

# Легочная гипертензия. Консенсус экспертов АСС и АНА (2009)

Легочная гипертензия — тяжелое заболевание, место которого в кардиологии зачастую недооценивают. Это достаточно распространенное состояние, хотя истинные заболеваемость и смертность от этой патологии в настоящее время неизвестны. Только в США количество больных легочной гипертензией оценивается примерно в 100 тыс. человек (информация Управления по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами (Food and Drug Administration, FDA) США).

Вне зависимости от ее этиологии легочная гипертензия характеризуется постепенным повышением сосудистого сопротивления и давления крови в легочной артерии, что приводит к развитию тяжелой правожелудочковой недостаточности. Это хроническая прогрессирующая патология, механизмы которой представляют собой ряд порочных кругов, что определяет постепенное ухудшение состояния больного, значительно нарушает качество его жизни, обуславливает преждевременную смерть.

Диагностировать легочную гипертензию, особенно на ранних этапах (когда больше возможностей помочь больному и существенно улучшить его прогноз), очень сложно; не менее сложно лечить это заболевание, прежде всего в отечественных условиях. Но и для развитых стран мира легочная гипертензия представляет собой непростую клиническую задачу. Возможности практической медицины в диагностике и лечении легочной гипертензии довольно ограничены. Однако последние годы ознаменовались существенным пополнением доказательной базы по этой проблеме в связи с серией фундаментальных и клинических работ, посвященных легочной гипертензии; появились новые высокотехнологичные методы обследования, а также инновационные лекарственные средства, подтвердившие свою эффективность в рандомизированных контролируемых исследованиях; кроме того, была немного приоткрыта завеса над загадкой сложного патогенеза этого заболевания, подробнее изучен ряд генетических механизмов и экзогенных факторов, способствующих его развитию.

В связи с этим наше внимание привлекло освещение этой проблемы в международных клинических рекомендациях. Практические руководства и научные соглашения, посвященные ведению больных с легочной гипертензией, разрабатываются и европейскими, и американскими специалистами. В настоящее время широко обсуждается консенсус экспертов Американского общества кардиологов (American College of Cardiology, АСС) и Американской ассоциации сердца (American Heart Association, АНА) [1]. Этот документ был опубликован в апреле 2009 г. в журналах *Circulation* и *Journal of the American College of Cardiology*. Кроме того, в 2007 г.

вышло обновление [3] к рекомендациям Американского общества торакальных врачей (American College of Chest Physicians, АССР) по легочной гипертензии, опубликованным в 2004 г. [2]. Обновление рекомендаций Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) по легочной гипертензии, которые также были опубликованы в 2004 г. [4], было представлено в сентябре 2009 г. [19].

Рассмотрим основные положения консенсуса АСС/АНА (2009) [1]. Авторы консенсуса признают, что его разработка была сложной задачей, учитывая относительно небольшое количество специалистов, вовлеченных в клиническую работу и научные исследования в области легочной гипертензии. Большинство представленных рекомендаций отличаются низкой доказательностью, что еще раз подчеркивает скудность доказательной базы по проблеме легочной гипертензии, в связи с чем экспертам нередко приходится формулировать те или иные рекомендации только на основании консенсусного мнения. Этим и была обусловлена форма подачи клинических рекомендаций АСС/АНА — в виде консенсуса, а не практического руководства или клинических стандартов. В создании этих рекомендаций также принимали участие эксперты АССР, Американского общества ревматологов (American College of Rheumatology), Американского торакального общества (American Thoracic Society), Ассоциации по проблемам легочной гипертензии (Pulmonary Hypertension Association).

В консенсусе последовательно рассматриваются основные вопросы этиологии и патогенеза легочной гипертензии, эпидемиология этого заболевания, принципы классификации, прогноз для пациентов, доказательно-обоснованный алгоритм ведения больных. Отдельно представлены принципы оценки и лечения особых категорий пациентов — с легочной гипертензией на фоне врожденных пороков сердца, системных заболеваний соединительной ткани, ВИЧ, портальной гипертензией, гемоглобинопатиями и некоторыми другими проблемами, а также проблема легочной гипертензии в педиатрической практике. Оговариваются ограничения, свойственные клиническим исследованиям, которые посвящены изучению легочной гипертензии.

## Этиология и патогенез

Легочная гипертензия — это синдром, развивающийся вследствие затрудненного кровотока в легочных артериях, что прогрессирующе увеличивает сосудистую резистентность в легких и обуславливает правожелудочковую сердечную недостаточность.

Как правило, очень сложно обнаружить единственную причину развития легочной гипертензии. Эта патология

чаще развивается на фоне различных нарушений, каждое из которых вносит свой вклад в проблему нарушенной гемодинамики в легких и правой половине сердца. В итоге к формированию легочной гипертензии имеют отношение множественные механизмы, реализующиеся на самых разных уровнях — от генетического и молекулярного до системного. В этом отношении легочную гипертензию можно сравнить с онкологическими заболеваниями или атеросклерозом, подчеркивают авторы консенсуса [1], учитывая всю совокупность возможных причин, способствующих факторов и патогенетических механизмов.

Одной из известных первичных причин легочной гипертензии является мутация гена *BMPR2* (bone morphogenetic protein receptor 2), для которой характерно ауто-сомно-доминантное наследование с неполной пенетрантностью гена. Этот вариант легочной гипертензии называется «семейная легочная гипертензия» и встречается менее чем в 10% всех случаев патологии. Однако установлено, что существуют также ауто-сомно-рецессивные формы наследования легочной гипертензии, и выделено множество других, негенетических причин легочной гипертензии; к тому же значительная доля случаев этой патологии не может быть связана с какой-либо очевидной причиной и обозначается как «идиопатическая легочная гипертензия».

К легочной гипертензии приводит поражение преимущественно легочных артерий малого калибра — сосудов, которые в наибольшей степени причастны к регулированию тока крови через легкие и, соответственно, определяющие уровень давления в легочных сосудах в целом. Вне зависимости от этиологии у большинства пациентов причиной увеличения давления в малом круге кровообращения является ремоделирование сосудистой стенки (избыточная пролиферация клеток, гиперплазия интимы, гипертрофия мышечного слоя стенки, нарушения механизмов апоптоза, воспалительные и фибротические изменения, тромбоз *in situ*), в то время как избыточная вазоконстрикция становится основой для формирования легочной гипертензии не более чем в 20% случаев.

