

Главен редактор
доц. д-р Румяна Търновска-Къдрева
Медицински университет - София

Редакционен съвет:

проф. д-р Младен Григоров
II МБАЛ, София
проф. д-р Тихомир Даскалов
НКБ, София
доц. д-р Вера Сиракова
Медицински университет, Варна
проф. д-р Светла Торбова
НТБ, София
доц. д-р Маргарита Цонзарова
НКБ, София

Редакционна колегия

доц. д-р Нина Гочева
НКБ - София
доц. д-р Добромир Гочев
ВМА - София
доц. д-р Асен Гудев
МБАЛ "Царица Йоанна" - София
доц. д-р Стефан Денчев
Медицински университет - София
доц. д-р Юлия Джоргова-Македонска
УБ "Света Екатерина" - София
проф. д-р Атанас Джурджев
Медицински университет - Пловдив
доц. д-р Теменуга Донова
Медицински университет - София
доц. д-р Здравка Каменова
МБАЛ - Стара Загора
доц. д-р Димитър Карастатов
Медицински университет - Варна
проф. д-р Христо Кожухаров
МБАЛ "Царица Йоанна" - София
доц. д-р Цветана Кътова
НКБ - София
проф. д-р Генчо Начев
УБ "Света Екатерина" - София
проф. д-р Чудомир Начев
МБАЛ "Света Анна" - София
доц. д-р Федя Николов
Медицински университет - Пловдив
доц. д-р Ива Паскалева
НКБ - София
доц. д-р Радко Целов
МБАЛ "Царица Йоанна" - София
проф. д-р Николай Пенков
МБАЛ "Света Марина" - Варна
доц. д-р Иван Перчев
V МБАЛ - София
доц. д-р Димитър Раев
МВР болница
доц. д-р Константин Рамшев
ВМА - София
доц. д-р Люба Терзиева
Медицински университет - София
доц. д-р Божидар Финков
МБАЛ "Света Анна" - София

Адрес за кореспонденция и копия:

доц. д-р Румяна Търновска-Къдрева
Клиника по кардиология, КВБ, МУ
1431 София, Георги Софийски I
e-mail: bgcardiology@mail.bg
GSM - 0897 926374, тел.: (02) 9320 725

Българска кардиология бр. 3/2005 година XI
ISSN 1310 - 7488
Официален орган на
Дружеството на кардиолозите
в България
Всички права запазени

Превод: д-р Яна Симова

Предпечатна подготовка и печат:
24 карата ООД

Графичен дизайн
д-р Деян Загорски



Българска КАРДИОЛОГИЯ

3/2005

Ръководство за диагностика и лечение на пулмоналната артериална хипертония

Работна група за диагностика и
лечение на пулмоналната артериална
хипертония към Европейското
дружество по кардиология (ЕДК)

Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension

The Task Force
on Diagnosis and Treatment
of Pulmonary Arterial Hypertension
of the European Society of Cardiology

European Heart Journal (2004) 25, 2243-2278

Ръководство за диагностика и лечение на пулмоналната артериална хипертония

Работна група за диагностика и лечение на пулмоналната артериална хипертония към Европейското дружество по кардиология (ЕДК)

Членове на работната група: Nazzareno Galiè (председател) (Italy), Adam Torbicki (Poland), Robyn Barst (USA), Philippe Dartevelle (France), Sheila Haworth (UK), Tim Higenbottam (UK), Horst Olschewski (Germany), Andrew Peacock (UK), Giuseppe Pietra (Switzerland), Lewis J. Rubin (USA), Gerald Simonneau (зам. председател) (France)

ЕДК Комисия за практическите ръководства (КПП): Silvia G. Piori (председател) (Italy), Maria Angeles Alonso Garcia (Spain), Jean-Jacques Blanc (France), Andrej Budaj (Poland), Martin Cowie (UK), Veronica Dean (France), Jaap Deckers (The Netherlands), Enrique Fernandez Burgos (Spain), John Lekakis (Greece), Bertil Lindahl (Sweden), Gianfranco Mazzotta (Italy), Keith McGregor (France), João Morais (Portugal), Ali Oto (Turkey), Otto A. Smiseth (Norway)

Рецензенти: Giafranco Mazzotta (рецензент-координатор към КПП) (Italy), Joan Albert Barbera (Spain), Simon Gibbs (UK), Marius Hoepfer (Germany), Marc Humbert (France), Robert Naeije (Belgium), Joanna Pepke-Zaba (UK)

Съдържание

Въведение

Клинична класификация на пулмоналната хипертония

Идиопатична пулмонална артериална хипертония

Рискови фактори и асоциирани състояния

Пулмонална вено-оклузивна болест и пулмонална капилярна хемангиоматоза
Класификация на вродените ляво-десни шънтове

