогенов, особенно предыдущих поколений [162]. Следует помнить, что при использовании антагониста рецепторов эндотелина (АРЭ) бозентана может снижаться эффективность пероральных контрацептивов. Эффективна также внутриматочная спираль с медленным высвобождением левоноргестрела, но иногда при ее установке могут отмечаться вазовагальные реакции, плохо переносимые пациентками с тяжелой ЛАГ [162]. Можно применять также комбинацию обоих методов. Беременных следует проинформировать о высоком риске и обсудить возможность прерывания беременности. Если пациентка решает сохранить беременность, она должна получать специфическую терапию по поводу ЛАГ. Родоразрешение в таких случаях должно быть плановым при тесном сотрудничестве гинекологов и специалистов по ЛАГ в течение всей беременности [163, 164].

Остается неясным, можно ли рекомендовать женщинам с ЛАГ в постменопаузальном периоде гормональную заместительную терапию. При плохой переносимости симптомов менопаузы она может назначаться вместе с пероральными антикоагулянтами.

6.3.1.3. Плановое хирургическое лечение

Считается, что плановое хирургическое лечение больных ЛАГ сопряжено с высоким риском. Остается неясным, какой вариант анестезии наиболее предпочтителен; вероятно, эпидуральная анестезия переносится лучше, чем общая [165–167]. Больные, получающие пероральные препараты для лечения ЛАГ, до восстановления способности проглатывать и абсорбировать пероральные формы вынуждены временно переходить на внутривенное или небулайзерное лечение.

6.2.1.4. Профилактика инфекций

Больные ЛАГ подвержены пневмониям, которые становятся причиной смерти в 7 % случаев [34]. Рекомендуется вакцинировать больных ЛАГ против пневмококка и гриппа, хотя контролируемые исследования по этой теме отсутствуют.

6.3.1.5. Психологическая поддержка

ЛГ значительно влияет на психологическое, социальное (в т. ч. финансовое), эмоциональное и душевное состояние больного и его родственников [168]. В тяжелых случаях у врачей, участвующих в ведении таких пациентов, должны присутствовать навыки и опыт оценки и разрешения медицинских проблем, связанных со всеми этими аспектами, при тесном сотрудничестве с соответствующими специалистами (психиатром, клиническим психологом, социальным работником). Также очень важны группы поддержки больного, пациенту рекомендуется присоединиться к таким группам.

ЛГ может значительно ограничивать жизнь больного. Помимо психологической и социальной поддержки, следует активно планировать паллиативную помощь с вовлечением при необходимости соответствующих специалистов и служб.

6.3.1.6. Приверженность лечению

Из-за сложности терапии ЛАГ и вероятности уменьшения или изменения режима лечения самим пациентом или врачом без опыта ведения таких больных следует периодически проверять выполнение пациентом врачебных рекомендаций.

6.3.1.8. Поездки

В настоящее время исследования с использованием симуляции авиаперелета, при помощи которой определяется потребность больного ЛАГ в кислороде во время длительного перелета, отсутствуют. Учитывая известные физиологические эффекты гипоксии, можно допустить, что больным ЛАГ III и IV ФК по ВОЗ и стабильным парциальным давлением кислорода в артериальной крови (PaO_2) < 8 кПа (60 мм рт. ст.) может потребоваться ингаляция кислорода во время авиаперелета [169]. Поток кислорода 2 л в минуту повышает давление вдыхаемого кислорода до величин, регистрируемых на уровне моря. Таким пациентам также следует избегать подъема на высоту > 1 500–2 000 м без дополнительного кислорода. Больным ЛАГ рекомендуется иметь при себе в поездках письменную информацию о заболевании и контакты наиболее приближенной к маршруту поездки местной клиники с опытом ведения больных ЛГ.

6.3.1.8. Генетическое консультирование

Отдельных больных ЛАГ следует направлять на генетическое консультирование (подробности см. в разделе 5.1.12) [26]. В связи с психологическим воздействием как положительного, так и отрицательного результата генетического обследования и консультирование должно проводиться в соответствии с местными правилами при участии многопрофильного коллектива в составе специалистов по ЛГ, генетиков и психологов. При выявлении мутаций больные и члены их семей имеют право знать свой генетический статус для дальнейшего планирования семейных отношений. В настоящее время носителям мутации рецептора костного морфогенетического белка 2-го типа не рекомендуется иметь собственных детей; при беременности рекомендуется проводить пренатальное генетическое тестирование («репродуктивный шанс»), использовать донорские половые клетки либо усыновлять ребенка [170].

6.3.2. Поддерживающая терапия

Рекомендации по поддерживающей терапии приведены в табл. 17.

6.3.2.1. Пероральные антикоагулянты

При аутопсии больных ИЛАГ часто выявляются тромботические сосудистые повреждения [171]. Также могут встречаться нарушения свертывания и фибри-

Таблица 17
Рекомендации по поддерживающей терапии
Table 17
Recommendations for supportive therapy

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылка ^c
Больным ЛАГ при признаках ПЖ-недостаточности и задержки жидкости рекомендуется диуретическая терапия	I	C	[178]
Больным ЛАГ при постоянном $PaO_2 < 8$ кПа (60 мм рт. ст.) рекомендуется постоянная кислородотерапия ^d	I	C	[179]
Больным ИЛАГ, НЛАГ и ЛАГ, обусловленной приемом анорексигенов, могут назначаться пероральные антикоагулянты	IIb	C	[84, 171, 175–177]
Больным ЛАГ при необходимости должна выполняться коррекция анемии и обмена железа	IIb	C	[184]
Больным ЛАГ не рекомендуется назначать иАПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II, β -блокаторы и ивабрадин, если это не связано с сопутствующими заболеваниями (например, высокой системной артериальной гипертензией, ИБС или ЛЖ-недостаточностью)	III	C	–

Примечание: ЛАГ – легочная артериальная гипертензия; ПЖ – правый желудочек; PaO_2 – парциальное давление кислорода в артериальной крови; ИЛАГ – идиопатическая легочная артериальная гипертензия, НЛАГ – наследственная легочная артериальная гипертензия; иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ЛЖ – левый желудочек; ^a – класс рекомендаций; ^b – уровень доказательств; ^c – ссылки, подтверждающие данную рекомендацию; ^d – см. также рекомендации для ЛАГ, связанной с врожденными внутрисердечными шунтами.

нолиза [172–174]. Наряду с неспецифическими факторами риска венозной тромбоэмболии, включающими сердечную недостаточность и малоподвижность, это создает основу для назначения пероральных антикоагулянтов при ИЛАГ. Доказательства их эффективности получены для общей группы больных ЛАГ, в т. ч. ИЛАГ, наследственной ЛАГ (НЛАГ) и ЛАГ, обусловленной приемом анорексигенов, в основном ретроспективно и по результатам одноцентровых исследований [84, 171]. Данные регистров больных и результаты РКИ гетерогенны и неоднозначны [175–177]. Потенциальные положительные эффекты пероральных антикоагулянтов при ЛАГ, обусловленной другими заболеваниями, еще менее убедительны. В целом антикоагулянтная терапия назначается при отсутствии противопоказаний больным ЛАГ, получающим длительную внутривенную терапию простагландинами, в частности из-за риска катетер-ассоциированного тромбоза. Роль новых пероральных антикоагулянтов при ЛАГ пока не изучена. Дополнительная информация по ЛАГ, обусловленной другими заболеваниями, приведена в соответствующих разделах.

6.3.2.2. Диуретики

Декомпенсированная ПЖ-недостаточность приводит к задержке жидкости, повышению центрального венозного давления, застою в печени, асцит и периферическим отекам. РКИ по использованию диуретиков при ЛАГ отсутствуют, но клиническим опытом показан бесспорный положительный эффект такой терапии при перегрузке жидкостью. Выбор препарата и дозы диуретиков остаются на усмотрение лечащего врача [178]. Можно также применять антагонисты альдостерона при систематическом контроле электролитов плазмы. На фоне диуретической терапии важно мониторировать функцию почек и биохимические показатели крови во избежание гипокалиемии и снижения внутрисосудистого объема крови, приводящих к преренальной почечной недостаточности.

6.3.2.3. Кислород

Показано, что при назначении кислорода при ЛАГ снижается легочное сосудистое сопротивление

(ЛСС), однако РКИ, в которых подтверждалось бы положительное влияние длительной кислородотерапии, отсутствуют. У большинства больных ЛАГ, за исключением лиц с врожденными пороками сердца (ВПС) и легочно-системными шунтами, в покое отмечается нетяжелая артериальная гипоксемия, если у них нет открытого овального окна. Опубликованы данные, что кислородотерапия в ночное время не влияет на естественное течение поздних стадий синдрома Эйзенменгера [179]. Можно провести аналогию с пациентами с хронической обструктивной болезнью легких: если $PaO_2 < 8$ кПа (60 мм рт. ст.) или сатурация артериальной крови кислородом ($SatO_2$) < 91 %, больным следует рекомендовать кислородотерапию для достижения $PaO_2 > 8$ кПа [169]. Кислородотерапия во время физической нагрузки может быть назначена в том случае, если при этом улучшается самочувствие больного и корректируется десатурация на фоне нагрузки.

6.3.2.4. Дигоксин и другие кардиотропные лекарственные средства

Показано, что при назначении дигоксина в острой пробе улучшается сердечный выброс (СВ) при ИЛАГ, хотя его эффективность при длительном приеме неизвестна [180]. Дигоксин может быть назначен для снижения частоты сокращений желудочков у больных ЛАГ и мерцательной тахикардией.

Данные об эффективности и безопасности ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), антагонистов рецепторов ангиотензина I, β -блокаторов и ивабрадина у больных ЛАГ отсутствуют.

6.3.2.5. Анемия и обмен железа

Дефицит железа нередко встречается у больных ЛАГ и выявляется в 43 % случаев ИЛАГ, 46 % – ЛАГ на фоне системной склеродермии и 56 % – синдрома Эйзенменгера [181–183]. По предварительным данным при всех этих состояниях показано, что дефицит железа может быть связан со снижением физической активности и, возможно, сопровождаться более высокой летальностью, независимо от наличия и тяжести анемии [181, 182, 184, 185]. На основании этих данных рекомендуется регулярная оценка обмена железа у больных ЛАГ, а выявление дефици-

та железа должно служить поводом к поиску потенциальных причин. При дефиците железа необходимо назначение препаратов железа. В некоторых исследованиях показано, что у больных ЛАГ снижена абсорбция железа в желудочно-кишечном тракте, поэтому предпочтительно внутривенное введение железа [181, 184, 186], однако контролируемые исследования по этой теме отсутствуют.

6.3.3. Специфическая лекарственная терапия

6.3.3.1. Блокаторы кальциевых каналов

БКК эффективны только у небольшого числа больных ИЛАГ с положительным тестом на острую вазореактивность при катетеризации правых отделов сердца (КПОС) (см. табл. 11) [84, 85]. Из группы БКК применяются нифедипин, дилтиазем и амлодипин, преимущественно нифедипин и дилтиазем [84, 85]. Выбор БКК зависит от исходной частоты сердечных сокращений (ЧСС) пациента: при относительной брадикардии предпочтительны нифедипин и амлодипин, при относительной тахикардии — дилтиазем. Суточные дозы этих препаратов, эффективные при ИЛАГ, достаточно высоки: 120–240 мг нифедипина, 240–720 мг дилтиазема и до 20 мг амлодипина. Рекомендуется начинать лечение с более низких доз, например, 30 мг нифедипина с медленным высвобождением 2 раза в день, или 60 мг дилтиазема 3 раза в день, или 2,5 г амлодипина 1 раз в день. Затем дозы осторожно повышаются до максимально переносимых. Ограничивающими факторами при повышении доз могут быть системная гипотензия и периферические отеки нижних конечностей. Больные ИЛАГ и положительным тестом на острую вазореактивность, которым назначены БКК, нуждаются в тщательном наблюдении в отношении как безопасности, так и эффективности терапии с полным повторным обследованием, включающим КПОС, через 3–4 мес. лечения.

Если у пациента не получен адекватный ответ на терапию БКК, что определяется как достижение I или II ФК по ВОЗ и выраженное улучшение (почти

нормализация) гемодинамических показателей, следует добавить специфические препараты для лечения ЛАГ. Иногда требуется сочетание БКК со специфическими препаратами для лечения ЛАГ из-за дальнейшего клинического ухудшения при попытках отмены БКК. Если тест на острую вазореактивность отрицательный или не проводился, назначение БКК не рекомендуется из-за потенциальных серьезных побочных эффектов (гипотензия, синкопальные состояния, ПЖ-недостаточность) [187].

Вазореактивность, по всей видимости, не прогнозирует благоприятного эффекта длительной терапии БКК у больных ЛАГ на фоне ВПС, инфекции вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), портопультмональной гипертензии и легочной веноокклюзионной болезни (ЛВОБ) [188, 189].

Рекомендации по терапии БКК суммированы в табл. 18. Разрешенные при ЛАГ дозы этих препаратов можно найти в обновленной аннотации к каждому препарату.

6.3.3.2. Антагонисты рецепторов эндотелина

Доказано, что при ЛГ происходит активация системы эндотелина как в плазме крови, так и в легочной ткани [190]. Остается неясным, является ли повышение плазменной концентрации эндотелина-1 причиной или следствием ЛГ [191], но в любом случае эти данные свидетельствуют о значительной роли системы эндотелина в патогенезе ЛАГ [192]. Эндотелин-1 обладает вазоконстрикторными и митогенными свойствами за счет связывания с 2 изоформами рецептора в гладкомышечных клетках легочных сосудов — рецепторами эндотелина А и В. Описания РКИ с использованием лекарственных препаратов для лечения ЛАГ, влияющих на эндотелин, приведены в табл. VIА электронной версии рекомендаций.

Амбрисентан — АРЭ, который преимущественно связывается с рецепторами эндотелина типа А. Амбрисентан оценивался в пилотном исследовании [193] и 2 крупных РКИ, в которых была доказана его эффективность в отношении симптомов, переносимости физической нагрузки, гемодина-

Таблица 18
Рекомендации по терапии блокаторами кальциевых каналов у больных с положительным тестом острой вазореактивности

Table 18
Recommendations for calcium channel blocker therapy in patients who respond to the acute vasoreactivity test

Рекомендации	Класс ^а	Уровень ^б	Ссылка ^с
Больным ИЛАГ, НЛАГ и лекарственно-индуцированной ЛАГ с положительным тестом острой вазореактивности рекомендуются высокие дозы БКК	I	C	[84, 85]
Больным ИЛАГ, НЛАГ и лекарственно-индуцированной ЛАГ, получающим терапию высокими дозами БКК, рекомендуется тщательное наблюдение с полным обследованием, включая КПОС, через 3–4 мес. лечения	I	C	[84, 85]
Продолжение терапии высокими дозами БКК рекомендуется больным ИЛАГ, НЛАГ и лекарственно-индуцированной ЛАГ I или II ФК по ВОЗ и выраженном гемодинамическом улучшении (почти до нормальных значений) на фоне терапии	I	C	[84, 85]
Больным ЛАГ III и IV ФК по ВОЗ или при отсутствии выраженного гемодинамического улучшения (почти до нормальных значений) на фоне терапии высокими дозами БКК рекомендуется специфическая терапия	I	C	[84, 85]
Высокие дозы БКК не показаны больным до исследования вазореактивности или при отрицательном тесте острой вазореактивности. Стандартные дозы БКК могут назначаться по другим показаниям (например, при синдроме Рейно)	III	C	

Примечание: ИЛАГ – идиопатическая легочная артериальная гипертензия; НЛАГ – наследственная легочная артериальная гипертензия; ЛАГ – легочная артериальная гипертензия; БКК – блокаторы кальциевых каналов; КПОС – катетеризация правых отделов сердца; ФК – функциональный класс; ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения; ^а – класс рекомендаций; ^б – уровень доказательств; ^с – ссылки, подтверждающие данную рекомендацию.

мики и времени до клинического ухудшения у больных ИЛАГ и ЛАГ, связанной с ВПС и ВИЧ-инфекцией [194]. Частота нарушения функции печени составила от 0,8 до 3 %. В США не требуется ежемесячного контроля функции печени [195]. При использовании амбрисентана повышается частота развития периферических отеков.