Обычно повышение сосудистого сопротивления в малом круге кровообращения рано или поздно отражается на функции правых отделов сердца. Постепенно увеличение нагрузки на правый желудочек приводит к его гипертрофии и дилатации, истончению и ремоделированию его стенок, а впоследствии — к усугубляющейся правожелудочковой сердечной недостаточности (СН).

Важным звеном патогенеза легочной гипертензии является эндотелиальная дисфункция, обуславливающая нарушение синтеза простагландинов и простациклинов, а также избыток тромбоксанов и эндотелина. Это дополнительно способствует вазоконстрикции, ухудшению кровотока в легочных сосудах и увеличению легочного сосудистого сопротивления. В связи с этим применение простаноидов, а также антагонистов эндотелиновых рецепторов рассматривается как неотъемлемая часть базисной терапии легочной гипертензии, о чем будет подробнее сказано ниже. Не меньшее значение имеет и перегрузка мышечных

клеток легочных артерий кальцием; учитывая это, блокаторы кальциевых каналов считаются препаратами первого ряда для пациентов с легочной гипертензией.

### Определение и классификация

Согласно консенсусу экспертов диагноз легочной гипертензии правомерен, если среднее давление в легочной артерии превышает 25 мм рт. ст. в покое при давлении заклинивания в легочных капиллярах  $\leq 15$  мм рт. ст., измеренных с помощью катетеризации легочной артерии, и легочном сосудистом сопротивлении  $> 3$  мм рт. ст./л/мин (или единиц Вуда).

Авторы консенсуса [1] рекомендуют ориентироваться на классификацию легочной гипертензии, предложенную экспертами Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в 1998 г. и пересмотренную в 2004 г. [5]. Согласно этой классификации выделяют пять групп вариантов легочной гипертензии:

#### I группа — легочная артериальная гипертензия.

1. Идиопатическая легочная гипертензия.
2. Семейная легочная гипертензия.
3. Легочная гипертензия, ассоциированная с:
  - системными заболеваниями соединительной ткани;
  - врожденными пороками сердца, обуславливающими шунтирование крови из большого круга кровообращения в малый;
  - лекарственными или токсическими воздействиями;
  - ВИЧ;
  - портальной гипертензией;
  - другими причинами (патологией щитовидной железы, болезнями накопления гликогена, болезнью Гоше, наследственной геморрагической телеангиэктазией, гемоглобинопатиями, хроническими миелолиферативными заболеваниями, спленектомией).
4. Артериальная легочная гипертензия со значительным вовлечением вен или капилляров:
  - легочная веноокклюзивная болезнь;
  - легочный капиллярный гемангиоматоз.
5. Персистирующая легочная гипертензия новорожденных.

#### II группа — легочная гипертензия с патологией левых отделов сердца, или легочная венозная гипертензия.

1. Легочная гипертензия с поражением левого предсердия или желудочка.
2. Легочная гипертензия с поражением клапанов левых отделов сердца.

#### III группа — легочная гипертензия, ассоциированная с патологией легких и/или гипоксемией.

1. С хроническим обструктивным заболеванием легких;
2. С интерстициальными заболеваниями легких.
3. С обструктивным апноэ во сне.
4. С альвеолярной гиповентиляцией.
5. С хроническими патологическими состояниями в условиях высокогорных восхождений (высокогорная легочная гипертензия);
6. С пороками развития легких.

**IV группа** – легочная гипертензия вследствие хронических тромботических и/или эмболических заболеваний.

1. Тромбоэмболическая обструкция проксимальных легочных артерий.
2. Тромбоэмболическая обструкция дистальных легочных артерий.
3. Нетромботический легочный эмболизм (метастазами опухоли, паразитами, инородными телами).

**V группа** – легочная гипертензия, обусловленная другими причинами (саркоидоз, гистиоцитоз X, лимфангиоматоз, компрессия легочных сосудов при аденопатии, опухоли, фиброзирующем медиастините).

Таким образом, варианты «классической» легочной гипертензии, подразумевающие первичное вовлечение легочного артериального русла и правых отделов сердца, объединены в I группу под названием «легочная артериальная гипертензия» (авторы консенсуса обращают внимание врачей на то, что этот термин не является синонимом термина «легочная гипертензия» вообще, а рассматривается как одна из разновидностей легочной гипертензии). Однако следует помнить, что у многих пациентов с признаками легочной гипертензии на первый план могут выступать симптомы поражения левых отделов сердца (II группа), самих легких или системного газообмена в целом (III группа), тромбозов/эмболий легочных сосудов (IV группа), некоторых других специфических заболеваний (V группа). И в рутинной клинической практике кардиолога, пульмонолога, семейного врача такие варианты легочной гипертензии встречаются относительно часто.

В консенсусе [1] также указывается, что, несмотря на сформулированные критерии диагностики легочной гипертензии (среднее давление в легочной артерии  $>25$  мм рт. ст. в покое, давление заклинивания в легочных капиллярах  $\leq 15$  мм рт. ст., легочное сосудистое сопротивление  $>3$  ед. Вуда), в рандомизированные клинические исследования рекомендовано по умолчанию (если нет специальных показаний для другой тактики) включать пациентов на «продвинутой» стадии развития легочной гипертензии, со следующими гемодинамическими характеристиками: среднее давление в легочной артерии  $60 \pm 18$  мм рт. ст. в покое, давление заклинивания в легочных капиллярах  $8 \pm 4$  мм рт. ст., сердечный индекс  $2,3 \pm 0,9$  л/мин/м<sup>2</sup>. Именно такие пациенты с идиопатической легочной гипертензией включались в регистр Национального института здоровья США (National Institutes of Health, NIH) в 1980-х гг.; соблюдение этих критериев позволит изучать легочную гипертензию в достаточно выраженном виде.

### Эпидемиология

Эксперты обращают внимание, что до недавнего времени легочная гипертензия считалась редким заболеванием. Однако уже по недавним данным национального французского регистра (M. Humbert et al., 2006) ее распространенность оценивалась как 15 на 1 млн человек.

При этом чаще всего встречается идиопатическая (первичная) легочная гипертензия (примерно 6 на 1 млн человек),

которая более распространена среди женщин (1,7:1,0 по сравнению с мужчинами). Как правило, идиопатическая легочная гипертензия диагностируется в среднем возрасте (30-40 лет).

Легочная гипертензия с подтвержденным наследованием встречается в 6-10% случаев, при этом у большинства (50-90%) таких пациентов причиной заболевания становится мутация гена BMPR2. Но и возраст пациента на момент диагностирования легочной гипертензии, и скорость ее прогрессирования могут быть различными, учитывая неполную пенетрантность мутации.