Патология на пулмоналната артериална хипертония

Пулмонална артериопатия

Пулмонална оклузивна венопатия

Пулмонална микроваскулопатия

Патогенеза на пулмоналната артериална хипертония

Диагностична стратегия

Клинично съмнение за пулмонална хипертония

Установяване на пулмоналната хипертония

ЕКГ

Рентгенография на гръден кош

Трансторакална Доплер-ехокардиография (ТТЕ)

Определяне на клиничния клас на пулмоналната хипертония

Функционални белодробни тестове и кръвно-газов анализ

Вентилационна и перфузионна белодробна скintiграфия

Компютърна томография на белия дроб с висока резолюция

Контрастно-усилена спирална компютърна томография на белия дроб, пулмонална ангиография и магнитен резонанс

Оценка на пулмоналната артериална хипертония (тип, физически капацитет, хемодинамика)

Лабораторни изследвания и имунология

Ехография на коремни органи

Физически капацитет

Хемодинамика

Белодробна биопсия

Оценка на тежестта	
Клинични показатели	
Физически капацитет	
Ехокардиографски параметри	
Хемодинамика	
Лабораторни изследвания	
Лечение	
Въведение към ниво на доказателствата и клас на препоръките	
Общи мерки	
Физическа активност	
Пътуване/изкачване на височина	
Профилактика на инфекции	
Бременност, контрацепция, постменопаузална хормонална терапия	
Ниво на хемоглобина	
Съпътстваща медикация	
Психологична подкрепа	
Планова хирургия	
Фармакологична терапия	
Перорални антикоагуланти	
Диуретици	
Кислород	
Дигиталисови препарати и Dobutamine	
Калциеви антагонисти	
Синтетичен простаглицин и простаглицинови аналози	
Epoprostenol	
Treprostinil	
Na beraprost	
Инхалаторен (inh) Poprostat	
Интравенозен (i.v.) Poprostat	
Ендотелин-1 рецепторни антагонисти	
Bosentan	
Sitaxsentan	
Ambrisentan	
Инхибитори на фосфодиестераза тип 5	
Sildenafil	
Комбинирана терапия	
Интервенционални процедури	
Атриална балонна септостомия	
Белодробна трансплантация	
Терапевтични алгоритми	
Специфични състояния	
Пулмонална артериална хипертония в детска възраст	
Пулмонална артериална хипертония, свързана със синдром на Eisenmenger	
Порто-пулмонална хипертония	
Пулмонална артериална хипертония, свързана с HIV инфекция	
Пулмонална артериална хипертония, свързана със съединително-тъканни болести	
Пулмонална вено-оклузивна болест и пулмонална капилярна хемангиоматоза	
Признателност	
Приложение А	
Съкращения	
Литература	

Предисловие

Ръководствата и експертните консенсусни документи целят да представят всички налични и значими доказателства по определен проблем, за да помогнат на лекарите при оценка на ползите и рисковете от определена диагностична или терапевтична процедура. Те трябва да бъдат от полза при вземането на решения в ежедневната клинична практика.

Голяма част от ръководствата и експертните консенсусни документи са издадени през последните години от Европейското дружество по кардиология (ЕДК), други организации и сродни дружества. Това многообразие може да постави под въпрос авторитета и валидността на ръководствата, които могат да бъдат гарантирани само, ако са създадени чрез неопровержим процес на вземане на решения. Това е една от причините, поради които ЕДК и другите дружества публикуваха препоръки за изработването и издаването на ръководства и експертни консенсусни документи.

Въпреки факта, че съществува добре дефиниран стандарт за издаване на ръководства и експертни консенсусни документи, скорошен преглед на публикуваните ръководства и експертни консенсусни документи между 1985 и 1998 г. показва, че в голяма част от случаите методологичните стандарти не са изпълнени. От голямо значение е ръководствата и препоръките да са във формат, който е лесно разбираем. Следователно, програмите за внедряването им трябва също да са добре издържани. Направени са опити да се установи дали ръководствата подобряват качеството на клиничната практика и използването на здравните ресурси.

Комисията на ЕДК за практическите ръководства (ESC Committee for Practice Guidelines, CPG/КПР) наблюдава и координира подготовката на нови ръководства и експертни документи, изработени от експертните групи и консенсусни комисии. Избраните експерти, занимаващи се с писмената подготовка на документите, са помолени да разкрият всички връзки, които имат и които могат да се възприемат като реални или потенциални източници на конфликти на интересите. Тези данни се съхраняват в European Heart House - главната квартира на ЕДК. Комитетът е отговорен за подписването на тези ръководства и експертни консенсусни документи или становища.