Бозентан – пероральный активный антагонист обоих рецепторов эндотелина-1 – А и В и 1-я синтезированная молекула этого класса лекарств. Эффективность бозентана оценивалась при ЛАГ (ИЛАГ, ЛАГ, связанной с ВПС и при синдроме Эйзенменгера) в 6 РКИ – Study-351, BREATHE-1, BREATHE-2, BREATHE-5, EARLY и COMPASS-2, в которых продемонстрировано улучшение переносимости физической нагрузки, ФК, гемодинамики, эхокардиографических и доплерографических показателей и увеличение времени до клинического ухудшения [196–200]. Примерно у 10 % больных зарегистрировано дозозависимое повышение печеночных аминотрансфераз, обратимое при снижении дозы или отмене препарата. По этой причине рекомендуется ежемесячный контроль печеночной функции у больных, получающих бозентан.

Мацитентан. Двойной АРЭ мацитентан оценивался в одном РКИ [201], в котором больные ЛАГ ($n = 742$) получали 3 или 10 мг мацитентана по сравнению с плацебо в среднем в течение 100 нед. Основным конечным показателем являлось время от начала лечения до композитного конечного показателя (смерть, предсердная септотомия, трансплантация легких, назначение внутривенных или подкожных простаноидов или ухудшение ЛАГ). При приеме мацитентана у больных ЛАГ отмечено существенное снижение этого композитного конечного показателя и улучшение переносимости физической нагрузки. Положительный эффект получен как у больных, не получавших никакой предшествующей терапии, так и у лиц, получавших терапию по поводу ЛАГ. Препарат не обладает гепатотоксичностью, однако зарегистрировано снижение гемоглобина ≤ 8 г / дл у 4,3 % больных, получавших 10 мг мацитентана.

6.3.3.3. Ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа и стимуляторы гуанилатциклазы

Ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ-5) – фермента, разрушающего циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ), – вызывают вазодилатацию за счет механизма соотношения оксида азота (NO) / цГМФ в органах, где этот фермент синтезируется. В легочной сосудистой сети содержатся значительные количества ФДЭ-5, поэтому у больных ЛАГ изучался потенциальный клинический эффект ингибитора ФДЭ-5. Помимо этого, ингибиторы ФДЭ-5 обладают антипролиферативным действием [202, 203]. Все 3 ингибитора ФДЭ-5 (силденафил, тадалафил и варденафил), разрешенные при лечении эректильной дисфункции, вызывают значительную дилатацию легочных сосудов при максимуме эффекта через 60, 75–90 и 40–45 мин соответственно [204]. Характеристики РКИ с использованием лекарственных

препаратов для лечения ЛАГ, затрагивающих метаболизм NO (стимуляторы растворимой гуанилатциклазы (рГЦ), ФДЭ-5), приведены в табл. VIВ электронной версии рекомендаций.

Силденафил – пероральный, активный, мощный селективный ингибитор ФДЭ-5. В РКИ [205–208] с участием больных ЛАГ, получавших силденафил, подтверждено положительное влияние препарата на переносимость физической нагрузки, симптомы и / или гемодинамику. В РКИ, в которых изучался эффект добавления силденафила к эпопростенолу, через 12 нед. лечения достигнуто увеличение пройденной дистанции при 6-МШТ и времени до клинического ухудшения. Следует отметить, что в этом исследовании зарегистрировано 7 летальных исходов, все в группе плацебо [209]. Разрешенная доза силденафила составляет 20 мг 3 раза в день. Большинство побочных эффектов препарата легкие или умеренно выраженные и преимущественно связаны с вазодилатацией (головная боль, покраснение лица, носовые кровотечения). Согласно фармакокинетике препарата, внутривенная форма силденафила может назначаться в качестве «мостика» для больных ЛАГ, получающих длительную пероральную терапию, но временно не способных принимать пероральные препараты.

Тадалафил – селективный ингибитор ФДЭ-5 с возможностью приема 1 раз в сутки. В РКИ [211] больные ЛАГ ($n = 406$), получавшие тадалафил в дозах 2,5; 10; 20 или 40 мг 1 раз в сутки (53 % одновременно получали бозентан), показано положительное влияние максимальной дозы на переносимость физической нагрузки, симптомы, гемодинамику и время до клинического ухудшения. Побочные эффекты тадалафила аналогичны побочным эффектам силденафила.

Варденафил – ингибитор ФДЭ-5, назначаемый 2 раза в сутки. В РКИ больные ЛАГ ($n = 66$), не получавшие ранее никакого лечения, которым был назначен варденафил в дозе 5 мг 2 раза в день, показано положительное влияние препарата на переносимость физической нагрузки, гемодинамику и время до клинического ухудшения [212]. По профилю побочных эффектов варденафил аналогичен силденафилу.

Риоцигуат. Ингибиторы ФДЭ-5, такие как силденафил, тадалафил, варденафил, стимулируют механизм NO–рГЦ, замедляя разрушение цГМФ, а стимуляторы рГЦ активируют продукцию цГМФ [213]. Более того, при доклинических исследованиях стимуляторов рГЦ на моделях животных показаны антипролиферативные и антиремоделирующие свойства этих препаратов.

В РКИ [214] 44 и 6 % больных ЛАГ ($n = 443$) получали одновременно АРЭ или простаноиды соответственно, а также до 2,5 мг риоцигуата 3 раза в день. При этом показано положительное влияние препарата на переносимость физической нагрузки, гемодинамику, ФК по ВОЗ и время до клинического ухудшения. Повышение переносимости физической нагрузки также продемонстрировано у больных,

одновременно получавших другую терапию ЛАГ. Среди наиболее частых серьезных побочных эффектов в группах плацебо и получавших 2,5 мг риоцигуата отмечены синкопальные состояния (4 и 1 % соответственно). Установлено также, что комбинация риоцигуата и ингибитора ФДЭ-5 противопоказана в связи с гипотензией и другими связанными с ней побочными эффектами, описанными в открытой фазе РКИ [215].

6.3.3.4. Аналоги простациклина и агонисты простациклиновых рецепторов

Простациклин вырабатывается преимущественно эндотелиальными клетками и индуцирует мощную вазодилатацию всего сосудистого ложа. Это вещество является самым мощным эндогенным ингибитором агрегации тромбоцитов и, вероятно, также обладает цитопротективными и антипролиферативными свойствами [216]. У больных ЛАГ нарушается регуляция метаболизма простациклина, что сопровождается снижением экспрессии простациклинсинтетазы в легочных артериях и снижением концентрации метаболитов простациклина в моче [217]. После получения синтетических аналогов простациклина с другими фармакокинетическими свойствами, но сходными фармакодинамическими эффектами, клиническое применение простациклина у больных ЛАГ расширилось.

Характеристики РКИ с использованием лекарственных препаратов для лечения ЛАГ, затрагивающих простациклиновые механизмы регуляции (простаноиды и агонист IP-рецепторов простациклина), приведены в табл. VIС электронной версии рекомендаций.

Бетанпрост — первый химически стабильный пероральный аналог простациклина. В 2 РКИ — в Европе [218] и в США [219] — показано положительное влияние препарата на переносимость физической нагрузки больных ЛАГ, которое сохранялось до 3–6 мес. Влияния на гемодинамику и отдаленные исходы заболевания не выявлено. Наиболее частыми побочными эффектами были головная боль, покраснение лица, боль в челюсти и диарея.

Эпопростенол (синтетический простациклин) имеет короткую полужизнь (3–5 мин) и стабилен при комнатной температуре всего в течение 8 ч; требуется охлаждение, непрерывное введение с помощью инфузионной помпы и постоянный туннельный катетер. Эффективность непрерывного внутривенного введения эпопростенола изучалась в 3 неслепых РКИ у больных ИЛАГ III и IV ФК по ВОЗ [220, 221] и ЛАГ, связанной со склеродермической группой заболеваний [222]. При воздействии эпопростенола уменьшается выраженность симптомов, улучшается переносимость физических нагрузок и гемодинамика при обоих клинических состояниях; эпопростенол является единственным методом лечения, при котором может снизиться летальность при ИЛАГ, как было показано в РКИ [221]. В метаанализе 3 РКИ [220–222] с использованием эпопростенола

получено 70%-ное снижение риска суммарной летальности. Показано длительное сохранение эффекта [96, 107] при ИЛАГ, ЛАГ, связанных с другими заболеваниями [223–225] и при неоперабельной хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ) [226].

Терапия эпопростенолом начинается с дозы 2–4 нг / кг в минуту с последующим повышением, скорость которого зависит от побочных эффектов (покраснение лица, головная боль, диарея, боль в ногах). Оптимальная доза может быть разной у больных, но в большинстве случаев составляет 20–40 нг / кг в минуту [96, 107].

К серьезным побочным эффектам, связанным с системой доставки препарата, относятся дисфункция инфузионной помпы, инфекции в месте введения, закупорка катетера и сепсис. Разработаны клинические рекомендации по предотвращению гематогенных инфекций центрального венозного катетера [227]. Следует избегать резкого прекращения инфузии эпопростенола, поскольку у некоторых больных это может привести к рикошетной ЛГ с клиническим ухудшением и даже к летальному исходу. Также выпускается термостабильная форма эпопростенола, не требующая охлаждения препарата и сохраняющая стабильность в течение > 8–12 ч [228].

Илопрост — химически стабильный аналог простациклина для внутривенного, перорального или аэрозольного введения. Ингаляционный илопрост изучен в единственном РКИ, в котором ежедневные ингаляции илопроста у больных ЛАГ и ХТЭЛГ (6–9 ингаляций в день, 2,5–5 мкг на ингаляцию, в среднем 30 мкг в сутки) сравнивались с плацебо [229]. В исследовании получено улучшение переносимости физической нагрузки и уменьшение выраженности симптомов, снижение ЛСС и частоты клинических событий. В РКИ [230] у больных, уже получавших бозентан и рандомизированных в группу добавления ингаляционного илопроста ($n = 60$), улучшилась переносимость физической нагрузки ($p < 0,051$) по сравнению с плацебо. Другое аналогичное исследование было досрочно прекращено в связи с отсутствием положительных результатов [231]. В целом ингаляционный илопрост хорошо переносится, наиболее частыми побочными эффектами являются покраснение лица и боль в челюсти. В небольшой смешанной группе больных ЛАГ и ХТЭЛГ при непрерывном добавлении илопроста внутривенно отмечена меньшая эффективность по сравнению с эпопростенолом [232]. Эффективность перорального илопроста при ЛАГ не оценивалась.

Трепростинил — трициклический бензидиновый аналог эпопростенола с химической стабильностью, достаточной для использования при температуре атмосферного воздуха. Эти качества позволяют применять данный препарат внутривенно и подкожно. Подкожное введение трепростинила осуществляется через микроинфузионную помпу и тонкий подкожный катетер. Эффекты трепростинила при ЛАГ оценивались в одном РКИ [233], в котором на фоне

лечения улучшилась переносимость физической нагрузки, гемодинамика и уменьшилась выраженность симптомов. Лечение подкожным трепростинилом начинается с дозы 1–2 нг / кг в минуту с последующим повышением со скоростью, зависящей от побочных эффектов (боль в месте введения, покраснение лица, головная боль). Оптимальная доза различается, но в большинстве случаев составляет 20–80 нг / кг в минуту.

Набор пациентов с ЛАГ в РКИ [234] с использованием внутривенного трепростинила после рандомизации 45 (36 %) из запланированных ($n = 126$) был прекращен по соображениям безопасности. Результаты анализа 31 (25 %) выжившего больного (23 – в группе активного лечения и 8 – в группе плацебо) признаны недостоверными. Доза внутривенного трепростинила была в 2–3 раза выше по сравнению с внутривенным эпопростенолом [235, 236].

По результатам РКИ [237] отмечено увеличение пройденной дистанции при 6-МШТ на 20 м – при пиковой дозе препарата и на 12 м – при минимальной дозе, а также снижение уровня N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) и улучшение качества жизни при терапии ингаляционным трепростинилом у больных ЛАГ, получавших бозентан или силденафил.

В РКИ [238, 239] у больных ЛАГ на фоне терапии бозентаном и / или силденафилом изучалось воздействие перорального трепростинила; в обоих иссле-

дованиях динамика основного конечного показателя – пройденной дистанции при 6-МШТ – не достигла статической значимости. В дополнительном РКИ у больных, ранее не получавших никакого лечения по поводу ЛАГ, показано увеличение пройденной дистанции при 6-МШТ на 26 м – при пиковой дозе и на 17 м – при минимальной дозе [240].

Селексипаг – пероральный селективный агонист IP-рецепторов простаглицина. Действие селексипага и его метаболитов аналогично эндогенным простаглицинам (агонизм к IP-рецепторам), но по химической структуре они отличаются от простаглицина. В пилотном РКИ у больных ЛАГ, получавших стабильные АРЭ и / или ингибиторы ФДЭ-5, при приеме селексипага через 17 нед. лечения снизилось ЛСС [241]. В РКИ III фазы ($n = 1\ 156$) [248] при назначении селексипага в качестве монотерапии или на фоне терапии АРЭ и / или ингибиторами ФДЭ-5 или их комбинации показано снижение комбинированного показателя летальности и болезненности на 40 % (риск неблагоприятного исхода – *hazard ratio* (HR) – 0,60; $p < 0,0001$), включая общую летальность, а также частоты случаев госпитализации по поводу ухудшения ЛАГ, ухудшения ЛАГ, приведших к необходимости трансплантации легких или предсердной септотомии; терапию парентеральными простаноидами, длительную кислородотерапию по поводу ухудшения ЛАГ и прогрессирование заболевания.

Таблица 19

Рекомендации по лекарственной монотерапии легочной артериальной гипертензии (группа 1) в соответствии с функциональным классом по классификации Всемирной организации здравоохранения

Table 19

Recommendations for efficacy of drug monotherapy for pulmonary arterial hypertension (group 1) according to World Health Organization functional class. The sequence is by pharmacological group, by rating and by alphabetical order

Лечение			Класс ^a и уровень ^b						Ссылки ^c
			ФК по ВОЗ						
			II		III		IV		
БКК			I	C ^d	I	C ^d	–	–	[84, 85]
Антагонисты рецепторов эндотелина	Амбрисентан		I	A	I	A	IIb	C	[194]
	Бозентан		I	A	I	A	IIb	C	[196–200]
	Мацитентан ^e		I	B	I	B	IIb	C	[201]
Ингибиторы ФДЭ-5	Силденафил		I	A	I	A	IIb	C	[205–208]
	Тадалафил		I	B	I	B	IIb	C	[211]
	Варденафил ^g		IIb	B	IIb	B	IIb	C	[212]
Стимуляторы гуанилатциклазы	Риоцигуат		I	B	I	B	IIb	C	[214]
Аналоги простаглицина	Эпопростенол	Внутривенно ^e	–	–	I	A	I	A	[220–222]
		Ингаляционно	–	–	I	B	IIb	C	[229–231]
	Трепростинил	Внутривенно ^g	–	–	IIa	C	IIb	C	[232]
		Подкожно	–	–	I	B	IIb	C	[233]
		Ингаляционно ^g	–	–	I	B	IIb	C	[237]
		Внутривенно ^f	–	–	IIa	C	IIb	C	[234]
		Перорально ^g	–	–	IIb	B	–	–	[238–240]
Бетапрост ^d	–	–	IIb	B	–	–	[218]		
Агонисты IP-рецепторов	Селексипаг (перорально) ^g		I	B	I	B	–	–	[241, 248]

Примечание: ФК – функциональный класс; ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения; БКК – блокаторы кальциевых каналов; ФДЭ-5 – фосфодиэстераза 5-го типа; ЛАГ – легочная артериальная гипертензия; ^a – класс рекомендаций; ^b – уровень доказательств; ^c – ссылки, подтверждающие данную рекомендацию; ^d – только у больных с положительным тестом вазореактивности (аналогично ФК I по ВОЗ – для идиопатической, наследственной и лекарственной ЛАГ); ФК IIa по ВОЗ – для состояний, сопровождающихся ЛАГ; ^e – время до клинического ухудшения как основной конечный показатель в рандомизированных контролируемых исследованиях, или лекарства, снижающие общую летальность; ^f – для больных с непереносимостью подкожных лекарственных форм; ^g – к моменту публикации данных клинических рекомендаций этот препарат к применению Европейским медицинским агентством не разрешен.

Рекомендации по эффективности монотерапии специфическими препаратами для лечения ЛАГ приведены в табл. 19.