Кроме того, легочная гипертензия является относительно хорошо изученным осложнением ряда сердечно-сосудистых, легочных и системных заболеваний. Однако, хотя гистопатологические изменения, характерные для легочной гипертензии, выявляются на аутопсии у довольно большого количества таких больных (например, при системных заболеваниях – до 80% всех пациентов; при серповидноклеточной анемии – у 10-30% больных; на фоне портальной гипертензии – в 6 раз чаще, чем в общей популяции; при ВИЧ – в 6-12 раз чаще, чем в общей популяции), клинически явная легочная гипертензия часто либо не успевает развиваться, либо маскируется симптоматикой основного заболевания и не диагностируется.

Из лекарственных средств и токсинов, способствующих развитию легочной гипертензии, следует отметить анорексигенные вещества. Так, в конце 60-х гг. в Европе было отмечено значительное увеличение числа случаев легочной гипертензии, что удалось связать с широким назначением популярного в те годы средства, подавляющего аппетит, – аминорекса фумарата. К возникновению легочной гипертензии могут также иметь отношение фенфлурамин, дексфенфлурамин, рапсовое масло, L-триптофан, метамфетамин, кокаин.

### Диагностика и скрининг

Диагностика легочной гипертензии традиционно представляет собой главным образом последовательное исключение других (более распространенных) возможных причин соответствующей клинической симптоматики. Типичные симптомы, по которым можно заподозрить легочную гипертензию, неспецифичны и чаще встречаются при многих других легочных, сердечно-сосудистых и других заболеваниях (слабость, одышка, боли в грудной клетке, синкопе, отеки нижних конечностей и т.д.).

Рекомендации по диагностике составлены таким образом, чтобы исключить в первую очередь наиболее вероятные заболевания наиболее доступными средствами. Кроме того, многие методы обследования имеют дополняющее значение, помогая оценить риск и прогноз для пациента. Так, осмотр, аускультация, рентгенография органов грудной клетки, электрокардиография (ЭКГ) позволяют обнаружить увеличение размеров сердца (особенно правых отделов), иногда заметны изменения сосудистого рисунка легких (расширенные и акцентированные крупные легочные сосуды, гиповаскуляризация в периферических отделах легких), типичны признаки гипертрофии и перегрузки правого желудочка, дилатации правого

предсердия, отклонение электрической оси сердца вправо, инверсия зубца *T* в правых грудных отведениях. Но следует помнить, что во многих случаях все эти изменения имеются не в изолированном виде, а накладываются на другие, связанные с первичным заболеванием, ставшим причиной легочной гипертензии, а также на различные сопутствующие проблемы, особенно кардиоваскулярного характера.

Поэтому для постановки диагноза «легочная гипертензия» ключевыми являются только те методы обследования, которые позволяют определить давление в легочной артерии. Ориентировочно это можно сделать с помощью такого неинвазивного метода, как доплер-эхокардиография (ЭхоКГ), но наиболее точным методом («золотым стандартом» диагностики легочной гипертензии) является инвазивное измерение давления в легочных сосудах с помощью их катетеризации.

Эксперты АСС/АНА считают целесообразным подвергать определенные категории пациентов с повышенным риском развития легочной гипертензии регулярному скринингу для раннего выявления этого заболевания. К таким больным относятся лица с известной мутацией гена *BMPR2* (пенетрантность этой мутации неполная, поэтому не все носители мутантного гена заболевают, хотя мутация *BMPR2* в любом случае указывает на худшие показатели гемодинамического профиля и более неблагоприятный прогноз), а также с наличием системной склеродермии или портальной гипертензии (при наличии показаний к трансплантации печени). Для скрининга на легочную гипертензию достаточно после простого комплексного обследования (анамнез, физикальный осмотр, рентгенография грудной клетки, ЭКГ) оценить давление в легочной артерии с помощью ЭхоКГ. Это эффективный неинвазивный скрининговый метод выявления легочной гипертензии, хотя точность оценки реального давления в легочных сосудах при его использовании невелика по сравнению с инвазивным измерением давления при катетеризации легочной артерии.

Для уточнения диагноза, мониторинга динамики заболевания и оценки эффективности терапии регулярно проводятся функциональные тесты (тест 6-минутной ходьбы, тредмил-тест, кардиопульмональный нагрузочный тест).

Очень важно обнаружить возможные первичные причины легочной гипертензии — пороки сердца, системные заболевания соединительной ткани, тромбоэмболические нарушения, портальную гипертензию, ВИЧ и т.д. Авторы консенсуса делают особый акцент на своевременном выявлении легочной гипертензии тромбоэмболического происхождения. У 3-4% всех пациентов с острой тромбоэмболией легочных артерий окклюзия сосудов не устраняется даже при адекватной антитромботической терапии, и практически всегда в этих случаях впоследствии развивается легочная гипертензия. Кроме того, примерно у половины лиц с легочной гипертензией тромбоэмболического происхождения в анамнезе не было явных признаков острой тромбоэмболии. Методом выбора для выявления посттромбоэмболической легочной гипертензии является радионуклидное вентиляционно-перфузионное сканирование легких —

его нормальные результаты (или незначительные изменения) позволяют исключить эту разновидность легочной гипертензии, а результаты сканирования, с высокой вероятностью указывающие на тромбоэмболическое происхождение заболевания, подтверждаются с помощью инвазивного метода исследования — легочной ангиографии. Менее чувствительной, чем вентиляционно-перфузионное сканирование, но также полезной в определенных ситуациях для ориентировочного обнаружения тромбоэмболической патологии легочных сосудов считается компьютерная томография. Следует помнить, что ЭхоКГ может обнаружить только достаточно крупные тромбы в проксимальных легочных сосудах, в то время как причиной легочной гипертензии обычно становится тромбоз более мелких ветвей, именно поэтому для диагностики легочной гипертензии тромбоэмболического происхождения целесообразно проведение не ЭхоКГ, а вентиляционно-перфузионного сканирования, компьютерной томографии, ангиографии.