В следващата таблица са представени, подредени по класове, ползите или ефективността на препоръчаната процедура и/или лечение и нивото на техните доказателства.

Клас на препоръките

- Клас I** Доказателства и/или общо съгласие, че дадена диагностична процедура/лечение е благотворна(о), полезна(о) и ефективна(о)
- Клас II** Противоречиви доказателства и/или различни мнения относно ползата/ефикасността на лечението
- Клас IIa** Преобладават доказателствата/мненията в подкрепа на ползата/ефикасността
- Клас IIb** Ползата/ефикасността е по-слабо подкрепена с доказателства/мнения
- Клас III^a** Доказателство или общо съгласие, че лечението не е полезно/ефективно, а в някои случаи може и да навреди

^a Използването на клас III не се препоръчва от ЕДК

Ниво на доказателства

- Ниво на доказателства A** Данни, получени от много рандомизирани клинични проучвания или метаанализи
- Ниво на доказателства B** Данни, получени от едно рандомизирано или големи нерандомизирани клинични проучвания
- Ниво на доказателства C** Съгласувано мнение на експертите и/или малки проучвания, ретроспективни проучвания, регистри

Въведение

Пулмоналната артериална хипертония (ПАХ, РАН) се дефинира като група от заболявания, характеризирани се с прогресивно повишаване на белодробното съдово съпротивление (БСС), водещи до десностранна сърдечна недостатъчност и преждевременна смърт.¹ Средната продължителност на живота от момента на диагнозата при пациенти с идиопатична ПАХ (ИПАХ), известна по-рано като първична пулмонална хипертония (ППХ), преди наличието на специфична (таргетна) терапия, беше 2,8 г. през средата на 80-те.² ПАХ включва ИПАХ³ и пулмоналната хипертония в резултат на различни състояния - болести на съединителната тъкан (БСТ), вродени ляво-десни шънтове, портална хипертония и HIV инфекция.⁴ Общото между всички тези състояния са обструктивните промени в белодробната микроциркулация,^{5,6} което предполага общи патобиологични процеси сред спектъра на заболявания, проявяващи се с ПАХ.⁷

През миналото десетилетие бяхме свидетели на голям напредък по отношение разбиранията ни за механизма на развитие на болестта, за диагностичния процес и лечението на ПАХ.

Идентифицирането на мутации в костния морфогенетичен протеинен рецептор 2 (BMPR2) в по-голямата част от случаите на фамилна ПАХ (ФПАХ) беше голям напредък в изясняването на патогенетичната последователност при ПАХ.^{8,9} Разнообразие от клетъчни дефекти са били описани в пулмоналната съдова мрежа на засегнатите пациенти, които биха могли да играят важна роля в развитието и прогресията на ПАХ.⁷ Те включват пулмонална ендотелна дисфункция,¹⁰ характеризираща се с променен синтез на азотен окис, тромбоксан A2, простаглицин и ендотелин, нарушение в калиевите канали и променена експресия на серотониновия транспортер в гладкомускулните клетки и повишена продукция на матрикс в адвентицията.⁷

Диагнозата към настоящия момент е по-ясно дефинирана според новата клинична класификация и с оглед постигнатия консенсус за алгоритмите на различните диагностични тестове и процедури, които изключват други причини и осигуряват точната диагноза на ПАХ.¹¹ За достоверно проследяване на клиничния ход са предложени неинвазивни маркери за оценка на тежестта на заболяването, биологични маркери или физиологични тестове, които са широко приложими.^{11,12}

Накрая, многобройните, наскоро проведени, контролирани клинични проучвания върху ПАХ ни позволяват да изоставим основаната на клиниката терапевтична стратегия и да възприемем основана на доказателствата терапия, която включва нови класове медикаменти като простаноиди,¹³ ендотелинови рецепторни антагонисти¹⁴ и фосфодиестеразни инхибитори тип 5.¹⁵

Настоящото ръководство има за цел да осигури ясни и кратки индикации за практическата употреба на новата клинична класификация, както и кратко описание на новата патологична класификация и на скорошно изяснените патогенетични механизми. Диагностичният процес ще бъде дискутиран с цел да се предложи логична последователност на изследванията относно етиологията, оценката на заболяването и проследяването. Специално внимание ще бъде обърнато на основания на доказателства лечебен алгоритъм за наличните терапевтични режими, дефиниран според предложенията на ЕДК за ниво на доказателствата и клас на препоръките.¹⁶

Клинична класификация на пулмоналната хипертония

Пулмоналната хипертония (ПХ) се дефинира като средно пулмонално артериално налягане (ПАН) >25mmHg в покой или >30mmHg при физическо натоварване.¹⁷ Настоящата класификация на ПХ е представена в табл. 1. Тя е резултат от обширни дискусии и представлява кон-

сенсус, обобщаващ настоящите ни разбирания за патофизиологията, както и за основаните на клиниката разлики и прилики в рамките на ПХ. Разбирането и коректното клинично приложение на тази класификация трябва да бъдат подпомогнати от последващото изложение.