6.3.3.5. Экспериментальные препараты и направления терапии

Несмотря на прогресс в терапии ЛАГ, функциональный статус и выживаемость этих больных остаются неудовлетворительными. Известны 3 механизма, участвующие в патогенезе ЛАГ: эндотелин, NO и простаглицлин. Лечение, направленное на коррекцию этих механизмов, хорошо известно в клинической практике (АРЭ, ингибиторы ФДЭ-5, простаноиды). В настоящее время изучаются дополнительные терапевтические стратегии, направленные на разнообразные патофизиологические изменения, для дальнейшего уменьшения выраженности симптомов и улучшения прогноза. Отмечен неудовлетворительный результат при исследовании препаратов 3 групп (ингаляционный вазоактивный интестинальный пептид, ингибиторы тирозинкиназы (ингибиторы ростового фактора тромбоцитов) и антагонисты серотонина). В настоящее время на начальных стадиях разработки находятся ингибиторы Rho-киназы, ингибиторы рецепторов фактора роста сосудистого эндотелия, ингибиторы ангиопоэтина-1 и ингибиторы эластазы. На моделях животных исследуется генная терапия. На монокроталиновой модели ЛАГ у крыс показана эффективность стволовых клеток, которые в настоящее время изучаются для подтверждения концепции (*proof-of-concept*) и установления дозы у больных ЛАГ. В одном неоднородном исследовании [242, 243] получен предварительный положительный эффект денервации легочной артерии методом катетерной радиочастотной абляции (РЧА).

6.3.4. Комбинированная терапия

Комбинированная терапия (одновременное использование ≥ 2 классов препаратов) успешно применяется в лечении системной артериальной гипертензии и сердечной недостаточности. Также это многообещающий метод при лечении ЛАГ, поскольку известно, что в патогенез болезни вовлечены 3 разных механизма, на которые направлено действие специфических препаратов: простаглицлины (простаноиды), АРЭ и NO (ингибиторы ФДЭ-5 и рГЦ).

Накапливается опыт комбинированной терапии. Недавно опубликован метаанализ 6 РКИ ($n = 858$), в которых изучались результаты комбинированной терапии [244]. В сравнении с контрольными группами при комбинированной терапии отмечено снижение риска клинического ухудшения (относительный риск (*relative risk* – RR) – 0,48; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 0,26–0,91; $p = 0,023$), достоверное увеличение пройденной дистанции при 6-МШТ на 22 м и снижение среднего давления в легочной артерии, давление в правом предсердии и ЛСС. Частота серьезных побочных эффектов была сходной в обеих группах (RR – 1,17; 95%-ный ДИ – 0,40–3,42; $p = 0,77$). Снижение общей летальности было недостоверным. Однако частота летальности в этих исследованиях была достаточно низкой, по-

этому для установления статистической достоверности требуется анализ данных нескольких тысяч больных [244].

Комбинированная терапия может назначаться последовательно или с самого начала лечения.

Последовательная комбинированная терапия – наиболее широко применяемая стратегия как в РКИ, так и в клинической практике (добавление 2-го и затем 3-го препаратов к монотерапии при недостаточном клиническом эффекте или при ухудшении). Структурированная проспективная программа для оценки клинической адекватности терапии получила название целевой терапии – терапевтическая стратегия, при которой используются известные прогностические показатели, рассматриваемые как «мишени» терапии. Лечение считается адекватным только при достижении всех целевых показателей. Ключевое отличие целевой терапии от неструктурированного подхода состоит в том, что больные в стабильном состоянии или даже с небольшим улучшением могут по-прежнему получать дополнительную терапию, если цель лечения не достигнута. При реализации стратегии целевой терапии используются разные мишени – I и II ФК по ВОЗ, почти полная нормализация сердечного индекса (СИ) в покое и / или уровня NT-proBNP в плазме крови. В недавнем исследовании [97] подтвержден лучший прогноз у больных, у которых эти цели были достигнуты.

Рекомендации и доказательства использования специфических лекарственных препаратов для лечения ЛАГ при начальной и последующей комбинированной терапии ЛАГ в соответствии с ФК по ВОЗ приведены в табл. 20 и 21.

Обоснованием начальной комбинированной терапии является летальность от ЛАГ, близкая к таковой при многих злокачественных онкологических заболеваниях, а также факт, что при лечении онкологических и других критических заболеваний (сердечная недостаточность, злокачественная гипертензия) используется не пошаговый ступенчатый подход, а опережающая комбинированная терапия. Начальная комбинированная терапия впервые изучалась в небольшом исследовании BREATHE-2 (табл. VIД электронной версии рекомендаций), однако достоверных различий между начальной комбинированной терапией эпопростенолом и бозентаном по сравнению с монотерапией эпопростенолом при этом не получено [198]. В более позднем исследовании больным ЛАГ ($n = 23$), ранее не получавшим специфической терапии, назначена начальная комбинированная терапия эпопростенолом и бозентаном по сравнению с хорошо подобранной группой исторического контроля получавших монотерапию эпопростенолом [245]. В исследовании получено достоверно более значимое снижение ЛСС на фоне начальной комбинированной терапии, но этот гемодинамический эффект не привел к статистически достоверной разнице в выживаемости или выживаемости без трансплантации. В пилотном исследовании начальной тройной комбинации у больных ($n = 19$) тяжелой ЛАГ (III и IV ФК по ВОЗ) получены

Таблица 20
Рекомендации по начальной комбинированной лекарственной терапии у больных легочной артериальной гипертензией (группа 1)

Table 20
Recommendations for efficacy of initial drug combination therapy for pulmonary arterial hypertension (group 1) according to World Health Organization functional class. Sequence is by rating

Лечение	Класс ^a и уровень ^b						Ссылки ^c
	ФК по ВОЗ						
	II		III		IV		
Амбрисентан + тадалафил ^d	I	B	I	B	IIb	C	[247]
Другие APЭ + ингибиторы ФДЭ-5	IIa	C	IIa	C	IIb	C	-
Бозентан + силденафил + внутривенный эпопростенол	-	-	IIa	C	IIa	C	[246]
Бозентан + внутривенный эпопростенол	-	-	IIa	C	IIa	C	[198, 245]
Другие APЭ или ингибиторы ФДЭ-5 + подкожный трепростинил			IIb	C	IIb	C	-
Другие APЭ или ингибиторы ФДЭ-5 + внутривенные аналоги простациклина			IIb	C	IIb	C	-

Примечание: ФК – функциональный класс; ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения; APЭ – антагонисты рецепторов эндотелина; ФДЭ-5 – фосфодиэстераза 5-го типа; ^a – класс рекомендаций; ^b – уровень доказательств; ^c – ссылки, подтверждающие данную рекомендацию; ^d – время до клинического ухудшения как основной конечный показатель в рандомизированных контролируемых исследованиях или лекарства, снижающие общую летальность (установленные проспективно).

предварительные доказательства долгосрочных преимуществ начальной тройной комбинированной терапии [246]. В недавнем многоцентровом международном слепом плацебо-контролируемом исследовании (табл. VID электронной версии рекомендаций) проведено сравнение монотерапии первой линии тадалафилем или амбрисентаном с начальной комбинированной терапией тадалафилем и амбрисентаном у больных ЛАГ II и III ФК по ВОЗ, ранее не получавших лечение [247]. Основным конечным показателем являлся композитный показатель клинической неэффективности (смерть, госпитализация, прогрессирование ЛАГ или неудовлетворитель-

ное клиническое состояние). В группе комбинированной терапии получено 50%-ное снижение частоты клинической неэффективности, а также улучшение переносимости физической нагрузки, снижение концентрации NT-proBNP в плазме крови и повышение частоты удовлетворительных клинических ответов на терапию [247].

6.3.5. Лекарственное взаимодействие

В табл. VII электронной версии рекомендаций показано значимое лекарственное взаимодействие препаратов для лечения ЛАГ; в указанной таблице подчеркнуты известные серьезные взаимодействия, но

Таблица 21
Рекомендации по последовательной комбинированной лекарственной терапии при легочной артериальной гипертензии (группа 1)

Table 21
Recommendations for efficacy of sequential drug combination therapy for pulmonary arterial hypertension (group 1) according to World Health Organization functional class. Sequence is by rating and by alphabetical order

Лечение	Класс ^a и уровень ^b						Ссылки ^c
	ФК по ВОЗ						
	II		III		IV		
Добавление мацитентана к силденафилу ^d	I	B	I	B	IIa	C	[201]
Добавление риоцигуата к бозентану	I	B	I	B	IIa	C	[214]
Добавление селексипага ^e к APЭ и / или ингибитору ФДЭ-5 ^d	I	B	I	B	IIa	C	[241, 248]
Добавление силденафила к эпопростенолу	-	-	I	B	IIa	B	[209]
Добавление ингаляционного трепростинила к силденафилу или бозентану	IIa	B	IIa	B	IIa	C	[237]
Добавление ингаляционного илоprostа к бозентану	IIb	B	IIb	B	IIb	C	[230, 231]
Добавление тадалафила к бозентану	IIa	C	IIa	C	IIa	C	[211]
Добавление к силденафилу							[249]
Добавление бозентана к эпопростенолу	-	-	IIb	C	IIb	C	[250]
Добавление бозентана к силденафилу	IIb	C	IIb	C	IIb	C	[251, 252]
Добавление силденафила к бозентану	IIb	C	IIb	C	IIb	C	[252]
Другие двойные комбинации	IIb	C	IIb	C	IIb	C	-
Другие тройные комбинации	IIb	C	IIb	C	IIb	C	-
Добавление риоцигуата к силденафилу или другим ингибиторам ФДЭ-5	III	B	III	B	III	B	[215]

Примечание: ФК – функциональный класс; ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения; APЭ – антагонисты рецепторов эндотелина; ФДЭ-5 – фосфодиэстераза 5-го типа; ^a – класс рекомендаций; ^b – уровень доказательств; ^c – ссылки, подтверждающие данную рекомендацию; ^d – время до клинического ухудшения как основной конечный показатель в рандомизированных контролируемых исследованиях или лекарства, снижающие общую летальность (установленные проспективно); ^e – к моменту публикации данных клинических рекомендаций этот препарат не разрешен к применению Европейским медицинским агентством.

не включены теоретически возможные неизученные взаимодействия, которые также могут иметь важное клиническое значение. Следует обращать внимание и на официальные аннотации для каждого лекарственного препарата.

Бозентан является индуктором изоферментов CYP3A4 и CYP2C9 цитохрома P450. При одновременном назначении с бозентаном других лекарственных препаратов, метаболизируемых с участием этих изоферментов, их плазменная концентрация будет ниже. Наоборот, при ингибировании этих ферментов плазменная концентрация бозентана будет повышаться. Помимо реакций взаимодействия, приведенных в табл. VII электронной версии рекомендаций, сочетание мощных ингибиторов CYP3A4 (кетоназол, ритонавир) и / или ингибиторов CYP2C9 (амиодарон, флуконазол) с бозентаном может привести к существенному повышению концентрации бозентана в плазме крови, поэтому и является противопоказанием. Теоретически бозентан может также взаимодействовать с итраконазолом, такролимусом, сиролимусом, карбамазепином, фенитоином, фенобарбиталом, дапсоном и препаратами зверобоя.

Силденафил метаболизируется с участием изоферментов CYP3A4 (основной путь) и CYP2C9 (дополнительный путь) цитохрома P450. Биодоступность силденафила повышается, а клиренс снижается при его сочетании с субстратами и ингибиторами CYP3A4 и с субстратами CYP3A4 + β -блокаторы. При использовании индукторов CYP3A4, таких как карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, рифампицин и препараты зверобоя, концентрация силденафила в крови может значительно снижаться. Концентрация силденафила в крови может повышаться в умеренной степени при одновременном приеме грейпфрутового сока, который является слабым ингибитором цитохрома P450.

Наконец, во избежание избыточной системной гипотензии следует с осторожностью сочетать специфические препараты для лечения ЛАГ с антигипертензивными препаратами, такими как β -блокаторы, иАПФ и т. д.

6.3.6. Баллонная предсердная септотомия

Создание межпредсердного шунта справа налево может разгрузить правые отделы сердца и повысить преднагрузку на левый желудочек (ЛЖ) и СВ [253, 254]. Кроме того, при этом улучшается системный транспорт кислорода, несмотря на десатурацию артериальной крови [253] и снижается симпатическую гиперактивность. С этой целью рекомендуется градуированная дилатационная баллонная предсердная септотомия (БПС), при которой эквивалентно уменьшаются клинические симптомы и улучшается гемодинамика; отмечается меньший риск по сравнению с первоначальной хирургической методикой. Другие инвазивные методы лечения пока считаются экспериментальными [255].

Снижению летальности способствует и тщательная предоперационная оценка риска. БПС не реко-

мендуется при терминальной стадии заболевания со средним давлением в ПП > 20 мм рт. ст. и SatO₂ в покое < 85 % при дыхании атмосферным воздухом. Перед обсуждением показаний к БПС больные должны получать оптимальную лекарственную терапию, включая внутривенные инотропные препараты. Согласно данным, приведенным в опубликованных сообщениях, показано, что эта процедура дает положительный результат у больных ЛАГ IV ФК по ВОЗ и ПЖ-недостаточностью, рефрактерной к лекарственной терапии, либо с тяжелыми синкопальными проявлениями [253, 254]. Также БПС может выполняться больным, ожидающим трансплантацию легких, при недостаточной клинической эффективности максимального объема лекарственной терапии или недоступности такой терапии. В клинических исследованиях показано улучшение СИ, снижение давления в ПП и улучшение результатов 6-МШТ [253, 254]. Влияние БПС на долгосрочную выживаемость не установлено [253, 254]. БПС должна рассматриваться как паллиативная мера и выполняться только в медицинских центрах, имеющих опыт такого лечения [256]. Поскольку БПС проводится очень редко, она не должна включаться в алгоритмы лечения ЛГ (рис. 2).

6.3.7. Поздние стадии правожелудочковой недостаточности

6.3.7.1. Ведение в отделениях интенсивной терапии

Больные ЛАГ могут нуждаться в лечении в условиях отделения интенсивной терапии (ОИТ) в связи с сопутствующими заболеваниями (в т. ч. при крупных хирургических операциях) или ПЖ-недостаточностью. В серии наблюдений во Франции летальность среди больных ЛАГ, госпитализированных в ОИТ, составила 41 % [257], что свидетельствует о плохом прогнозе. Таким образом, больные ЛАГ, нуждающиеся в лечении в ОИТ, должны по возможности направляться в специализированные центры. К основным параметрам, подлежащим мониторингованию, относятся жизненно важные показатели — ЧСС, артериальное давление (АД), температура тела и SatO₂, диурез, центральное венозное давление, сатурация центральной венозной крови и концентрация лактата в крови. Сочетание низкой центральной венозной сатурации (< 60 %) с нарастающей концентрацией лактата и низким диурезом либо анурией свидетельствует о развивающейся ПЖ-недостаточности. В некоторых ситуациях для адекватного гемодинамического мониторингования может потребоваться КПОС. В ОИТ при ведении лиц с ЛГ и ПЖ-недостаточностью в список основных мероприятий включена борьба с триггерными факторами, такими как анемия, аритмия, инфекции или другие сопутствующие состояния, оптимизация водного баланса (обычно с помощью внутривенных диуретиков), снижение постнагрузки на ПЖ (обычно с помощью парентеральных аналогов простаглицлина, но иногда и с использованием других лекарств для лечения ЛАГ), улучшение СВ с помощью инотропных средств (из которых для лечения ПЖ-не-

достаточности наиболее предпочтителен добутамин) и поддержания системного АД с помощью вазопрессоров при необходимости [258–260]. У больных с ПЖ-недостаточностью следует избегать интубации, поскольку при этом нередко наблюдается гемодинамический коллапс.