У пациентов с идиопатической легочной гипертензией следует выполнять также острый вазореактивный тест, используя вазодилататоры короткого действия (эпопростенол внутривенно, аденозин внутривенно, оксид азота ингаляционно). Это необходимо для определения наличия показаний к назначению блокаторов кальциевых каналов. Пациенты с идиопатической легочной гипертензией, которые демонстрируют хороший ответ на действие вазодилаторов (снижение среднего давления в легочной артерии на 10-40 мм рт. ст. с одновременным повышением или, по крайней мере, отсутствием снижения сердечного выброса), могут рассматриваться как кандидаты для длительной терапии пероральными блокаторами кальциевых каналов. Кроме того, хороший ответ на этот тест указывает на более благоприятный прогноз, что также учитывается в комплексной стратегии ведения пациента. Однако острый вазореактивный тест может выполняться только при условии отсутствия недостаточности правых отделов сердца или гемодинамической нестабильности; его проведение может быть опасным также в случае значительно повышенного давления наполнения левых камер сердца. Важно также подчеркнуть, что острый вазореактивный тест рекомендуется выполнять только в центрах, где имеется достаточный опыт проведения этого метода исследования и интерпретации его результатов.

**Для постановки диагноза «легочная гипертензия» ключевыми являются только те методы обследования, которые позволяют определить давление в легочной артерии. Ориентировочно это можно сделать с помощью такого неинвазивного метода, как доплер-эхокардиография (ЭхоКГ), но наиболее точным методом («золотым стандартом» диагностики легочной гипертензии) является инвазивное измерение давления в легочных сосудах с помощью их катетеризации.**



## Прогноз

Прогноз при легочной гипертензии неблагоприятный. В среднем около 15% пациентов, получающих современную терапию, все же погибают в течение года. Однако выживаемость больных в значительной степени зависит от этиологии легочной гипертензии: при легочной гипертензии, ассоциированной с системной склеродермией или с тромботическими/эмболическими заболеваниями, прогноз хуже, чем при идиопатической легочной гипертензии; при легочной гипертензии, развившейся на фоне ВИЧ, — примерно такой же, как при идиопатической легочной гипертензии (при условии адекватной терапии); при легочной гипертензии, связанной с врожденными пороками сердца, прогноз обычно лучше, чем при идиопатической легочной гипертензии (это может быть связано с более молодым возрастом больных, с лучшими функциональными резервами правых отделов сердца и другими факторами).

Наиболее значимыми предикторами неблагоприятного исхода являются III-IV функциональный класс (ФК) по NYHA, низкая переносимость физической нагрузки (плохие результаты теста 6-минутной ходьбы, тредмил-теста или кардиопульмонального нагрузочного теста), плохие гемодинамические показатели (высокое среднее давление в легочной артерии, высокое давление в правом предсердии, низкий сердечный индекс), выраженная дисфункция правого желудочка, наличие подтвержденной правожелудочковой недостаточности, значительно повышенный уровень мозгового натрийуретического пептида (brain natriuretic peptide, BNP) и N-концевого фрагмента его предшественника (N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP), быстрое прогрессирование симптоматики, а также системная склеродермия и тромбозы/эмболии как основная причина легочной гипертензии. Однако прогноз заметно лучше при хорошем ответе на острый вазореактивный тест (и, соответственно, при последующей адекватной терапии блокаторами кальциевых каналов) — до 95% пятилетней выживаемости.

## Лечение легочной гипертензии

Лечение больного с легочной гипертензией в значительной степени зависит от основной причины увеличения легочного сосудистого сопротивления и давления в сосудах малого круга кровообращения. Однако имеются и специфические рекомендации, направленные непосредственно на терапию этой патологии, прежде всего на снижение резистентности легочных сосудов и уменьшение нагрузки на правые отделы сердца.

Основные цели при ведении пациентов с легочной гипертензией — уменьшение симптоматики, улучшение качества жизни и повышение выживаемости. Ключевые принципы терапии легочной гипертензии были сформулированы экспертами международных кардиологических и пульмонологических сообществ в 2003 г. в рамках Третьего всемирного симпозиума по легочной гипертензии (Third World Symposium on Pulmonary Hypertension), проходившего в г. Венеция (Италия) [6], и утверждены в качестве базисных практических рекомендаций как в Европе, так и в США [1-4]. Но следует учитывать, что эти принципы были разработаны преимущественно на основе доказательных данных,

касающихся пациентов с идиопатической легочной гипертензией, легочной гипертензией, ассоциированной с системными заболеваниями соединительной ткани, и также легочной гипертензией, обусловленной анорексигенными препаратами; меньшее количество исследований включали также больных с легочной гипертензией на фоне врожденных пороков сердца и ВИЧ. Для других вариантов легочной гипертензии могут быть более целесообразны некоторые другие подходы, которые еще предстоит изучить на соответствующих категориях больных, но пока, за неимением достаточной доказательной базы, на этих пациентов экстраполируются уже изученные алгоритмы лечения.

### Блокаторы кальциевых каналов

Препаратами первого ряда в лечении легочной гипертензии считаются блокаторы кальциевых каналов. Это простой и дешевый подход к длительной терапии этого заболевания. По данным S. Rich et al. (1992), при хорошем ответе на такую терапию блокаторы кальциевых каналов обеспечивают 95% пятилетней выживаемости.

Однако блокаторы кальциевых каналов могут использоваться только у тех больных, у которых был выявлен положительный ответ на острый вазореактивный тест. Не следует применять препараты этого ряда эмпирически в отсутствие данных о вазореактивности. К сожалению, положительный ответ на острый вазореактивный тест отмечается обычно только у 10-15% больных с легочной гипертензией, и при этом лишь примерно у половины из них блокаторы кальциевых каналов оказывают клинически значимый гемодинамический эффект.

Наиболее целесообразны для лечения легочной гипертензии длительно действующие препараты этого ряда — ретардные формы нифедипина, дилтиазема, амлодипина. Напротив, назначение верапамила не показано, учитывая его потенциальный отрицательный инотропный эффект.

### Простаноиды

Пациенты с легочной гипертензией, которым не показано лечение блокаторами кальциевых каналов или у которых применение этих препаратов не было успешным, могут получить преимущества от других методов фармакотерапии. Однако в настоящее время доказательные данные по этому вопросу ограничены, особенно в отношении больных с небольшими и умеренными гемодинамическими изменениями. При более тяжелой СН (III-IV ФК) рекомендации более определенные: в данной ситуации (при невозможности или неэффективности использования блокаторов кальциевых каналов) в качестве долгосрочной базисной терапии легочной гипертензии должны рассматриваться прежде всего препараты простаноидов, поскольку одними из важнейших звеньев патогенеза легочной гипертензии являются эндотелиальная дисфункция и уменьшение количества синтазы простаглицлина. Учитывая не очень оптимистичные перспективы применения блокаторов кальциевых каналов (из-за малого количества пациентов, положительно отвечающих на такую терапию), назначение простаноидов в последнее десятилетие остается

важнейшей составляющей специфической терапии легочной гипертензии.

Простаноиды — мощные вазодилататоры с целым спектром дополнительных эффектов (антиагрегационным, антипролиферативным, цитопротективным). Благодаря этому простаноиды не только успешно снижают давление в легочной артерии, но и предотвращают (замедляют) ремоделирование легочных сосудов, препятствуют тромбообразованию в них. В настоящее время на рынке доступны три простаноида, которые могут использоваться при легочной гипертензии: эпопростенол, трепростинил, илопрост.

Доказано, что длительное использование внутривенных инъекций **эпопростенола** улучшает гемодинамику, функциональные возможности и выживаемость у пациентов с идиопатической легочной гипертензией и является предпочтительной терапией у многих тяжелых больных (прежде всего, при СН IV ФК), хотя постоянное введение этого препарата остается неудобным в рутинной практике, а само лечение эпопростенолом довольно дорогостоящее. На сегодняшний день это единственный простаноид, подтвердивший благоприятное влияние на выживаемость больных с легочной гипертензией, отмечают эксперты АСС/АНА [1]. Такие выводы были сделаны на основании данных, полученных в одном рандомизированном и двух одноцентровых обсервационных исследованиях (R.J. Barst et al., 1996; V.V. McLaughlin et al., 2002; O. Sitbon et al., 2002), хотя в многоцентровом открытом рандомизированном исследовании D.V. Badesch et al. (2000), где изучались пациенты с легочной гипертензией, ассоциированной с системной склеродермией, эпопростенол не привел к улучшению выживаемости больных. Учитывая необходимость постоянных медленных инфузий, постановки внутривенного катетера и ухода за ним, а также высокую степень индивидуализации дозировок в зависимости от массы тела пациента и переносимости препарата, практику введения эпопростенола рекомендовано ограничить теми центрами, в которых есть достаточный опыт использования этого препарата и системного наблюдения за получающими его пациентами.

Из других простаноидов используются трепростинил и илопрост. Эти препараты еще не подтвердили благоприятного влияния на выживаемость больных с легочной гипертензией, как эпопростенол, однако у них есть важные преимущества — возможность более удобного применения (подкожных инъекций для трепростинила и неинвазивного ингаляционного приема для илопроста), хотя оба препарата могут вводиться также внутривенно инфузионно. Авторы консенсуса АСС/АНА [1] подчеркивают, что инфекционные осложнения со стороны катетера (особенно в случае бактериемии, обусловленной грамотрицательными возбудителями) или прерывания терапии простаноидами могут быть жизнеугрожающими. Кроме того, необходимость постоянных внутривенных инфузий ведет к значительному удорожанию лечения, при том, что простаноиды сами по себе являются дорогостоящими препаратами. Поэтому актуальным в настоящее время является поиск простаноидов, которые могли бы длительно применяться в неинвазивных формах или, по крайней мере,

**Ключевые принципы терапии легочной гипертензии были сформулированы экспертами международных кардиологических и пульмонологических сообществ в 2003 г. в рамках Третьего всемирного симпозиума по легочной гипертензии (Third World Symposium on Pulmonary Hypertension), и утверждены в качестве базисных практических рекомендаций как в Европе, так и в США. Но следует учитывать, что эти принципы были разработаны преимущественно на основе доказательных данных, касающихся пациентов с идиопатической легочной гипертензией, легочной гипертензией, ассоциированной с системными заболеваниями соединительной ткани, и также легочной гипертензией, обусловленной анорексигенными препаратами.**

не требовать постоянных внутривенных инфузий. В этом отношении новые простаноиды — трепростинил и илопрост — привлекают большое внимание, поскольку они могут использоваться не только в виде внутривенных инфузий.

**Трепростинил** впервые продемонстрировал положительный эффект на функциональные возможности у пациентов с легочной гипертензией (идиопатической, ассоциированной с врожденными пороками сердца и с системными заболеваниями соединительной ткани) в многоцентровом двойном-слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании G. Simonneau et al. (2002) и в 2002 г. был одобрен в виде подкожных инъекций FDA США для лечения легочной артериальной гипертензии с СН II-IV ФК, а в 2004 г. — и в виде внутривенных инфузий (при СН II-III ФК, а также в случае непереносимости подкожных инъекций). В настоящее время также изучаются перспективы применения трепростинила в пероральной и ингаляционной формах.

Наконец, **илопрост** является первым простаноидом, рекомендованным для лечения легочной гипертензии в виде аэрозоля для ингаляционного применения. Этот препарат впервые подтвердил благоприятное влияние на функциональные возможности пациентов в многоцентровом двойном-слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании H. Olschewski et al. (2002), где илопрост применялся ингаляционно у больных с легочной гипертензией различной этиологии (идиопатической, ассоциированной с системными заболеваниями соединительной ткани, с приемом анорексигенных веществ, с неоперабельной хронической тромбоэмболией легочных артерий). В исследовании было показано значительное и достоверное улучшение функциональных показателей на фоне приема илопроста по сравнению с плацебо. Частота регистрации комбинированной конечной точки (снижение ФК на 1 уровень и улучшение теста 6-минутной ходьбы как минимум на 10% при отсутствии признаков клинического ухудшения) составила 16,8% в группе илопроста и 4,9% в группе

плацебо ( $p=0,007$ ), а влияние препарата на результаты теста 6-минутной ходьбы выразились в их увеличении в среднем на 36 м ( $p=0,007$ ). Эти преимущества илопроста были обусловлены как улучшением функциональных показателей на фоне его приема, так и их прогрессирующим ухудшением в группе плацебо.

Недавно были опубликованы также результаты многоцентрового плацебо-контролируемого рандомизированного исследования V.V. McLaughlin et al. (2006), в котором обнаружены преимущества добавления ингаляций илопроста к терапии бозентаном у пациентов с СН III ФК; такая комбинированная терапия оказалась эффективной и хорошо переносилась больными.

Однако влияние илопроста на долгосрочный прогноз остается еще недостаточно изученным, а доказательные данные – противоречивыми, хотя в некоторых исследованиях уже были получены первые многообещающие результаты.