6.3.7.2. Правожелудочковая поддержка

У некоторых пациентов с ЛГ и ПЖ-недостаточностью следует обсудить использование веноартериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО). При веновенозном доступе может

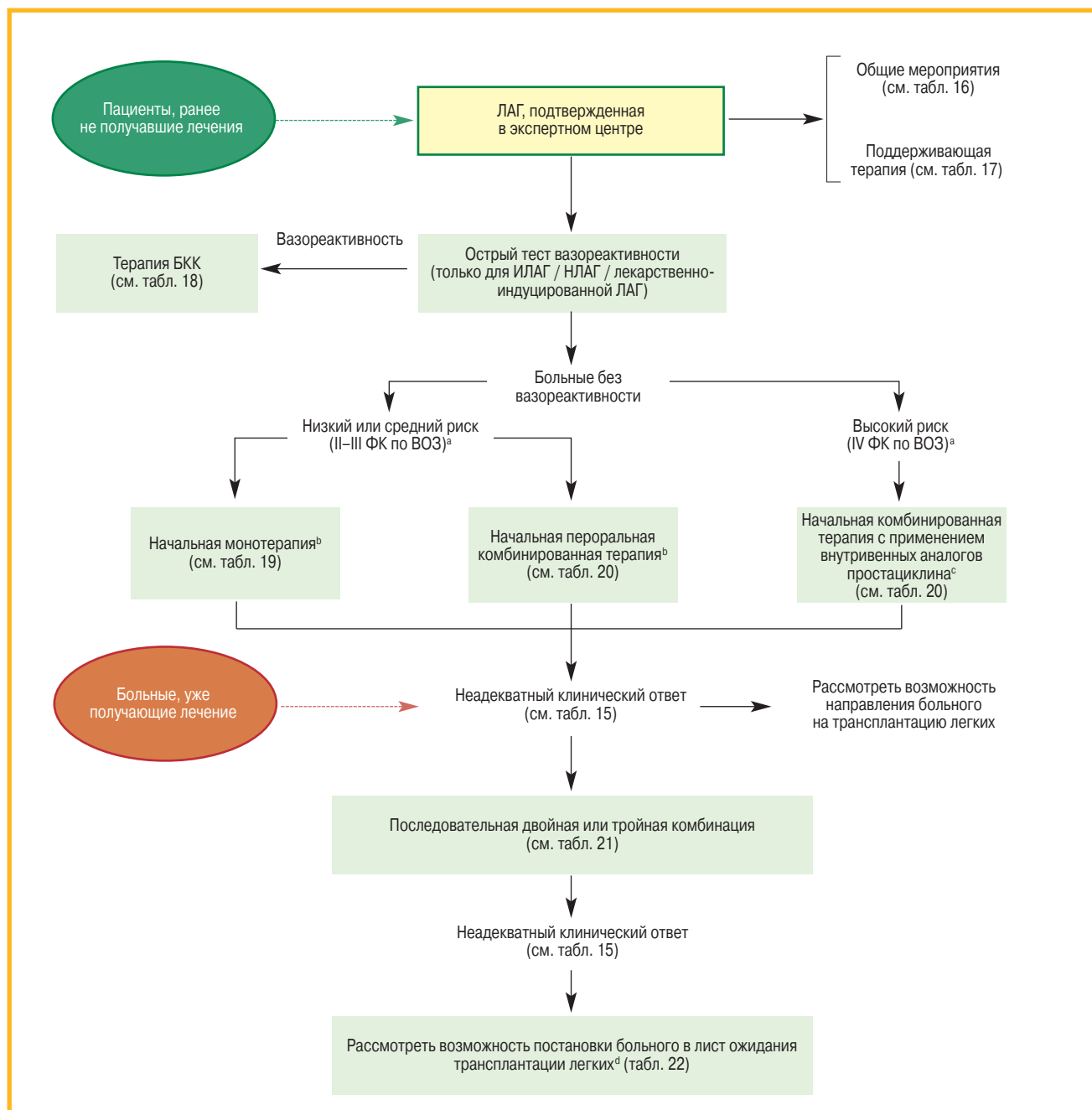


Рис. 2. Алгоритм лечения для больных легочной артериальной гипертензией, основанный на принципах доказательной медицины (только для группы I; см. описание в тексте)

Примечание: ЛАГ – легочная артериальная гипертензия, БКК – блокаторы кальциевых каналов; ИЛАГ – идиопатическая легочная артериальная гипертензия; НЛАГ – наследственная легочная артериальная гипертензия; ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения; ФК – функциональный класс; ^a – некоторые больные ЛАГ III ФК по ВОЗ могут иметь высокий риск (см. табл. 13); ^b – доказано, что начальная комбинированная терапия амбрисентан + тадалафил более эффективна, чем начальная монотерапия любым из этих препаратов в отношении клинической неэффективности в отдаленный период; ^c – предпочтителен прием эпопростенола (внутривенно), т. к. при его назначении снижается частота 3-месячной летальности у больных ЛАГ с высоким риском, в т. ч. в виде монотерапии; ^d – следует также рассмотреть возможность баллонной предсердной септотомии.

Figure 2. Evidence based treatment algorithm for pulmonary arterial hypertension patients (for group I patients only; see description in the text)
Notes. CCB: calcium channel blockers; DPAH: drug-induced PAH; HPAH: heritable PAH; IPAH: idiopathic PAH; i.v.: intravenous; PAH: pulmonary arterial hypertension; PCA: prostacyclin analogues; WHO-FC: World Health Organization functional class; ^a Some WHO-FC III patients may be considered high risk (see Table 13); ^b Initial combination with ambrisentan plus tadalafil has proven to be superior to initial monotherapy with ambrisentan or tadalafil in delaying clinical failure; ^c Intravenous epoprostenol should be prioritised as it has reduced the 3 months rate for mortality in high risk PAH patients also as monotherapy; ^d Consider also balloon atrial septostomy.

улучшиться оксигенация, но не разгружается ПЖ, что делает этот метод неподходящим для больных данной категории. Основные показания для ЭКМО в подобных случаях – это «мостики» для стабилизации состояния и трансплантации легких. Использование ЭКМО в качестве «мостика» для стабилизации состояния описано всего в нескольких сообщениях [261] и целесообразно только у больных с реальным шансом стабилизации и четкой терапевтической концепцией. В то же время опубликовано несколько сообщений об успешном использовании ЭКМО в качестве «мостика» к трансплантации легких, особенно у лиц с сохраненным сознанием [261–263]. При альтернативном подходе подразумевается подключение безнасосного устройства к легочному кровотоку [264, 265]. Все эти методы доступны только в высокоспециализированных центрах.

6.3.8. Трансплантация

При таргетной терапии в случае тяжелой ЛАГ снижается вероятность трансплантации легких и появляется возможность отсрочки трансплантации [256]. Однако отдаленные исходы у больных, получавших лекарственную терапию, остаются неопределенными, и трансплантация по-прежнему является важной альтернативой для тех, у кого такая терапия неэффективна и сохраняется III или IV ФК по ВОЗ [96, 107]. В случае отсроченной трансплантации легких вместе с периодом ожидания из-за недостатка донорских органов повышается летальность и усугубляется клиническая тяжесть состояния к моменту трансплантации.

В целом 5-летняя выживаемость после трансплантации легких по поводу ЛАГ составляет 45–50 % при сохранении хорошего качества жизни [266]. Согласно более современным данным, 5-летняя выживаемость составляет 52–75 %, 10-летняя – 45–66 % [267–269].

С учетом изложенного после получения неадекватного клинического ответа на первоначальную монотерапию целесообразно обсудить показания для трансплантации легких и направить больного в соответствующий центр после подтверждения неадекватного клинического ответа на максимальную комбинированную терапию (см. рис. 2). Принятию решения также способствует и этиология ЛАГ, поскольку прогноз меняется в зависимости от фонового заболевания. При ЛАГ, связанной с заболеванием соединительной ткани, фактически отмечается худший прогноз по сравнению с ИЛАГ даже при лечении простаноидами, а при ЛАГ, связанной с ВПС, – лучший прогноз. Наименее благоприятный прогноз отмечается у пациентов с ЛВОБ и наследственной ЛГ в связи с отсутствием эффективных лекарственных препаратов для их лечения; этих пациентов следует направлять на трансплантацию легких сразу после постановки диагноза.

При ЛАГ выполняется как билатеральная трансплантация легких, так и трансплантация комплекса «легкие–сердце», хотя пороговое значение систолической функции ПЖ и / или диастолической функ-

ции ЛЖ для возможности их нормализации неизвестно. В настоящее время у огромного числа больных в мире выполняется билатеральная трансплантация легких согласно данным регистра Международного общества трансплантации легких и сердца [270]. Лицам с синдромом Эйзенменгера и простыми шунтами показана изолированная трансплантация легких, а для устранения порока сердца – трансплантация комплекса «сердце–легкие» [266].

Несмотря на то, что по данным регистров первоначально демонстрировалось улучшение выживаемости больных ЛГ, связанной с дефектом межжелудочковой перегородки, после трансплантации комплекса «сердце–легкие» [271] накапливается опыт билатеральной трансплантации легких. Согласно последним результатам подтвердилась эффективность этого подхода в сочетании с закрытием дефекта [272].

В недавних сообщениях показано, что у лиц с терминальной ЛГ и сохраненным сознанием в качестве «мостика» к трансплантации легких может использоваться веноартериальная ЭКМО [263].

6.3.9. Алгоритм лечения

Алгоритм лечения больных ЛАГ представлен на рис. 2. Классы рекомендаций и уровни доказательств по лечению ЛАГ приведены в табл. 19 (монотерапия), табл. 20 (начальная комбинированная терапия), табл. 21 (последовательная комбинированная терапия) и табл. 22 (лечение в ОИТ и интервенционные методы). Принципы оценки клинического ответа на терапию содержатся в табл. 15. Известно, что подход к лечению ЛАГ может меняться в зависимости от местных возможностей (и опыта) в различных клиниках и больницах. В табл. 19–22 также приведены необходимые доказательства по альтернативным лечебным стратегиям. В этих таблицах упоминаются лекарственные препараты, официально разрешенные для лечения ЛАГ или получающие официальное разрешение хотя бы в одной стране. В соответствии с уровнем доказательств эффективности предложены 4 уровня конечных показателей в РКИ [273, 274]. В соответствии с этой иерархией в сносках табл. 19–21 упоминаются лекарственные препараты или их комбинации, время до клинического ухудшения или оценки неэффективности как конечный показатель в РКИ либо лекарства, приведшие к проспективно установленному снижению общей летальности. Алгоритм лечения ЛАГ не может применяться к больным других клинических групп, в частности при ЛГ групп 2 (связанной с заболеваниями левых отделов сердца) или 3 (связанной с заболеваниями легких). Кроме того, в РКИ оценивались различные варианты лечения, преимущественно для ИЛАГ, НЛАГ, лекарственной ЛАГ и ЛАГ, связанной с заболеванием соединительной ткани или ВПС, вне зависимости от хирургической коррекции ВПС.

Алгоритм лечения (см. рис. 2):

- После подтверждения в экспертном центре диагноза ЛАГ у больных, ранее не получавших ле-

чения по этому поводу, рекомендуются общие мероприятия и при необходимости – поддерживающая терапия (см. табл. 16 и 17).

- Тест с острой вазореактивностью должен выполняться только у пациентов с ИЛАГ, НЛАГ и ЛАГ, связанной с приемом лекарств или токсинов. Лиц с положительным тестом вазореактивности следует лечить высокими (с постепенным повышением) дозами БКК; адекватная эффективность оценивается через 3–4 мес. терапии (см. табл. 18). Больным, ответившим на лечение БКК, но не достигшим адекватного клинического ответа, рекомендуется лечение препаратами, разрешенными для лечения ЛАГ, как и в случае отрицательного результата теста на вазореактивность.
- При отрицательном результате теста на вазореактивность и низком или среднем риске (см. табл. 13) может быть назначена начальная монотерапия (см. табл. 19) или начальная пероральная комбинированная терапия (см. табл. 20).
- Если выбрана начальная монотерапия, то, поскольку отсутствует прямое сравнение разных лекарственных средств, нет возможности рекомендовать средства 1-й линии с наиболее доказанной эффективностью. В этой ситуации выбор конкретного препарата может зависеть от множества разных факторов, включая регистрацию препарата, показания, путь введения, побочные эффекты, потенциальное взаимодействие с сопутствующей терапией, предпочтения пациента, сопутствующие заболевания, опыт врача и стоимость препарата.
- Поскольку при прямом сравнении начальной комбинированной терапии амбрисентаном и тадалафилом показано ее преимущество перед начальной монотерапией амбрисентаном либо тадалафилом в сроках развития клинической неэффективности, при начальной комбинированной терапии отмечается более высокий класс рекомендаций (см. табл. 20) [247].
- При отрицательном результате теста на вазореактивность и высоком риске (см. табл. 13) у пациентов, ранее не получавших лечения, желательна назначение начальной комбинированной терапии с использованием внутривенных аналогов простаглицина (см. табл. 20). Предпочтение следует отдавать внутривенному эпопростенолу, т. к. при монотерапии установлено снижение 3-месячной летальности у больных ЛАГ с высоким риском (см. табл. 19) [149]. Возможны альтернативные варианты начальной комбинированной терапии (см. табл. 20).
- При неадекватном клиническом ответе на начальную комбинированную терапию или начальную монотерапию (см. табл. 15) рекомендуется последовательное назначение двойной или тройной комбинации препаратов в соответствии с табл. 21. Комбинация риоцигуата и ингибиторов ФДЭ-5 противопоказана.
- При неадекватном клиническом ответе на последовательную двойную комбинацию следует назначить тройную комбинацию (см. табл. 20, 21).
- После неадекватного клинического ответа на начальную монотерапию или начальную комбинированную терапию представляется целесообразным оценить показания к трансплантации легких и направить больного в трансплантационный центр сразу после подтверждения неадекватного клинического ответа на максимальную комбинированную терапию. У больных с ухудшением состояния на фоне максимальной лекарственной терапии в качестве паллиативной меры («мостика») может рассматриваться БПС.

Таблица 22

Рекомендации по ведению в отделении интенсивной терапии баллонной предсердной септотомии и трансплантации легких у больных легочной артериальной гипертензией (группа 1)

Table 22

Recommendations for efficacy of intensive care unit management, balloon atrial septostomy and lung transplantation for pulmonary arterial hypertension (group 1) according to World Health Organization functional class

Лечение	Класс ^a и уровень ^b						Ссылки ^c
	ФК по ВОЗ						
	II		III		IV		
Направление в ОИТ рекомендуется больным ЛГ с высокой ЧСС (> 110 в минуту), низким системным АД (САД < 90 мм рт. ст.), низким диурезом и повышением концентрации лактата в крови в связи с сопутствующими заболеваниями или другими причинами	-	-	-	-	I	C	[257]
Больным с гипотензией рекомендуется инотропная поддержка	-	-	I	C	I	C	-
В ближайшее после выявления неадекватного клинического ответа на максимальную лекарственную терапию время рекомендуется трансплантация легких	-	-	I	C	I	C	[270]
БПС при возможности ее выполнения может обсуждаться после выявления неадекватного клинического ответа на максимальную лекарственную терапию	-	-	IIb	C	IIb	C	[253, 254]

Примечание: ФК – функциональный класс; ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения; ОИТ – отделение интенсивной терапии; ЛГ – легочная гипертензия; ЧСС – частота сердечных сокращений; АД – артериальное давление; САД – систолическое артериальное давление; БПС – баллонная предсердная септотомия; ^a – класс рекомендаций; ^b – уровень доказательств; ^c – ссылки, подтверждающие данную рекомендацию.

6.3.10. Диагностика и лечение осложнений легочной артериальной гипертензии

6.3.10.1. Аритмии

Аритмии – серьезная клиническая проблема у больных ЛАГ. В частности клинически значимая предсердная аритмия может означать неблагоприятный прогноз [275]. В отличие от заболеваний левых отделов сердца, злокачественные желудочковые аритмии, такие как желудочковая тахикардия, трепетание и фибрилляция желудочков, у больных ЛАГ встречаются редко. Среди случаев документированной остановки сердца ($n = 132$) у больных ЛАГ фибрилляция желудочков встречалась только в 8 % случаев [276]. В группе больных ЛАГ или ХТЭЛГ ($n = 231$), наблюдаемых в течение 6 лет, не зарегистрировано ни одного случая злокачественных желудочковых нарушений ритма [275]. В этой же группе больных суправентрикулярные тахиаритмии возникали ежегодно с частотой 2,8 %. Трепетание и фибрилляция предсердий были одинаково частыми и всегда приводили к клиническому ухудшению и признакам ПЖ-недостаточности. Отмечено более эффективное лечение трепетания предсердий по сравнению с таковым при фибрилляции предсердий. Восстановление стабильного синусового ритма связано с долгосрочной выживаемостью, тогда как постоянная мерцательная аритмия сопровождалась 2-летней летальностью > 80 % [275]. Суправентрикулярные аритмии являются показанием к назначению антагонистов витамина К или новых пероральных антикоагулянтов. В рефрактерных случаях эффективны электрическая кардиоверсия и РЧА [277].