В частности, M.M. Hoerger et al. (2000) показали улучшение переносимости физической нагрузки и гемодинамики на фоне терапии илопростом на протяжении 1 года. Наконец, что наиболее интересно, C.F. Opitz et al. (2005) продемонстрировали благоприятное влияние илопроста на выживаемость больных с идиопатической легочной гипертензией: согласно полученным данным выживаемость пациентов без клинически значимых событий (т.е. без необходимости в трансплантации, начале постоянной внутривенной терапии или добавления в схему лечения пероральных препаратов) на терапии илопростом составила 53%, 29% и 20% в течение 1, 2 и 3 лет лечения соответственно, а выживаемость в целом (вне зависимости от наличия значимых событий) – 79%, 70% и 59% в течение 1, 2 и 3 лет лечения соответственно, что превышало цифры прогнозируемой экспертами NIH выживаемости в эти сроки (68%, 55% и 46% соответственно, согласно расчетам).

В 2004 г. илопрост был одобрен FDA США для лечения тяжелой легочной артериальной гипертензии (при СН III-IV ФК).

#### **Антагонисты эндотелиновых рецепторов**

Еще одной стратегией лечения легочной гипертензии является назначение антагонистов эндотелиновых рецепторов. Это пероральные препараты, которые улучшают функциональные возможности пациентов, хотя при их использовании необходимо контролировать состояние функции печени (ежемесячно проверять уровни печеночных ферментов) и гематокрит (каждые 3 мес). У женщин детородного возраста, принимающих препараты этого ряда, рекомендовано также ежемесячно выполнять тест на беременность, так как антагонисты эндотелиновых рецепторов оказывают тератогенный эффект.

В настоящее время наиболее изученным препаратом этой группы является бозентан, который подтвердил положительный эффект на скорость прогрессирования заболевания, а также на гемодинамику и функциональные возможности пациентов с легочной артериальной гипертензией (идиопатической, ассоциированной с системными заболеваниями соединительной ткани) в нескольких многоцентровых плацебо-контролируемых рандомизированных

исследованиях (R.N. Channick et al., 2001; L.J. Rubin et al., 2002; BREATHE-5, 2006). Имеются некоторые доказательные данные об эффективности бозентана и при легочной гипертензии, обусловленной ВИЧ или неоперабельной хронической тромбоэмболией легочных артерий. Недавно опубликованные исследования (пока только ретроспективные или проспективные открытые, без сравнения с плацебо) демонстрировали достаточно высокую выживаемость больных, получавших бозентан (V.V. McLaughlin et al., 2005; S. Provencher et al., 2006). Однако почти у половины больных на такой терапии требовалось также применение простаноидов.

Изучаются и другие представители класса антагонистов эндотелиновых рецепторов, такие как ситаксентан и амбрисентан. Ситаксентан хорошо зарекомендовал себя в нескольких двойных-слепых плацебо-контролируемых рандомизированных исследованиях (STRIDE-1, STRIDE-2) и одобрен для клинического применения в Европейском Союзе, Канаде и Австралии; в настоящее время ожидается также решение FDA США в отношении этого препарата. Амбрисентан в данный момент продолжает изучаться в клинических исследованиях III фазы. Два ключевых исследования III фазы (рандомизированные двойные-слепые плацебо-контролируемые исследования ARIES-1 и ARIES-2) закончились успешно, показав достаточно высокую эффективность амбрисентана и его приемлемую безопасность. В связи с этим FDA США уже в июне 2007 г. одобрила его применение для терапии легочной артериальной гипертензии с СН II-III ФК.

#### **Ингибиторы фосфодиэстеразы-5**

Если лечение перечисленными препаратами противопоказано или не было успешным, следует рассмотреть возможность назначения ингибиторов фосфодиэстеразы-5. Препараты этого ряда также улучшают гемодинамику и функциональные возможности пациентов с легочной гипертензией.

В настоящее время в ведении пациентов с легочной гипертензией в качестве наиболее перспективных могут рассматриваться силденафил и тадалафил, отмечено в консенсусе [1]. В 2005 г. были опубликованы результаты крупного двойного-слепого плацебо-контролируемого рандомизированного исследования N. Galie et al. (SUPER-1), в котором силденафил продемонстрировал высокую эффективность и безопасность в лечении легочной артериальной гипертензии (идиопатической, ассоциированной с системными заболеваниями соединительной ткани, а также ассоциированной с оперированными врожденными пороками сердца) – препарат заметно улучшил функциональные показатели и уменьшил уровень давления в легочной артерии по сравнению с плацебо. Исследования с силденафилом продолжаются очень активно, становятся все более масштабными и собирают все больше новых данных о перспективах монотерапии этим препаратом и его использования в комбинации с другими средствами для лечения легочной гипертензии. На данный момент FDA США одобрило применение силденафила в дозе 20 мг 3 раза в день перорально у больных с легочной артериальной гипертензией.



Тадалафил продолжает изучаться в клинических исследованиях и пока не одобрен FDA США для применения при легочной гипертензии.

**Общие принципы базисной медикаментозной терапии**

Ключевой принцип рекомендуемой стратегии лечения следующий: чем тяжелее пациент и чем более у него выражена СН, тем рациональнее использовать парентеральную терапию, прежде всего эпопростенол, трепростинил, илопрост. В более легких случаях (при СН II ФК, ранних признаках СН III ФК) могут успешно применяться антагонисты эндотелиновых рецепторов или ингибиторы фосфодиэстеразы-5.

Вероятно, имеет смысл использовать комбинацию разных препаратов, учитывая различные точки приложения и возможность воздействовать на разные звенья патогенеза легочной гипертензии, однако этот вопрос пока еще только изучается. Некоторые пилотные исследования уже подтверждают целесообразность такой тактики, и изучение эффективности и безопасности различных комбинаций лекарственных препаратов при легочной гипертензии проводится очень активно. Одной из наиболее сложных проблем при этом представляется суммирование побочных эффектов препаратов, которые, как правило, достаточно агрессивны для организма и в комбинации часто обуславливают неблагоприятный профиль безопасности. Пока что небольшие плацебо-контролируемые исследования демонстрировали перспективность комбинирования илопроста и бозентана, а также силденафила и эпопростенола, хотя попытка комбинирования эпопростенола и бозентана оказалась неудачной.

**Вспомогательная терапия и профилактика осложнений**

Всем пациентам с идиопатической легочной гипертензией показана длительная антикоагулянтная терапия варфарином. Такие выводы были сделаны на основании данных, полученных в трех неконтролируемых исследованиях: одном проспективном и двух ретроспективных (V. Fuster et al., 1984; S. Rich et al., 1992; H. Frank et al., 1997). Также может рассматриваться возможность применения антикоагулянтов у пациентов с легочной гипертензией, развившейся на фоне основного заболевания (например, системной склеродермии или врожденного порока сердца). Консенсус экспертов АСС/АНА рекомендует при применении варфарина у лиц с легочной гипертензией удерживать международное нормализованное отношение в рамках 1,5-2,5 [1].

Из симптоматического лечения одними из наиболее актуальных препаратов при легочной гипертензии являются диуретики, которые назначаются при наличии признаков перегрузки правого желудочка. При необходимости показана оксигенотерапия (для поддержания уровня кислородной сатурации артериальной крови >90%). Выраженная СН требует назначения инотропных средств и других необходимых препаратов.

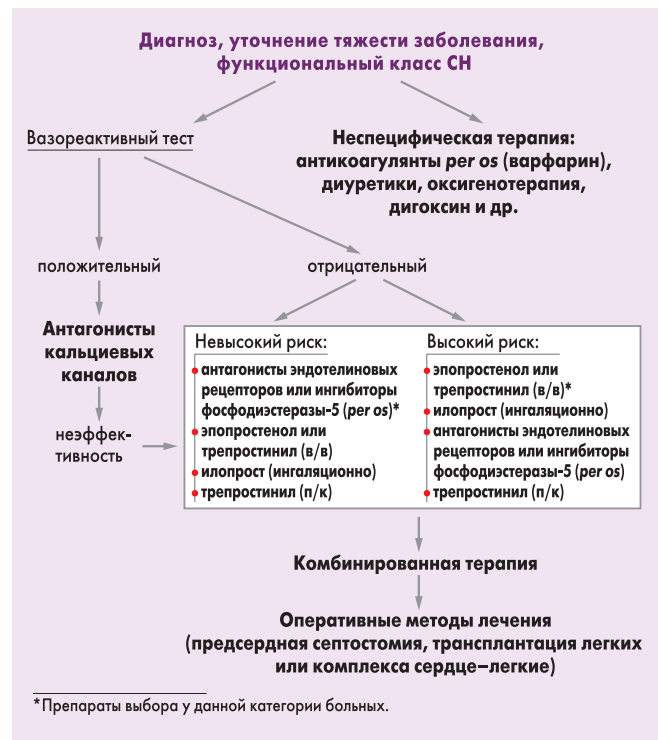
Пациентам с легочной гипертензией, у которых невзирая на активную фармакотерапию (включая средства, специфические для лечения легочной гипертензии, и инотропные препараты) прогрессирование заболевания продолжается, а прогноз остается плохим, показано оперативное

лечение. Как правило, в таких случаях проводится билатеральная трансплантация легких (при необходимости — с одновременным устранением порока сердца) или комплекса сердце—легкие.

Еще одним вариантом оперативного вмешательства является проведение предсердной септостомии. При тяжелой прогрессирующей легочной гипертензии с выраженными застойными явлениями в малом круге кровообращения и перегрузкой правых отделов сердца искусственное создание внутрисердечного шунта для сбрасывания части крови из правого предсердия в левое может быть оправданным. У отдельных тяжелых пациентов с легочной гипертензией, не отвечающих на фармакотерапию, предсердная септостомия может стать эффективным паллиативным методом, улучшающим функциональные возможности.

Больные с посттромбоэмболической легочной гипертензией должны быть проконсультированы в кардиохирургических центрах для решения вопроса о возможности и целесообразности проведения легочной тромбэндартерэктомии. В случае операбельной посттромбоэмболической легочной гипертензии такая операция является методом выбора, обеспечивая улучшение гемодинамики и функционального статуса и увеличивая выживаемость пациентов.

Таким образом, простейший алгоритм лечения легочной гипертензии можно представить следующим образом.



Для продления жизни пациента и уменьшения риска активного прогрессирования и развития осложнений очень важно предупреждать избыточную нагрузку на сердечно-сосудистую и дыхательную системы. В связи с этим лицам с легочной гипертензией рекомендовано своевременно проводить вакцинации от актуальных инфекционных заболеваний (грипп, пневмококковая пневмония). Женщинам детородного возраста с этой патологией по той же



причине следует избегать беременности, так как по данным систематического обзора В.М. Weiss et al. (1998) в ряде исследований, проведенных в 1978-1996 гг., было показано, что материнская смертность при легочной гипертензии достигает 30-50%. В случае беременности на фоне этого заболевания более рационально преждевременно прервать ее по медицинским показаниям, чем вынашивать и рожать ребенка. Однако при консультировании пациенток относительно планирования семьи и контрацепции следует помнить, что эстрогенсодержащие контрацептивы могут увеличивать риск тромбоэмболических осложнений, что при легочной гипертензии особенно опасно. Поэтому лучше рассмотреть альтернативные варианты контрацепции (стерилизацию, барьерные методы); возможен также прием низкодозовых пероральных гормональных препаратов одновременно с постоянной антикоагулянтной терапией.

Лицам с легочной гипертензией показана регулярная физическая активность (аэробные упражнения низкой интенсивности, например прогулки умеренным шагом, если пациент их нормально переносит). Интенсивная физическая активность и особенно изометрические нагрузки противопоказаны. Рекомендована также диета с ограничением соли и контролем потребления жидкости (в зависимости от наличия и выраженности СН).

Учитывая сложный патогенез заболевания и особенности его лечения, пациент с легочной гипертензией должен постоянно наблюдаться у лечащего врача, особенно в случае более тяжелой СН, выраженной симптоматики, скомпрометированной гемодинамики, а также если терапия проводится парентеральными препаратами или комбинацией различных средств. Таких больных рекомендуется осматривать не реже чем раз в 3 месяца, а при необходимости — чаще.

#### **Будущие перспективы и актуальные проблемы**

Ученые определяют новые цели, к достижению которых следует стремиться в терапии легочной гипертензии, наряду со снижением давления в легочной артерии (на что направлено действие практически всех препаратов, используемых для лечения легочной гипертензии в настоящее время). Среди наиболее перспективных методов лечения легочной гипертензии, которые могут быть рекомендованы в ближайшие годы (после соответствующего изучения в экспериментальных и клинических исследованиях), эксперты отмечают применение ингибиторов киназы пируватдегидрогеназы, транспортеров серотонина (5-НТТ), антиапоптотического протеина сурвивина и некоторых других веществ. Многие авторы сегодня активно изучают ангиопролиферативный процесс в легких и ищут возможности контролировать его. В данном контексте потенциальными средствами фармакотерапии этого заболевания могут стать антипролиферативные агенты (например, иматиниб и другие ингибиторы тирозинкиназы, статины) [7-10]. Большое значение имеет и развитие фармакогенетики. Определенные надежды возлагаются также на такое направление, как терапия стволовыми клетками [11, 12].