Несмотря на отсутствие проспективных и контролируемых исследований, эти данные свидетельствуют о том, что поддержание стабильного синусового ритма после кардиоверсии должно рассматриваться как важная цель лечения больных ЛАГ. Для восстановления стабильного синусового ритма возможно профилактическое назначение антиаритмических препаратов без отрицательного инотропного эффекта, таких как пероральный амиодарон (см. взаимодействия в табл. VII электронной версии рекомендаций) даже при отсутствии доказательств эффективности.

6.3.10.2. Кровохарканье

Кровохарканье – известное осложнение ЛГ и фактор риска летального исхода; чаще встречается при НЛАГ, ЛАГ, связанной с ВПС и ХТЭЛГ. Выраженность кровохарканья может быть от легкой до очень тяжелой, отмечены случаи внезапной смерти. Распространенность кровохарканья различная и составляет от 1 до 6 % [278]. При тяжелой выраженности кровохарканья в качестве неотложного лечения может рассматриваться эмболизация бронхиальных артерий. Эта же процедура может проводиться планомерно при часто рецидивирующем легком или умеренном кровохарканье. Кровохарканье может быть противопоказанием к назначению антикоагулянтной терапии.

6.3.10.3. Механические осложнения

Механические осложнения ЛАГ обычно связаны с прогрессирующей дилатацией ЛА. К ним относятся аневризмы ЛА, их разрывы, расслоения и компрессии различных внутригрудных структур, таких как левая главная коронарная артерия, легочные вены, главные бронхи и ларингеальный возвратный нерв [279–281]. Симптомы таких осложнений неспецифичны и разнообразны – боль в груди (ангиноподобные либо другие), одышка, региональный отек легкого и внезапная смерть. Для выявления механических осложнений наилучшим диагностическим методом является компьютерная томография (КТ) высокого разрешения и КТ легких с контрастным усилением.

При аневризмах, псевдоаневризмах ЛА и их расслоении варианты лечения разработаны недостаточно [279, 280].

Показания к традиционному хирургическому лечению и его результаты при ЛГ неизвестны, возможные риски могут быть высокими. В случае чрескожных вмешательств (стентирование) наблюдаются технические проблемы, в основном за счет раннего разделения главных и долевых ЛА. Возможным вариантом лечения может быть трансплантация обоих легких или комплекса «сердце–легкие», но она возможна только в случаях хронического течения при стабилизации состояния, четкие показания пока не определены. При компрессии левой главной коронарной артерии показано чрескожное стентирование [282].

6.3.11. Терминальная стадия и этические вопросы

Клиническое течение ЛГ представляет собой прогрессирующее ухудшение с эпизодами острой декомпенсации. Сроки летального исхода не поддаются прогнозу, поскольку смерть может наступить внезапно или постепенно вследствие прогрессирующей сердечной недостаточности. Показано, что врачи, лечащие таких больных, выражают избыточный оптимизм и нередко не понимают ожиданий своих пациентов.

Открытое искреннее общение с больным позволяет планировать будущее и обсудить их тревоги, страхи и ожидания, что необходимо для их успешного ведения. Прогноз должен обсуждаться с пациентом уже в момент постановки диагноза. Понимание того, что сердечно-легочная реанимация при тяжелой ЛГ малоэффективна, может привести к отказу больного от реанимационных мероприятий, что, в свою очередь, определяет выбор места, где пациент пожелает провести последние дни своей жизни.

Лица с ЛГ на терминальной стадии нуждаются в постоянном наблюдении многопрофильным коллективом врачей. Следует обратить особое внимание на стабилизацию состояния и назначение соответствующих лекарственных препаратов при отмене менее необходимых. Жизненно важным является психологическая, социальная и моральная поддержка хорошо информированного пациента.

ЛГ – заболевание, которое существенно сокращает жизнь. Если потребности пациента выходят за рамки компетенции многопрофильной команды врачей, на терминальном этапе следует планировать ведение таких больных и помимо психологической и социальной поддержки, по возможности следует привлекать специалиста по паллиативной помощи.

Окончание в № 5 / 2017

Адаптированный перевод к. м. н. Чижиной С.Ю.
Adapted translation – Svetlana Yu. Chikina, Candidate of Medicine

Список сокращений

HR (*hazard ratio*) – риск неблагоприятного исхода
 NO – оксид азота
 NT-proBNP – N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида
 PaO₂ – парциальное давление кислорода в артериальной крови
 RR – (*relative risk*) – относительный риск
 SatO₂ – сатурация артериальной крови кислородом
 АД – артериальное давление
 АРЭ – антагонисты рецепторов эндотелина
 БКК – блокаторы кальциевых каналов
 БПС – баллонная предсердная септотомия
 ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
 ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
 ВПС – врожденный порок сердца
 иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
 ИБС – ишемическая болезнь сердца
 ИЛАГ – идиопатическая легочная артериальная гипертензия
 КПОС – катетеризация правых отделов сердца
 КТ – компьютерная томография
 ЛА – легочная артерия
 ЛАГ – легочная артериальная гипертензия
 ЛВОБ – легочная веноокклюзионная болезнь
 ЛГ – легочная гипертензия
 ЛЖ – левый желудочек
 ЛСС – легочное сосудистое сопротивление
 НЛАГ – наследственная легочная артериальная гипертензия
 ОИТ – отделение интенсивной терапии
 ПЖ – правый желудочек
 рГЦ – растворимая гуанилатциклаза
 РЧА – радиочастотная абляция
 САД – систолическое артериальное давление
 СВ – сердечный выброс
 СИ – сердечный индекс
 ФДЭ-5 – фосфодиэстераза 5-го типа
 ФК – функциональный класс
 ХТЭЛГ – хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия
 цГМФ – циклический гуанозинмонофосфат
 ЧСС – частота сердечных сокращений
 ЭКМО – экстракорпоральная мембранная оксигенация
 6-МШТ – 6-минутный шаговый тест

Литература / References

1. Hoeper M.M., Bogaard H.J., Condliffe R. et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62 (Suppl.): D42–D50. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.10.032.
2. Kovacs G., Berghold A., Scheidl S. et al. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: A systematic review. *Eur. Respir. J.* 2009; 34 (4): 888–894. DOI: 10.1183/09031936.00145608.
3. Herve P., Lau E., Sitbon O. et al. Criteria for diagnosis of exercise pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2015; 46 (3): 728–737. DOI: 10.1183/09031936.00021915.
4. Vachiery J.L., Adir Y., Barbera J.A. et al. Pulmonary hypertension due to left heart disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62 (25, Suppl.): D100–D108. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.10.033.
5. Simonneau G., Galiè N., Rubin L.J. et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 43 (Suppl. 1): S5–S12.
6. Simonneau G., Gatzoulis M.A., Adatia I. et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62 (25, Suppl.): D34–D41. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.10.029.
7. Dhillon R. The management of neonatal pulmonary hypertension. *Arch. Dis. Child Fetal. Neonatal. Ed.* 2012; 97 (3): F223–F228. DOI: 10.1136/adc.2009.180091.
8. Porta N.F., Steinhorn R.H. Pulmonary vasodilator therapy in the NICU: inhaled nitric oxide, sildenafil, and other pulmonary vasodilating agents. *Clin. Perinatol.* 2012; 39 (1): 149–164. DOI: 10.1016/j.clp.2011.12.006.
9. Ivy D.D., Abman S.H., Barst R.J. et al. Pediatric pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62 (25, Suppl.): D117–D126. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.10.028.
10. Humbert M., Sitbon O., Chaouat A. et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173 (9): 1023–1030. DOI: 10.1164/rccm.200510-1668OC.
11. Peacock A.J., Murphy N.F., McMurray J.J.V. et al. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.* 2007; 30 (1): 104–109. DOI: 10.1183/09031936.00092306.
12. McGoon M.D., Benza R.L., Escribano-Subias P. et al. Pulmonary arterial hypertension: epidemiology and registries. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62 (25, Suppl.): D51–D59.
13. Simonneau G., Robbins I., Beghetti M., et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 54 (Suppl.): S43–S54.
14. Montani D., Bergot E., Günther S. et al. Pulmonary arterial hypertension in patients treated by dasatinib. *Circulation.* 2012; 125 (17): 2128–2137. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.079921.
15. Savale L., Chaumais M.C., Cottin V. et al. Pulmonary hypertension associated with benfluorex exposure. *Eur. Respir. J.* 2012; 40 (5): 1164–1172. DOI: 10.1183/09031936.00188611.
16. Savale L., Sattler C., Gunther S. et al. Pulmonary arterial hypertension in patients treated with interferon. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (6): 1627–1634. DOI: 10.1183/09031936.00057914.
17. Badesch B.D., Champion H.C., Gomez-Sanchez M.A. et al. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 54 (Suppl.): S55–S56.

18. Oudiz R.J. Pulmonary hypertension associated with left-sided heart disease. *Clin. Chest Med.* 2007; 28 (1): 233–241. DOI: 10.1016/j.ccm.2006.12.001.
19. Vahanian A., Alfieri O., Andreotti F. et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur. Heart J.* 2012; 33 (19): 2451–2496. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs109.
20. Seeger W., Adir Y., Barberà J.A. et al. Pulmonary hypertension in chronic lung diseases. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62 (25, Suppl.): D109–D116.
21. Hurdman J., Condliffe R., Elliot C.A. et al. Pulmonary hypertension in COPD: results from the ASPIRE registry. *Eur. Respir. J.* 2013; 41 (6): 1292–1301. DOI: 10.1183/09031936.00079512.
22. Cottin V., Nunes H., Brillet P.Y. et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (4): 586–593. DOI: 10.1183/09031936.05.00021005.
23. Escribano-Subias P., Blanco I., Lopez-Meseguer M. et al. Survival in pulmonary hypertension in Spain: insights from the Spanish registry. *Eur. Respir. J.* 2012; 40 (3): 596–603. DOI: 10.1183/09031936.00101211.
24. Pengo V., Lensing A.W., Prins M.H. et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350 (22): 2257–2264. DOI: 10.1056/NEJMoa032274.
25. Pepke-Zaba J., Delcroix M., Lang I. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation.* 2011; 124 (18): 1973–1981. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.015008.
26. Soubrier F., Chung W.K., Machado R. et al. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62 (25, Suppl.): D13–D21.
27. Ma L., Roman-Campos D., Austin E.D. et al. A novel channelopathy in pulmonary arterial hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369 (4): 351–361. DOI: 10.1056/NEJMoa1211097.
28. Eyries M., Montani D., Girerd B. et al. EIF2AK4 mutations cause pulmonary veno-occlusive disease, a recessive form of pulmonary hypertension. *Nat. Genet.* 2014; 46 (1): 65–69. DOI: 10.1038/ng.2844.
29. Eddahibi S., Chaouat A., Morrell N. et al. Polymorphism of the serotonin transporter gene and pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation.* 2003; 108 (15): 1839–1844. DOI: 10.1161/01.CIR.0000091409.53101.E8.
30. Bonderman D., Wexberg P., Martischnig A.M. et al. A noninvasive algorithm to exclude pre-capillary pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2011; 37 (5): 1096–1103. DOI: 10.1183/09031936.00089610.
31. Rich J.D., Thenappan T., Freed B. et al. QTc prolongation is associated with impaired right ventricular function and predicts mortality in pulmonary hypertension. *Int. J. Cardiol.* 2013; 167 (3): 669–676. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.03.071.
32. Sun P.Y., Jiang X., Gomberg-Maitland M. et al. Prolonged QRS duration: a new predictor of adverse outcome in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Chest.* 2012; 141: 374–380.
33. Olsson K.M., Nickel N.P., Tongers J. et al. Atrial flutter and fibrillation in patients with pulmonary hypertension. *Int. J. Cardiol.* 2013; 167 (5): 2300–2305. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.06.024.
34. Rich S., Dantzker D.R., Ayres S.M. et al. Primary pulmonary hypertension: a national prospective study. *Ann. Intern. Med.* 1987; 107 (2): 216–223.
35. Milne E.N. Forgotten gold in diagnosing pulmonary hypertension: the plain chest radiograph. *Radiographics.* 2012; 32 (4): 1085–1087. DOI: 10.1148/rg.324125021.
36. Trip P., Nossent E.J., de Man F.S. et al. Severely reduced diffusion capacity in idiopathic pulmonary arterial hypertension: patient characteristics and treatment responses. *Eur. Respir. J.* 2013; 42 (6): 1575–1585. DOI: 10.1183/09031936.00184412.
37. Sun X.G., Hansen J.E., Oudiz R.J. et al. Pulmonary function in primary pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 41 (6): 1028–1035.
38. Hoepfer M.M., Pletz M.W., Golpon H. et al. Prognostic value of blood gas analyses in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.* 2007; 29 (5): 944–950. DOI: 10.1183/09031936.00134506.
39. Pellegrino R., Viegi G., Brusasco V. et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (5): 948–968. DOI: 10.1183/09031936.05.00035205.
40. Holverda S., Bogaard H.J., Groepenhoff H. et al. Cardiopulmonary exercise test characteristics in patients with chronic obstructive pulmonary disease and associated pulmonary hypertension. *Respiration.* 2008; 76 (2): 160–167. DOI: 10.1159/000110207.
41. Jilwan F.N., Escourrou P., Garcia G. et al. High occurrence of hypoxemic sleep respiratory disorders in precapillary pulmonary hypertension and mechanisms. *Chest.* 2013; 143 (1): 47–55. DOI: 10.1378/chest.11-3124.
42. Rafanan A.L., Golish J.A., Dinner D.S. et al. Nocturnal hypoxemia is common in primary pulmonary hypertension. *Chest.* 2001; 120 (3): 894–899.
43. Rudski L.G., Lai W.W., Afilalo J. et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2010; 23 (7): 685–713. DOI: 10.1016/j.echo.2010.05.010.
44. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V. et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* 2015; 16 (3): 233–270. DOI: 10.1093/ehjci/jev014.
45. Foale R., Nihoyannopoulos P., McKenna W. et al. Echocardiographic measurement of the normal adult right ventricle. *Br. Heart J.* 1986; 56 (1): 33–44.
46. Hachulla E., Gressin V., Guillevin L. et al. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis Rheum.* 2005; 52 (12): 3792–3800. DOI: 10.1002/art.21433.
47. Tunariu N., Gibbs S.J.R., Win Z. et al. 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 (5): 680–684. DOI: 10.2967/jnumed.106.039438.
48. Meng J.J., Zhang L.J., Wang Q. et al. A comparison of ventilation/perfusion single photon emission CT and CT pulmonary angiography for diagnosis of pulmonary embolism. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* 2013; 36 (3): 177–181.

49. Rajaram S., Swift A.J., Telfer A. et al. 3D contrast-enhanced lung perfusion MRI is an effective screening tool for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from the ASPIRE Registry. *Thorax*. 2013; 68 (7): 677–678. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2012-203020.
50. Rajaram S., Swift A.J., Condliffe R. et al. CT features of pulmonary arterial hypertension and its major subtypes: a systematic CT evaluation of 292 patients from the ASPIRE Registry. *Thorax*. 2015; 70 (4): 382–387. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2014-206088.
51. Shen Y., Wan C., Tian P. et al. CT-base pulmonary artery measurement in the detection of pulmonary hypertension: a meta-analysis and systematic review. *Medicine* (Baltimore). 2014; 93 (27): e256. DOI: 10.1097/MD.0000000000000256.
52. Tan R.T., Kuzo R., Goodman L.R. et al. Utility of CT scan evaluation for predicting pulmonary hypertension in patients with parenchymal lung disease. *Chest*. 1998; 113 (5): 1250–1256.
53. Resten A., Maitre S., Humbert M. et al. Pulmonary hypertension: CT of the chest in pulmonary venoocclusive disease. *Am. J. Roentgenol.* 2004; 183 (1): 65–70. DOI: 10.2214/ajr.183.1.1830065.
54. Dartevelle P., Fadel E., Mussot S. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2004; 23 (4): 637–648.
55. Reichelt A., Hoepfer M.M., Galanski M. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: evaluation with 64-detector row CT versus digital subtraction angiography. *Eur. J. Radiol.* 2008; 71 (1): 49–54. DOI: 10.1016/j.ejrad.2008.03.016.
56. Fedullo P.F., Auger W.R., Kerr K.M. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345 (20): 1465–1472. DOI: 10.1056/NEJMra 010902.
57. Fukui S., Ogo T., Morita Y. et al. Right ventricular reverse remodelling after balloon pulmonary angioplasty. *Eur. Respir. J.* 2014; 43 (5): 1394–1402. DOI: 10.1183/09031936.00012914.
58. Castaner E., Alguersuari A., Andreu M. et al. Imaging findings in pulmonary vasculitis. *Semin. Ultrasound. CT MR.* 2012; 33 (6): 567–579. DOI: 10.1053/j.sult.2012.05.001.
59. Nawaz A., Litt H.I., Stavropoulos S.W. et al. Digital subtraction pulmonary arteriography versus multidetector CT in the detection of pulmonary arteriovenous malformations. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2008; 19 (11): 1582–1588. DOI: 10.1016/j.jvir.2008.07.011.
60. Peacock A.J., Vonk Noordegraaf A. Cardiac magnetic resonance imaging in pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. Rev.* 2013; 22 (130): 526–534. DOI: 10.1183/09059180.00006313.
61. Swift A.J., Rajaram S., Condliffe R. et al. Diagnostic accuracy of cardiovascular magnetic resonance imaging of right ventricular morphology and function in the assessment of suspected pulmonary hypertension results from the ASPIRE registry. *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* 2012; 14: 40–50. DOI: 10.1186/1532-429X-14-40.
62. Swift A.J., Rajaram S., Hurdman J. et al. Noninvasive estimation of PA pressure, flow, and resistance with CMR imaging: derivation and prospective validation study from the ASPIRE registry. *JACC Cardiovasc. Imaging.* 2013; 6 (10): 1036–1047. DOI: 10.1016/j.jcmg.2013.01.013.
63. Ley S., Kauczor H.U., Heussel C.P. et al. Value of contrast-enhanced MR angiography and helical CT angiography in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur. Radiol.* 2003; 13 (10): 2365–2371. DOI: 10.1007/s00330-003-1878-8.
64. van Wolferen S.A., Marcus J.T., Boonstra A. et al. Prognostic value of right ventricular mass, volume, and function in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur. Heart J.* 2007; 28 (10): 1250–1257. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl477.
65. Peacock A.J., Crawley S., McLure L. et al. Changes in right ventricular function measured by cardiac magnetic resonance imaging in patients receiving pulmonary arterial hypertension-targeted therapy: the EURO-MR Study. *Circ. Cardiovasc. Imaging.* 2014; 7 (1): 107–114. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.113.000629.
66. van de Veerdonk M.C., Kind T., Marcus J.T. et al. Progressive right ventricular dysfunction in patients with pulmonary arterial hypertension responding to therapy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 58 (24): 2511–2519. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.06.068.
67. Albrecht T., Blomley M.J., Cosgrove D.O. et al. Non-invasive diagnosis of hepatic cirrhosis by transit-time analysis of an ultrasound contrast agent. *Lancet.* 1999; 353 (9164): 1579–1583. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)06373-9.
68. Naeije R. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension. *Swiss. Med. Wkly.* 2003; 133 (11-12): 163–169. DOI: 2003/11/smw-10016.
69. Hoepfer M.M., Lee S.H., Voswinkel R. et al. Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 48 (12): 2546–2552. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.07.061.
70. Kovacs G., Avian A., Pienn M. et al. Reading pulmonary vascular pressure tracings. How to handle the problems of zero leveling and respiratory swings. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014; 190: 252–257.
71. Hoepfer M.M., Maier R., Tongers J. et al. Determination of cardiac output by the Fick method, thermodilution, and acetylene rebreathing in pulmonary hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160 (2): 535–541. DOI: 10.1164/ajrccm.160.2.9811062.
72. Frost A.E., Farber H.W., Barst R.J. et al. Demographics and outcomes of patients diagnosed with pulmonary hypertension with pulmonary capillary wedge pressures 16 to 18 mm Hg: insights from the REVEAL Registry. *Chest*. 2013; 143 (1): 185–195. DOI: 10.1378/chest.11-1387.
73. Abraham W.T., Adamson P.B., Bourge R.C. et al. Wireless pulmonary artery haemodynamic monitoring in chronic heart failure: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2011; 377 (9766): 658–666. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60101-3.
74. Prasad A., Hastings J.L., Shibata S. et al. Characterization of static and dynamic left ventricular diastolic function in patients with heart failure with a preserved ejection fraction. *Circ. Heart Fail.* 2010; 3 (5): 617–626. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.867044.
75. Fujimoto N., Borlaug B.A., Lewis G.D. et al. Hemodynamic responses to rapid saline loading: the impact of age, sex, and heart failure. *Circulation.* 2013; 127 (1): 55–62. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.111302.
76. Fox B.D., Shimony A., Langleben D. et al. High prevalence of occult left heart disease in scleroderma-pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2013; 42 (4): 1083–1091. DOI: 10.1183/09031936.00091212.
77. Robbins I.M., Hemnes A.R., Pugh M.E. et al. High prevalence of occult pulmonary venous hypertension revealed by fluid challenge in pulmonary hypertension. *Circ. Heart Fail.* 2014; 7 (1): 116–122. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000468.

78. Borlaug B.A., Nishimura R.A., Sorajja P. et al. Exercise hemodynamics enhance diagnosis of early heart failure with preserved ejection fraction. *Circ. Heart Fail.* 2010; 3 (5): 588–595. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.930701.
79. Hager W.D., Collins I., Tate J.P. et al. Exercise during cardiac catheterization distinguishes between pulmonary and left ventricular causes of dyspnea in systemic sclerosis patients. *Clin. Respir. J.* 2013; 7 (3): 227–236. DOI: 10.1111/j.1752-699X.2012.00310.x.
80. Halpern S.D., Taichman D.B. Misclassification of pulmonary hypertension due to reliance on pulmonary capillary wedge pressure rather than left ventricular end-diastolic pressure. *Chest.* 2009; 136 (1): 37–43. DOI: 10.1378/chest.08-2784.
81. Naeije R., Vachiery J.L., Yerly P. et al. The transpulmonary pressure gradient for the diagnosis of pulmonary vascular disease. *Eur. Respir. J.* 2013; 41 (1): 217–223. DOI: 10.1183/09031936.00074312.
82. Provencher S., Herve P., Sitbon O. et al. Changes in exercise haemodynamics during treatment in pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.* 2008; 32 (2): 393–398. DOI: 10.1183/09031936.00009008.
83. Tedford R.J., Beaty C.A., Mathai S.C. et al. Prognostic value of the pre-transplant diastolic pulmonary artery pressure-to-pulmonary capillary wedge pressure gradient in cardiac transplant recipients with pulmonary hypertension. *J. Heart Lung Transplant.* 2014; 33: 289–297. DOI: 10.1056/NEJM199207093270203.
84. Rich S., Kaufmann E., Levy P.S. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension [see comments]. *N. Engl. J. Med.* 1992; 327 (2): 76–81.
85. Sitbon O., Humbert M., Jaïs X., et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation.* 2005; 111 (23): 3105–3111. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.488486.
86. Barst R., McGoon M., Torbicki A. et al. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 43 (Suppl. 1): S40–S47.
87. Morgan J.M., McCormack D.G., Griffiths M.J. et al. Adenosine as a vasodilator in primary pulmonary hypertension [see comments]. *Circulation.* 1991; 84 (83): 1145–1149.
88. Nootens M., Schrader B., Kaufmann E. et al. Comparative acute effects of adenosine and prostacyclin in primary pulmonary hypertension. *Chest.* 1995; 107 (1): 54–57.
89. Hoeper M.M., Olschewski H., Ghofrani H.A. et al. A comparison of the acute hemodynamic effects of inhaled nitric oxide and aerosolized iloprost in primary pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 35 (1): 176–182.
90. Opitz C.F., Wensel R., Bettmann M. et al. Assessment of the vasodilator response in primary pulmonary hypertension. Comparing prostacyclin and iloprost administered by either infusion or inhalation. *Eur. Heart J.* 2003; 24: 356–365.
91. Kim N.H., Delcroix M., Jenkins D.P. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62 (25, Suppl.): D92–D99. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.10.024.
92. Montani D., Price L.C., Dorfmueller P. et al. Pulmonary veno-occlusive disease. *Eur. Respir. J.* 2009; 33 (1): 189–200. DOI: 10.1183/09031936.00090608.
93. He J., Fang W., Lv B. et al. Diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: comparison of ventilation/perfusion scanning and multidetector computed tomography pulmonary angiography with pulmonary angiography. *Nucl. Med. Commun.* 2012; 33 (5): 459–463. DOI: 10.1097/MNM.0b013e32835085d9.
94. Cottin V., Le Pavec J., Prevot G. et al. Pulmonary hypertension in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome. *Eur. Respir. J.* 2010; 35 (1): 105–111. DOI: 10.1183/09031936.00038709.
95. Taichman D.B., McGoon M.D., Harhay M.O. et al. Wide variation in clinicians' assessment of New York Heart Association/World Health Organization functional class in patients with pulmonary arterial hypertension. *Mayo Clin. Proc.* 2009; 84 (7): 586–592. DOI: 10.1016/S0025-6196(11)60747-7.
96. Sitbon O., Humbert M., Nunes H. et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 40 (4): 780–788.
97. Nickel N., Golpon H., Greer M. et al. The prognostic impact of follow-up assessments in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.* 2012; 39 (3): 589–596. DOI: 10.1183/09031936.00092311.
98. Barst R.J., Chung L., Zamanian R.T. et al. Functional class improvement and 3-year survival outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension in the REVEAL Registry. *Chest.* 2013; 144 (1): 160–168. DOI: 10.1378/chest.12-2417.
99. Benza R.L., Miller D.P., Gomberg-Maitland M. et al. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). *Circulation.* 2010; 122 (2): 164–172. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.898122.
100. McLaughlin V.V., Sitbon O., Badesch D.B. et al. Survival with first-line bosentan in patients with primary pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2005; 25 (2): 244–249. DOI: 10.1183/09031936.05.00054804.
101. Sachdev A., Villarraga H.R., Frantz R.P. et al. Right ventricular strain for prediction of survival in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest.* 2011; 139 (6): 1299–1309. DOI: 10.1378/chest.10-2015.
102. Raymond R.J., Hinderliter A.L., Willis P.W. et al. Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 39 (7): 1214–1219.
103. Bustamante-Labarta M., Perrone S., De La Fuente R.L. et al. Right atrial size and tricuspid regurgitation severity predict mortality or transplantation in primary pulmonary hypertension. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2002; 15 (10, Pt 2): 1160–1164.
104. Forfia P.R., Fisher M.R., Mathai S.C. et al. Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 174 (9): 1034–1041. DOI: 10.1164/rccm.200604-547OC.
105. Thenappan T., Shah S.J., Rich S. et al. Survival in pulmonary arterial hypertension: a reappraisal of the NIH risk stratification equation. *Eur. Respir. J.* 2010; 35 (5): 1079–1087. DOI: 10.1183/09031936.00072709.
106. Wensel R., Opitz C.F., Anker S.D. et al. Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension: importance of cardiopulmonary exercise testing. *Circulation.* 2002; 106 (3): 319–324.
107. McLaughlin V.V., Shillington A., Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation.* 2002; 106 (12): 1477–1482.
108. Fine N.M., Chen L., Bastiansen P.M. et al. Outcome prediction by quantitative right ventricular function assess-

- ment in 575 subjects evaluated for pulmonary hypertension. *Circ. Cardiovasc. Imaging*. 2013; 6 (5): 711–721. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.113.000640.
109. Shimada Y.J., Shiota M., Siegel R.J. et al. Accuracy of right ventricular volumes and function determined by three-dimensional echocardiography in comparison with magnetic resonance imaging: a meta-analysis study. *J. Am. Soc. Echocardiogr*. 2010; 23 (9): 943–953. DOI: 10.1016/j.echo.2010.06.029.
 110. Smith B.C., Dobson G., Dawson D. et al. Three-dimensional speckle tracking of the right ventricle: toward optimal quantification of right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2014; 64 (1): 41–51. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.01.084.
 111. Grunig E., Tiede H., Enyimayew E.O. et al. Assessment and prognostic relevance of right ventricular contractile reserve in patients with severe pulmonary hypertension. *Circulation*. 2013; 128 (18): 2005–2015. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001573.
 112. Swift A.J., Rajaram S., Marshall H. et al. Black blood MRI has diagnostic and prognostic value in the assessment of patients with pulmonary hypertension. *Eur. Radiol*. 2012; 22 (3): 695–702. DOI: 10.1007/s00330-011-2306-0.
 113. Swift A.J., Rajaram S., Campbell M.J. et al. Prognostic value of cardiovascular magnetic resonance imaging measurements corrected for age and sex in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circ. Cardiovasc. Imaging*. 2014; 7 (1): 100–106. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.113.000338.
 114. Sitbon O., McLaughlin V.V., Badesch D.B. et al. 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 (12): 1025–1030. DOI: 10.1136/thx.2005.040618.
 115. Rich J.D., Archer S.L., Rich S. Noninvasive cardiac output measurements in patients with pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J*. 2013; 42 (1): 125–133. DOI: 10.1183/09031936.00102212.
 116. Savarese G., Paolillo S., Costanzo P. et al. Do changes of 6-minute walk distance predict clinical events in patients with pulmonary arterial hypertension? A meta-analysis of 22 randomized trials. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2012; 60 (13): 1192–1201. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.01.083.
 117. Gabler N.B., French B., Strom B.L. et al. Validation of 6-minute walk distance as a surrogate end point in pulmonary arterial hypertension trials. *Circulation*. 2012; 126 (3): 349–356. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.105890.
 118. Fritz J.S., Blair C., Oudiz R.J. et al. Baseline and follow-up 6-min walk distance and brain natriuretic peptide predict 2-year mortality in pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2013; 143 (2): 315–323. DOI: 10.1378/chest.12-0270.
 119. Paciocco G., Martinez F., Bossone E. et al. Oxygen desaturation on the six-minute walk test and mortality in untreated primary pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J*. 2001; 17 (4): 647–652.
 120. Provencher S., Chemla D., Herve P. et al. Heart rate responses during the 6-minute walk test in pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J*. 2006; 27 (1): 114–120. DOI: 10.1183/09031936.06.00042705.
 121. Sun X.G., Hansen J.E., Oudiz R.J. et al. Exercise pathophysiology in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation*. 2001; 104 (4): 429–435.
 122. Wensel R., Francis D.P., Meyer F.J. et al. Incremental prognostic value of cardiopulmonary exercise testing and resting haemodynamics in pulmonary arterial hypertension. *Int. J. Cardiol*. 2013; 167 (4): 1193–1198. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.03.135.
 123. Blumberg F.C., Arzt M., Lange T. et al. Impact of right ventricular reserve on exercise capacity and survival in patients with pulmonary hypertension. *Eur. J. Heart Fail*. 2013; 15 (7): 771–775. DOI: 10.1093/eurjhf/hft044.
 124. Diller G.P., Dimopoulos K., Okonko D. et al. Exercise intolerance in adult congenital heart disease: comparative severity, correlates, and prognostic implication. *Circulation*. 2005; 112 (6): 828–835. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.529800.
 125. Arena R., Lavie C.J., Milani R.V. et al. Cardiopulmonary exercise testing in patients with pulmonary arterial hypertension: an evidence-based review. *J. Heart Lung Transplant*. 2010; 29 (2): 159–173. DOI: 10.1016/j.healun.2009.09.003.
 126. Pullamsetti S., Kiss L., Ghofrani H.A. et al. Increased levels and reduced catabolism of asymmetric and symmetric dimethylarginines in pulmonary hypertension. *FASEB J*. 2005; 19 (9): 1175–1177. DOI: 10.1096/fj.04-3223tje.
 127. Kielstein J.T., Bode-Boger S.M., Hesse G. et al. Asymmetrical dimethylarginine in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2005; 25 (7): 1414–1418. DOI: 10.1161/01.ATV.0000168414.06853.f0.
 128. Kielstein J.T., Impraïm B., Simmel S. et al. Cardiovascular effects of systemic nitric oxide synthase inhibition with asymmetrical dimethylarginine in humans. *Circulation*. 2004; 109 (2): 172–177. DOI: 10.1161/01.CIR.0000105764.22626.B1.
 129. Kawut S.M., Horn E.M., Berekashvili K.K. et al. von Willebrand factor independently predicts long-term survival in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2005; 128 (4): 2355–2362. DOI: 10.1378/chest.128.4.2355.
 130. Kumpers P., Nickel N., Lukasz A. et al. Circulating angiopoietins in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur. Heart J*. 2010; 31 (18): 2291–2300. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq226.
 131. Rubens C., Ewert R., Halank M. et al. Big endothelin-1 and endothelin-1 plasma levels are correlated with the severity of primary pulmonary hypertension. *Chest*. 2001; 120 (5): 1562–1569.
 132. Quarck R., Nawrot T., Meyns B. et al. C-reactive protein: a new predictor of adverse outcome in pulmonary arterial hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2009; 53 (14): 1211–1218. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.12.038.
 133. Balabanian K., Foussat A., Dorfmueller P. et al. CX(3)C chemokine fractalkine in pulmonary arterial hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2002; 165 (10): 1419–1425. DOI: 10.1164/rccm.2106007.
 134. Dorfmueller P., Zarka V., Durand-Gasselin I. et al. Chemokine RANTES in severe pulmonary arterial hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2002; 165 (4): 534–539. DOI: 10.1164/ajrccm.165.4.2012112.
 135. Humbert M., Monti G., Brenot F. et al. Increased interleukin-1 and interleukin-6 serum concentrations in severe primary pulmonary hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 1995; 151 (5): 1628–1631. DOI: 10.1164/ajrccm.151.5.7735624.
 136. Nagaya N., Nishikimi T., Uematsu M. et al. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation*. 2000; 102 (8): 865–870.