Проблематичным вопросом остается также алгоритм ведения пациентов с легочной гипертензией, относящихся ко II-V группам по классификации ВОЗ [5]. Все вышесказанное имело отношение главным образом к пациентам I группы, то есть лицам с легочной артериальной гипертензией. Очевидно, что для многих категорий пациентов из других групп нельзя автоматически экстраполировать результаты клинических исследований, проведенных с участием больных с легочной артериальной гипертензией, так как различный патогенез легочной гипертензии и существенное влияние основных заболеваний, обусловивших этот синдром, у представителей II-V групп дает основания говорить о значительных различиях в необходимой терапии и общей стратегии ведения больных по сравнению с I группой. В консенсусе АСС/АНА [1] этому вопросу уделяется особое внимание, собрана информация об имеющихся к настоящему времени клинических исследованиях по этому поводу, однако пока что экспертам остается преимущественно констатировать тот факт, что доказательная база в отношении больных с легочной гипертензией, относящихся ко II-V группам, остается скудной и в большинстве случаев не позволяет с уверенностью давать доказательно-обоснованные практические рекомендации.

#### **Заключение**

Таким образом, последние годы отмечены стремительным ростом возможностей эффективного лечения легочной гипертензии. Это заболевание по-прежнему остается большой проблемой клинической медицины, однако современные лекарственные средства и совершенствование диагностических и терапевтических технологий позволяют надеяться на лучшее. Как справедливо отмечают редакторы *International Journal of Clinical Practice*, которые ежегодно специально посвящают легочной гипертензии целую серию публикаций, легочная гипертензия больше не является заболеванием, при котором врач бессилен [7, 8]. В настоящее время существенно возросло количество реальных и потенциальных терапевтических опций для лечения этой патологии, что даже способствовало снижению потребности в трансплантации легких в развитых странах мира.

Справедливости ради необходимо отметить, что широкое использование современных препаратов и методов лечения ограничено не только скудной доказательной базой, но и прежде всего высокой стоимостью соответствующих лекарственных средств, операций, диагностических процедур. Это особо подчеркивают эксперты АСС/АНА в своем консенсусе [1], приводя впечатляющие цифры средней стоимости лечения различными препаратами рекомендуемой базисной терапии легочной гипертензии. Применение многих из упомянутых препаратов, как и высокотехнологичных методов диагностики и лечения легочной гипертензии, не говоря уже о трансплантации легких и комплекса сердце—легкие, в настоящее время недоступно не только в отечественных условиях, но и во многих других странах мира, хотя скорость развития этой области медицины дает основания надеяться, что улучшение ситуации не за горами.

## Литература

1. McLaughlin V.V., Archer S.L., Badesch D.B. et al.; ACCF/AHA. ACCF/AHA 2009 Expert Consensus Document on Pulmonary Hypertension. A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association. Developed in Collaboration With the American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Inc., and the Pulmonary Hypertension Association. *Circulation* 2009; 119 (16): 2250-94; *J Am Coll Cardiol* 2009; 53 (17): 1573-619.
2. Badesch D.B., Abman S.H., Ahearn G.S. et al. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004; 126: 35S-62S.
3. Badesch D.B., Abman S.H., Simonneau G. et al. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: updated ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2007; 131 (6): 1917-28.
4. Galie N., Torbicki A., Barst R. et al.: the Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. Guidelines on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *Eur Heart J* 2004; 25: 2243-2278.
5. Simonneau G., Galie N., Rubin L. et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43 (12 Suppl S): 5S-12S.
6. Официальный сайт Третьего всемирного симпозиума по легочной гипертензии (Third World Symposium on Pulmonary Hypertension) – г. Венеция, Италия, 2003 г.: [http://www.phassociation.org/Medical/Advances\\_in\\_PH/Autumn\\_2003/recap.asp](http://www.phassociation.org/Medical/Advances_in_PH/Autumn_2003/recap.asp).
7. Gaine S., Gomberg-Maitland M. What's new in pulmonary hypertension? *Int J Clin Pract* 2007; 61 (Suppl. 156): 3-4.
8. Gaine S., Gomberg-Maitland M. The evolving epidemiology of pulmonary arterial hypertension. *Int J Clin Pract* 2009; 63 (Suppl. 161): 1-3.
9. Adnot S., Eddahibi S. Lessons from oncology to understand and treat pulmonary hypertension. *Int J Clin Pract* 2007; 61 (Suppl. 158): 19-25.
10. O'Callaghan D.S., Rich J., Thenappan T. From NT-proBNP as a survival parameter to left-sided heart failure, and more: 6 months in pulmonary hypertension. *Int J Clin Pract* 2007; 61 (Suppl. 156): 32-43.
11. Rich J., Thenappan T., Murphy D., O'Callaghan D.S. From endothelial progenitor cells to vascular remodelling and more: 6 months in pulmonary hypertension. *Int J Clin Pract* 2007; 61 (Suppl. 158): 26-36.
12. Gaine S., Gomberg-Maitland M. New targets for pulmonary hypertension: gene and stem cell therapy. *Int J Clin Pract* 2007; 61 (Suppl. 158): 2-3.
13. Hegewald M.J., Markewitz B., Elliott C.G. Pulmonary hypertension: clinical manifestations, classification and diagnosis. *Int J Clin Pract* 2007; 61 (Suppl. 156): 5-14.
14. Doran A.K., Ivy D.D., Barst R.J. et al.; Scientific Leadership Council of the Pulmonary Hypertension Association. Guidelines for the prevention of central venous catheter-related blood stream infections with prostanoid therapy for pulmonary arterial hypertension. *Int J Clin Pract* 2008; 62 (Suppl. 160): 5-9.
15. Newman J.H., Phillips J.A. 3rd, Loyd J.E. Narrative review: the enigma of pulmonary arterial hypertension: new insights from genetic studies. *Ann Intern Med* 2008; 148 (4): 278-83.
16. O'Callaghan D.S., McNeil K. Pulmonary hypertension and left heart disease: emerging concepts and treatment strategies. *Int J Clin Pract* 2008; 62 (Suppl. 160): 29-31.
17. Nathan S.D. Pulmonary hypertension in interstitial lung disease. *Int J Clin Pract* 2008; 62 (Suppl. 160): 21-8.
18. Hemnes A.R., Champion H.C. Right heart function and haemodynamics in pulmonary hypertension. *Int J Clin Pract* 2008; 62 (Suppl. 160): 11-9.
19. Galie N., Hoeper M.M., Humbert M. et al.; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009 Aug 27. [Epub ahead of print]

Автор обзора Александра Ратманова