137. Leuchte H.H., El Nounou M., Tuerpe J.C. et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and renal insufficiency as predictors of mortality in pulmonary hypertension. *Chest*. 2007; 131 (2): 402–409. DOI: 10.1378/chest.06-1758.
138. Fijalkowska A., Kurzyna M., Torbicki A. et al. Serum N-terminal brain natriuretic peptide as a prognostic parameter in patients with pulmonary hypertension. *Chest*. 2006; 129 (5): 1313–1321. DOI: 10.1378/chest.129.5.1313.
139. Torbicki A., Kurzyna M., Kuca P. et al. Detectable serum cardiac troponin T as a marker of poor prognosis among patients with chronic precapillary pulmonary hypertension. *Circulation*. 2003; 108 (7): 844–848. DOI: 10.1161/01.CIR.0000084544.54513.E2.
140. Nickel N., Kempf T., Tapken H. et al. Growth differentiation factor-15 in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2008; 178 (5): 534–541. DOI: 10.1164/rccm.200802-235OC.
141. Nagaya N., Uematsu M., Satoh T. et al. Serum uric acid levels correlate with the severity and the mortality of primary pulmonary hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 1999; 160 (2): 487–492. DOI: 10.1164/ajrccm.160.2.9812078.
142. Lorenzen J.M., Nickel N., Kramer R. et al. Osteopontin in patients with idiopathic pulmonary hypertension. *Chest*. 2011; 139 (5): 1010–1017. DOI: 10.1378/chest.10-1146.
143. Warwick G., Thomas P.S., Yates D.H. Biomarkers in pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J*. 2008; 32 (2): 503–512. DOI: 10.1183/09031936.00160307.
144. Hoepfer M.M., Markevych I., Spiekerkoetter E. et al. Goal-oriented treatment and combination therapy for pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J*. 2005; 26 (5): 858–863. DOI: 10.1183/09031936.05.00075305.
145. McLaughlin V.V., Gaine S.P., Howard L.S. et al. Treatment goals of pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2013; 62 (25, Suppl.): D73–D81.
146. Galiè N., Manes A., Negro L. et al. A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension. *Eur. Heart J*. 2009; 30 (4): 394–403. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp022.
147. Bai Y., Sun L., Hu S. et al. Combination therapy in pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis. *Cardiology*. 2011; 120 (3): 157–165. DOI: 10.1159/000334431.
148. Galiè N., Simonneau G. The Fifth World Symposium on Pulmonary Arterial Hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2013; 62 (Suppl.): D1–D3.
149. Galiè N., Corris P., Frost A. et al. Updated treatment algorithm of pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2013; 62 (Suppl.): D60–D72.
150. Löwe B., Gräfe K., Ufer C. et al. Anxiety and depression in patients with pulmonary hypertension. *Psychosom. Med*. 2004; 66 (6): 831–836. DOI: 10.1097/01.psy.0000145593.37594.39.
151. Galiè N., Hoepfer M., Humbert M. et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology and of the European Respiratory Society. *Eur. Heart J*. 2009; 30 (20): 2493–2537. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp297.
152. Mereles D., Ehlken N., Kreuzer S. et al. Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Circulation*. 2006; 114 (14): 1482–1489. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.618397.
153. de Man F.S., Handoko M.L., Groepenhoff H. et al. Effects of exercise training in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J*. 2009; 34 (3): 669–675. DOI: 10.1183/09031936.00027909.
154. Grunig E., Ehlken N., Ghofrani A. et al. Effect of exercise and respiratory training on clinical progression and survival in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Respiration*. 2011; 81 (5): 394–401. DOI: 10.1159/000322475.
155. Grunig E., Maier F., Ehlken N. et al. Exercise training in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue diseases. *Arthritis Res. Ther*. 2012; 14 (3): R148. DOI: 10.1186/ar3883.
156. Grunig E., Lichtblau M., Ehlken N. et al. Safety and efficacy of exercise training in various forms of pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J*. 2012; 40 (1): 84–92. DOI: 10.1183/09031936.00123711.
157. Becker-Grunig T., Klose H., Ehlken N. et al. Efficacy of exercise training in pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Int. J. Cardiol*. 2013; 168 (1): 375–381. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.09.036.
158. Weinstein A.A., Chin L.M.K., Keyser R.E. et al. Effect of aerobic exercise training on fatigue and physical activity in patients with pulmonary arterial hypertension. *Respir. Med*. 2013; 107 (5): 778–784. DOI: 10.1016/j.rmed.2013.02.006.
159. Chan L., Chin L.M., Kennedy M. et al. Benefits of intensive treadmill exercise training on cardiorespiratory function and quality of life in patients with pulmonary hypertension. *Chest*. 2013; 143 (2): 333–343. DOI: 10.1378/chest.12-0993.
160. Jaïs X., Olsson K.M., Barbera J.A. et al. Pregnancy outcomes in pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Eur. Respir. J*. 2012; 40 (4): 881–885. DOI: 10.1183/09031936.00141211.
161. Duarte A.G., Thomas S., Safdar Z. et al. Management of pulmonary arterial hypertension during pregnancy: a retrospective, multicenter experience. *Chest*. 2013; 143 (5): 1330–1336. DOI: 10.1378/chest.12-0528.
162. Thorne S., Nelson-Piercy C., MacGregor A.J. et al. Pregnancy and contraception in heart disease and pulmonary arterial hypertension. *J. Fam. Plann. Reprod. Health Care*. 2006; 32 (2): 75–81. DOI: 10.1783/147118906776276486.
163. Bendayan D., Hod M., Oron G. et al. Pregnancy outcome in patients with pulmonary arterial hypertension receiving prostacyclin therapy. *Obstet. Gynecol*. 2005; 106 (5, Pt 2): 1206–1210. DOI: 10.1097/01.AOG.0000164074.64137.fl.
164. Bonnin M., Mercier F.J., Sitbon O. et al. Severe pulmonary hypertension during pregnancy: mode of delivery and anesthetic management of 15 consecutive cases. *Anesthesiology*. 2005; 102 (6): 1133–1137.
165. Meyer S., McLaughlin V.V., Seyfarth H.J. et al. Outcomes of noncardiac, nonobstetric surgery in patients with PAH: an international prospective survey. *Eur. Respir. J*. 2013; 41 (6): 1302–1307. DOI: 10.1183/09031936.00089212.
166. Olofsson C., Bremme K., Forssell G. et al. Cesarean section under epidural ropivacaine 0.75% in a parturient with severe pulmonary hypertension. *Acta. Anaesthesiol. Scand*. 2001; 45 (2): 258–260.
167. Raines D.E., Liberthson R.R., Murray J.R. Anesthetic management and outcome following noncardiac surgery in nonparturients with Eisenmenger's physiology. *J. Clin. Anesth*. 1996; 8 (5): 341–347.
168. Guillemin L., Armstrong I., Aldrighetti R. et al. Understanding the impact of pulmonary arterial hypertension on patients' and carers' lives. *Eur. Respir. Rev*. 2013; 22 (130): 535–542. DOI: 10.1183/09059180.00005713.

169. Weitzenblum E., Sautegau A., Ehrhart M. et al. Long-term oxygen therapy can reverse the progression of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1985; 131 (4): 493–498. DOI: 10.1164/arrd.1985.131.4.493.
170. Frydman N., Steffann J., Girerd B. et al. Pre-implantation genetic diagnosis in pulmonary arterial hypertension due to BMP2 mutation. *Eur. Respir. J.* 2012; 39 (6): 1534–1535. DOI: 10.1183/09031936.00185011.
171. Fuster V., Steele P.M., Edwards W.D. et al. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation.* 1984; 70 (4): 580–587.
172. Herve P., Humbert M., Sitbon O. et al. Pathobiology of pulmonary hypertension: the role of platelets and thrombosis. *Clin. Chest Med.* 2001 (3); 22: 451–458.
173. Hoepfer M.M., Sosada M., Fabel H. Plasma coagulation profiles in patients with severe primary pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 1998; 12 (6): 1446–1449.
174. Huber K., Beckmann R., Frank H. et al. Fibrinogen, t-PA, and PAI-1 plasma levels in patients with pulmonary hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 150 (4): 929–933. DOI: 10.1164/ajrcm.150.4.7921465.
175. Olsson K.M., Delcroix M., Ghofrani H.A. et al. Anticoagulation and survival in pulmonary arterial hypertension: results from the Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension (COMPERA). *Circulation.* 2014; 129 (1): 57–65. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004526.
176. Galiè N., Delcroix M., Ghofrani A. et al. Anticoagulant therapy does not influence long-term outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH): insights from the randomised controlled SERAPHIN trial of macitentan. *Eur. Heart J.* 2014; 35: 10–12.
177. Preston R.J., Roberts K.E., Miller D.P. et al. Effect of warfarin treatment on survival of patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) in the Registry to Evaluate Early and Long-Term PAH Disease Management (REVEAL). *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014; 189: A2464.
178. Cohn J.N. Optimal diuretic therapy for heart failure. *Am. J. Med.* 2001; 111 (7): 577.
179. Sandoval J., Aguirre J.S., Pulido T. et al. Nocturnal oxygen therapy in patients with the Eisenmenger syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164 (9): 1682–1687. DOI: 10.1164/ajrcm.164.9.2106076.
180. Rich S., Seidnitz M., Dodin E. et al. The short-term effects of digoxin in patients with right ventricular dysfunction from pulmonary hypertension. *Chest.* 1998; 114 (3): 787–792.
181. Ruitter G., Lankhorst S., Boonstra A. et al. Iron deficiency is common in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.* 2011; 37: 1386–1391.
182. Ruitter G., Lanser I.J., de Man F.S. et al. Iron deficiency in systemic sclerosis patients with and without pulmonary hypertension. *Rheumatology (Oxford).* 2014; 53 (2): 285–292. DOI: 10.1093/rheumatology/ket331.
183. Broberg C.S., Bax B.E., Okonko D.O. et al. Blood viscosity and its relationship to iron deficiency, symptoms, and exercise capacity in adults with cyanotic congenital heart disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 48 (2): 356–365. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.03.040.
184. Rhodes C.J., Howard L.S., Busbridge M. et al. Iron deficiency and raised hepcidin in idiopathic pulmonary arterial hypertension clinical prevalence, outcomes, and mechanistic insights. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 58 (3): 300–309. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.02.057.
185. Van De Bruaene A., Delcroix M., Pasquet A. et al. Iron deficiency is associated with adverse outcome in Eisenmenger patients. *Eur. Heart J.* 2011; 32 (22): 2790–2799. DOI: 10.1093/eurheartj/ehrl30.
186. Viethen T., Gerhardt F., Dumitrescu D. et al. Ferric carboxymaltose improves exercise capacity and quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension and iron deficiency: a pilot study. *Int. J. Cardiol.* 2014; 175 (2): 233–239. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.04.233.
187. Galiè N., Ussia G., Passarelli P. et al. Role of pharmacologic tests in the treatment of primary pulmonary hypertension. *Am. J. Cardiol.* 1995; 75 (3): 55A–62A.
188. Mukerjee D., St. George D., Coleiro B. et al. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach. *Ann. Rheum. Dis.* 2003; 62 (11): 1088–1093.
189. Montani D., Savale L., Natali D. et al. Long-term response to calcium-channel blockers in non-idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur. Heart J.* 2010; 31 (15): 1898–1907. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq170.
190. Giaid A., Yanagisawa M., Langleben D. et al. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N. Engl. J. Med.* 1993; 328 (4): 1732–1739. DOI: 10.1056/NEJM199306173282402.
191. Stewart D.J., Levy R.D., Cernacek P. et al. Increased plasma endothelin-1 in pulmonary hypertension: marker or mediator of disease? *Ann. Intern. Med.* 1991; 114 (6): 464–469.
192. Galiè N., Manes A., Branzi A. The endothelin system in pulmonary arterial hypertension. *Cardiovasc. Res.* 2004; 61 (2): 227–237.
193. Galiè N., Badesch B.D., Oudiz R. et al. Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 46 (3): 529–535. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.04.050.
194. Galiè N., Olschewski H., Oudiz R.J. et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension. Results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation.* 2008; 117 (23): 3010–3019. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.742510.
195. McGoon M., Frost A., Oudiz R. et al. Ambrisentan therapy in patients with pulmonary arterial hypertension who discontinued bosentan or sitaxsentan due to liver function test abnormalities. *Chest.* 2009; 135 (1): 122–129. DOI: 10.1378/chest.08-1028.
196. Channick R.N., Simonneau G., Sitbon O. et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet.* 2001; 358 (9288): 1119–1123. DOI: 10.1016/S0140-6736(01)06250-X.
197. Rubin L.J., Badesch D.B., Barst R.J. et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346 (12): 896–903. DOI: 10.1056/NEJMoa012212.
198. Humbert M., Barst R.J., Robbins I.M. et al. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur. Respir. J.* 2004; 24 (3): 353–359. DOI: 10.1183/09031936.04.00028404.
199. Galiè N., Rubin L.J., Hoepfer M. et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2008; 371 (9630): 2093–2100. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60919-8.

200. Galiè N., Beghetti M., Gatzoulis M.A. et al. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation*. 2006; 114 (1): 48–54. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.630715.
201. Pulido T., Adzerikho I., Channick R.N. et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369 (9): 809–818. DOI: 10.1056/NEJMoa1213917.
202. Wharton J., Strange J.W., Moller G.M.O. et al. Antiproliferative effects of phosphodiesterase type 5 inhibition in human pulmonary artery cells. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172 (1): 105–113. DOI: 10.1164/rccm.200411-1587OC.
203. Tantini B., Manes A., Fiumana E. et al. Antiproliferative effect of sildenafil on human pulmonary artery smooth muscle cells. *Basic. Res. Cardiol.* 2005; 100 (2): 131–138. DOI: 10.1007/s00395-004-0504-5.
204. Ghofrani H.A., Voswinckel R., Reichenberger F. et al. 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 (7): 1488–1496. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.06.060.
205. Galiè N., Ghofrani H.A., Torbicki A. et al. the Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER) Study Group. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353 (20): 2148–2157. DOI: 10.1056/NEJMoa050010.
206. Sastry B.K.S., Narasimhan C., Reddy N.K. et al. Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 43 (7): 1149–1153. DOI: 10.1016/j.jacc.2003.10.056.
207. Iversen K., Jensen A.S., Jensen T.V. et al. Combination therapy with bosentan and sildenafil in Eisenmenger syndrome: a randomized, placebo-controlled, double-blinded trial. *Eur. Heart J.* 2010; 31 (9): 1124–1131. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq011.
208. Singh T., Rohit M., Grover A. et al. A randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study to evaluate the efficacy of oral sildenafil therapy in severe pulmonary artery hypertension. *Am. Heart J.* 2006; 151 (4): 851.e1–851.e5. DOI: 10.1016/j.ahj.2005.09.006.
209. Simonneau G., Rubin L., Galiè N. et al. Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. *Ann. Intern. Med.* 2008; 149 (8): 521–530.
210. Vachiery J.L., Huez S., Gillies H. et al. Safety, tolerability and pharmacokinetics of an intravenous bolus of sildenafil in patients with pulmonary arterial hypertension. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2011; 71 (2): 289–292. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2010.03831.x.
211. Galiè N., Brundage B.H., Ghofrani H.A. et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2009; 119 (22): 2894–2903. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.839274.
212. Jing Z.C., Yu Z.X., Shen J.Y. et al. Vardenafil in pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183 (12): 1723–1729. DOI: 10.1164/rccm.201101-0093OC.
213. Giaid A., Saleh D. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333 (4): 214–221. DOI: 10.1056/NEJM199507273330403.
214. Ghofrani H.A., Galiè N., Grimminger F. et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369 (4): 330–340. DOI: 10.1056/NEJMoa1209655.
215. Galiè N., Muller K., Scalise A.V. et al. PATENT PLUS: a blinded, randomised and extension study of riociguat plus sildenafil in PAH. *Eur. Respir. J.* 2015; 45 (5): 1314–1322. DOI: 10.1183/09031936.00105914.
216. Jones D.A., Benjamin C.W., Linseman D.A. 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 (5): 890–896.
217. Galiè N., Manes A., Branzi A. Prostanoids for pulmonary arterial hypertension. *Am. J. Respir. Med.* 2003; 2 (2): 123–137.
218. Galiè N., Humbert M., Vachiery J.L. et al. 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 (9): 1496–1502.
219. Barst R.J., McGoorn M., McLaughlin V.V. et al. Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 41 (12): 2119–2125.
220. Rubin L.J., Mendoza J., Hood M. et al. Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol). Results of a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 1990; 112 (7): 485–491. DOI: 10.7326/0003-4819-112-7-485.
221. Barst R.J., Rubin L.J., Long W.A. et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334 (5): 296–302. DOI: 10.1056/NEJM199602013340504.
222. Badesch D.B., Tapson V.F., McGoorn M.D. et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann. Intern. Med.* 2000; 132 (6): 425–434.
223. Rosenzweig E.B., Kerstein D., Barst R.J. Long-term prostacyclin for pulmonary hypertension with associated congenital heart defects. *Circulation*. 1999; 99 (14): 1858–1865.
224. Krowka M.J., Frantz R.P., McGoorn M.D. et al. Improvement in pulmonary hemodynamics during intravenous epoprostenol (prostacyclin): a study of 15 patients with moderate to severe portopulmonary hypertension. *Hepatology*. 1999; 30 (3): 641–648. DOI: 10.1002/hep.510300307.
225. Nunes H., Humbert M., Sitbon O. et al. Prognostic factors for survival in human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167 (10): 1433–1439. DOI: 10.1164/rccm.200204-330OC.
226. Cabrol S., Souza R., Jaïs X. et al. Intravenous epoprostenol in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J. Heart Lung Transplant.* 2007; 26 (4): 357–362. DOI: 10.1016/j.healun.2006.12.014.
227. Doran A.K., Ivy D.D., Barst R.J. et al. 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; 62 (160): 5–9. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2008.01811.x.
228. Sitbon O., Delcroix M., Bergot E. et al. EPITOME-2: an open-label study assessing the transition to a new formulation of intravenous epoprostenol in patients with pul-

- monary arterial hypertension. *Am. Heart J.* 2014; 167 (2): 210–217. DOI: 10.1016/j.ahj.2013.08.007.
229. Olschewski H., Simonneau G., Galiè N. et al. Inhaled iloprost in severe pulmonary hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347 (5): 322–329. DOI: 10.1056/NEJMoa020204.
230. McLaughlin V.V., Oudiz R.J., Frost A. et al. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 174 (11): 1257–1263. DOI: 10.1164/rccm.200603-3580C.
231. Hoeper M., Leuchte H., Halank M. et al. Combining inhaled iloprost with bosentan in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.* 2006; 28 (4): 691–694. DOI: 10.1183/09031936.06.00057906.
232. Higenbottam T., Butt A.Y., McMahon A. et al. Long-term intravenous prostaglandin (epoprostenol or iloprost) for treatment of severe pulmonary hypertension. *Heart.* 1998; 80 (2): 151–155.
233. Simonneau G., Barst R.J., Galiè N. et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165 (6): 800–804. DOI: 10.1164/ajrccm.165.6.2106079.
234. Hiremath J., Thanikachalam S., Parikh K. et al. Exercise improvement and plasma biomarker changes with intravenous treprostinil therapy for pulmonary arterial hypertension: a placebo-controlled trial. *J. Heart Lung Transplant.* 2010; 29 (2): 137–149. DOI: 10.1016/j.healun.2009.09.005.
235. Tapsos V.F., Gomberg-Maitland M., McLaughlin V.V. et al. Safety and efficacy of IV treprostinil for pulmonary arterial hypertension: a prospective, multicenter, open-label, 12-week trial. *Chest.* 2006; 129 (3): 683–688. DOI: 10.1378/chest.129.3.683.
236. Sitbon O., Manes A., Jaïs X. et al. Rapid switch from intravenous epoprostenol to intravenous treprostinil in patients with pulmonary arterial hypertension. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2007; 49 (1): 1–5. DOI: 10.1097/FJC.0b013e31802b3184.
237. McLaughlin V., Rubin L., Benza R.L. et al. Addition of inhaled treprostinil to oral therapy for pulmonary arterial hypertension: a randomized controlled clinical trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 55 (18): 1915–1922. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.01.027.
238. Tapsos V.F., Torres F., Kermeen F. et al. Oral treprostinil for the treatment of pulmonary arterial hypertension in patients on background endothelin receptor antagonist and/or phosphodiesterase type 5 inhibitor therapy (the FREEDOM-C study): a randomized controlled trial. *Chest.* 2012; 142 (6): 1383–1390. DOI: 10.1378/chest.11-2212.
239. Tapsos V.F., Jing Z.C., Xu K.F. et al. Oral treprostinil for the treatment of pulmonary arterial hypertension in patients on background endothelin receptor antagonist and/or phosphodiesterase type 5 inhibitor therapy (the FREEDOM-C2 study): a randomized controlled trial. *Chest.* 2012; 142 (6): 1383–1390. DOI: 10.1378/chest.11-2212.
240. Jing Z.C., Parikh K., Pulido T. et al. Efficacy and safety of oral treprostinil monotherapy for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a randomized, controlled trial. *Circulation.* 2013; 127 (5): 624–633. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.124388.
241. Simonneau G., Torbicki A., Hoeper M.M. et al. Selexipag, an oral, selective prostacyclin receptor agonist for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.* 2012; 40 (4): 874–880. DOI: 10.1183/09031936.00137511.
242. Chen S.L., Zhang F.F., Xu J. et al. Pulmonary artery denervation to treat pulmonary arterial hypertension: the single-center, prospective, first-in-man PADN-1 study (first-in-man pulmonary artery denervation for treatment of pulmonary artery hypertension). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62 (12): 1092–1100. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.05.075.
243. Galiè N., Manes A. New treatment strategies for pulmonary arterial hypertension: hopes or hypes? *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62 (12): 1101–1102. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.06.032.
244. Galiè N., Palazzini M., Manes A. Pulmonary arterial hypertension: from the kingdom of the near-dead to multiple clinical trial meta-analyses. *Eur. Heart J.* 2010; 31 (17): 2080–2086. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq152.
245. Kemp K., Savale L., O’Callaghan D.S. et al. Usefulness of first-line combination therapy with epoprostenol and bosentan in pulmonary arterial hypertension: an observational study. *J. Heart Lung Transplant.* 2012; 31 (2): 150–158. DOI: 10.1016/j.healun.2011.11.002.
246. Sitbon O., Jaïs X., Savale L. et al. Upfront triple combination therapy in pulmonary arterial hypertension: a pilot study. *Eur. Respir. J.* 2014; 43 (6): 1691–1697. DOI: 10.1183/09031936.00116313.
247. Galiè N., Barbera J.A., Frost A. et al. Initial Use of Ambrisentan plus Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2015; 379: 834–844. DOI: 10.1056/NEJMoa1413687.
248. McLaughlin V.V., Channick R., Chin K.M. et al. Effect of selexipag on morbidity/mortality in pulmonary arterial hypertension: results of the GRIPHON study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015; 65 (Suppl. A): A380.
249. Badesch B.D., Feldman J., Keogh A. et al. ARIES-3: ambrisentan therapy in a diverse population of patients with pulmonary hypertension. *Cardiovasc. Ther.* 2012; 30 (2): 93–99. DOI: 10.1111/j.1755-5922.2011.00279.x.
250. Provencher S., Sitbon O., Humbert M. et al. Long-term outcome with first-line bosentan therapy in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur. Heart J.* 2006; 27 (5): 589–595. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi728.
251. McLaughlin V., Channick R.N., Ghofrani H.A. et al. Bosentan added to sildenafil therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.* 2015; 46 (2): 405–413. DOI: 10.1183/13993003.02044-2014.
252. Dardi F., Manes A., Palazzini M. et al. Combining bosentan and sildenafil in pulmonary arterial hypertension patients failing monotherapy: real-world insights. *Eur. Respir. J.* 2015; 46 (2): 414–421. DOI: 10.1183/09031936.00209914.
253. Sandoval J., Gaspar J., Pulido T. et al. 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.
254. Kurzyna M., Dabrowski M., Bielecki D. et al. Atrial septostomy in treatment of end-stage right heart failure in Patients with pulmonary hypertension. *Chest.* 2007; 131 (4): 977–983. DOI: 10.1378/chest.06-1227.
255. Althoff T.F., Knebel F., Panda A. et al. Long-term follow-up of a fenestrated Amplatzer atrial septal occluder in pulmonary arterial hypertension. *Chest.* 2008; 133 (1): 283–285. DOI: 10.1378/chest.07-1222.
256. Keogh A., Benza R.L., Corris P. et al. Interventional and surgical modalities of treatment in pulmonary arterial

- hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 54 (Suppl.): S67–S77.
257. Sztrymf B., Souza R., Bertoletti I. et al. Prognostic factors of acute heart failure in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.* 2010; 35 (6): 1286–1293. DOI: 10.1183/09031936.00070209.
258. Zamanian R.T., Haddad F., Doyle R.L. et al. Management strategies for patients with pulmonary hypertension in the intensive care unit. *Crit. Care Med.* 2007; 35 (9): 2037–2050.
259. Price L.C., Wort S.J., Finney S.J. et al. Pulmonary vascular and right ventricular dysfunction in adult critical care: current and emerging options for management: a systematic literature review. *Crit. Care.* 2010; 14 (5): R169. DOI: 10.1186/cc9264.
260. Hoepfer M.M., Granton J. Intensive care unit management of patients with severe pulmonary hypertension and right heart failure. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 184 (10): 1114–1124. DOI: 10.1164/rccm.201104-0662CI.
261. Rosenzweig E.B., Brodie D., Abrams D.C. et al. Extracorporeal membrane oxygenation as a novel bridging strategy for acute right heart failure in group 1 pulmonary arterial hypertension. *ASAIO J.* 2014; 60 (1): 129–133. DOI: 10.1097/MAT.0000000000000021.
262. Olsson K.M., Simon A., Strueber M. et al. Extracorporeal membrane oxygenation in nonintubated patients as bridge to lung transplantation. *Am. J. Transplant.* 2010; 10 (9): 2173–2178. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2010.03192.x.
263. Fuehner T., Kuehn C., Hadem J. et al. Extracorporeal membrane oxygenation in awake patients as bridge to lung transplantation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 185 (7): 763–768. DOI: 10.1164/rccm.201109-1599OC.
264. de Perrot M., Granton J.T., McRae K. et al. Impact of extracorporeal life support on outcome in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension awaiting lung transplantation. *J. Heart Lung Transplant.* 2011; 30 (9): 997–1002. DOI: 10.1016/j.healun.2011.03.002.
265. Strueber M., Hoepfer M.M., Fischer S. et al. Bridge to thoracic organ transplantation in patients with pulmonary arterial hypertension using a pumpless lung assist device. *Am. J. Transplant.* 2009; 9 (4): 853–857. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2009.02549.x.
266. Trulock E.P., Edwards L.B., Taylor D.O. et al. 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.
267. Toyoda Y., Thacker J., Santos R. et al. Long-term outcome of lung and heart-lung transplantation for idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Ann. Thorac. Surg.* 2008; 86: 1116–1122.
268. Fadel E., Mercier O., Mussot S. et al. Long-term outcome of double-lung and heart?lung transplantation for pulmonary hypertension: a comparative retrospective study of 219 patients. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2010; 38 (4): 277–284. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2008.05.049.
269. de Perrot M., Granton J.T., McRae K. et al. Outcome of patients with pulmonary arterial hypertension referred for lung transplantation: a 14-year single-center experience. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2012; 143 (4): 910–918. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2011.08.055.
270. Christie J.D., Edwards L.B., Kucheryavaya A.Y. et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th adult lung and heart-lung transplant report—2012. *J. Heart Lung Transplant.* 2012; 31: 1073–1086.
271. Waddell T.K., Bennett L., Kennedy R. et al. Heart-lung or lung transplantation for Eisenmenger syndrome. *J. Heart Lung Transplant.* 2002; 21 (7): 731–737.
272. Choong C.K., Sweet S.C., Guthrie T.J. et al. Repair of congenital heart lesions combined with lung transplantation for the treatment of severe pulmonary hypertension: a 13-year experience. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2005; 129 (3): 661–669. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2004.07.058.
273. Fleming T.R., Powers J.H. Biomarkers and surrogate endpoints in clinical trials. *Statistic. Med.* 2012; 31 (25): 2973–2984.
274. Fleming T.R. Surrogate endpoints and FDA accelerated approval process. *Health Affairs.* 2005; 24 (1): 67–78. DOI: 10.1377/hlthaff.24.1.67.
275. Tongers J., Schwerdtfeger B., Klein G. et al. Incidence and clinical relevance of supraventricular tachyarrhythmias in pulmonary hypertension. *Am. Heart J.* 2007; 153 (1): 127–132.
276. Hoepfer M.M., Galiè N., Murali S. et al. Outcome after cardiopulmonary resuscitation in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165 (3): 341–344. DOI: 10.1164/ajrccm.165.3.200109-0130c.
277. Showkathali R., Tayebjee M.H., Grapsa J. et al. Right atrial flutter isthmus ablation is feasible and results in acute clinical improvement in patients with persistent atrial flutter and severe pulmonary arterial hypertension. *Int. J. Cardiol.* 2011; 139 (3): 279–280. DOI: 10.1378/chest.10-1134.
278. Zylkowska J., Kurzyna M., Pietura R. et al. Recurrent hemoptysis: an emerging life-threatening complication in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Chest.* 2011; 139 (3): 690–693. DOI: 10.1378/chest.10-1134.
279. Zylkowska J., Kurzyna M., Florczyk M. et al. Pulmonary artery dilatation correlates with the risk of unexpected death in chronic arterial or thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest.* 2012; 142 (6): 1406–1416. DOI: 10.1378/chest.11-2794.
280. Russo V., Zompatori M., Galiè N. Extensive right pulmonary artery dissection in a young patient with chronic pulmonary hypertension. *Heart.* 2012; 98 (3): 265–266. DOI: 10.1136/heartjnl-2011-301132.
281. Demerouti E.A., Manginas A.N., Athanassopoulos G.D. et al. Complications leading to sudden cardiac death in pulmonary arterial hypertension. *Respir. Care.* 2013; 58 (7): 1246–1254. DOI: 10.4187/respcare.02252.
282. Lee M.S., Oyama J., Bhatia R. et al. Left main coronary artery compression from pulmonary artery enlargement due to pulmonary hypertension: a contemporary review and argument for percutaneous revascularization. *Cather. Cardiovasc. Interv.* 2010; 76 (4): 543–550. DOI: 10.1002/ccd.22592.

Поступила 02.03.17
Received March 02, 2017