ПХ се класифицираше по-рано в две категории: ППХ или вторична ПХ, в зависимост от липсата или наличието на обуславяща причина или рисков фактор.^{3,17} Диагнозата ППХ беше диагноза на изключване след отхвърляне на всички останали възможни причини за ПХ.

През 1998 г. по време на Втората световна среща по ПХ, проведена в Evian - Франция, беше предложена основана на клиниката класификация на ПХ.¹⁸ Целта на “Evian класификацията” беше да индивидуализира различните категории, които имат сходни патофизиологични механизми, клинична изява и терапевтични възможности. Подобна класификация е от полза по отношение комуникацията с отделни пациенти, за стандартизирана диагноза и лечение, за провеждане на проучвания с хомогенни групи пациенти и за анализиране на нови патобиологични промени при добре характеризирани по-

пулации от пациенти. Очевидно е, че клиничната класификация не изключва други класификации, като например патологичната класификация, основана на хистологичните находки или функционалната класификация, основана на тежестта на симптоматиката. Третият световен симпозиум по ПАХ, проведен във Венеция - Италия 2003 г., оцени повлияването и ползата от Evian класификацията и предложи някои модификации.

Беше решено да се съхрани общата структура и философия на Evian класификацията. Предложени бяха някои промени, а именно: да се изостави термина първична пулмонална хипертония - ППХ и да се замени с идиопатична пулмонална артериална хипертония - ИПАХ; да се рекласифицират пулмоналната вено-оклузивна болест (ПВОБ) и пулмоналната капилярна хемангиоматоза (ПКХ); да се осъвременят рисковите фактори и асоциираните състояния за ПАХ и да се предложат някои насоки, за да се подобри класификацията на вродените ляво-десни шънтове (табл. 1). Целта на тези промени е да се направи “Венецианската клинична класификация” по-разбираема, лесна за употреба и широ-

Табл. 1. Клинична класификация на пулмоналната хипертония - Венеция 2003

1. Пулмонална артериална хипертония (ПАХ)
 - 1.1. Идиопатична (ИПАХ)
 - 1.2. Фамилна (ФПАХ)
 - 1.3. Асоциирана с (АПАХ):
 - 1.3.1. Болести на съединителната тъкан
 - 1.3.2. Вродени ляво-десни шънтове
 - 1.3.3. Портална хипертония
 - 1.3.4. HIV инфекция
 - 1.3.5. Медикаменти и токсини
 - 1.3.6. Други (заболявания на щитовидната жлеза, болести на натрупването на гликоген, болест на Gaucher, наследствена хеморагична телеангиектазия, хемоглобинопатии, миелопролиферативни заболявания, спленектомия)
 - 1.4. ПАХ, свързана със значимо венозно или капилярно засягане
 - 1.4.1. Пулмонална вено-оклузивна болест (ПВОБ)
 - 1.4.2. Пулмонална капилярна хемангиоматоза (ПКХ)
 - 1.5. Персистираща пулмонална хипертония на новороденото (ППХН)
2. Пулмонална хипертония, свързана с левостранно сърдечно заболяване
 - 2.1. Левостранно предсърдно или камерно заболяване
 - 2.2. Левостранно клапно заболяване
3. Пулмонална хипертония, свързана с белодробни респираторни заболявания и/или хипоксия
 - 3.1. Хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ)
 - 3.2. Интерстициална белодробна болест
 - 3.3. Сънна апнея
 - 3.4. Алвеоларни хиповентилационни заболявания
 - 3.5. Хронично излагане на голяма надморска височина
 - 3.6. Дефекти в развитието
4. Пулмонална хипертония, дължаща се на хронична тромботична или емболична болест
 - 4.1. Тромбоемболична обструкция на проксималните белодробни артерии
 - 4.2. Тромбоемболична обструкция на дисталните белодробни артерии
 - 4.3. Нетромботични пулмонални емболи (туморни, паразитни, чужди материи)
5. Други

Саркоидоза, хистиоцитоза X, лимфангиоматоза, компресия на пулмоналните съдове (аденопатия, тумор, фиброзираш медиастинит)

ко разпространена.

Идиопатична пулмонална артериална хипертония

Терминът ППХ беше съхранен в Evian класификацията поради широката му употреба и защото беше емблематичен за 50 години на интензивна научна и клинична дейност. Употребата на термина “първична” обаче улеснява повторното въвеждане на термина “вторична”, който беше изоставен в Evian версията, защото се употребяваше за описание на много хетерогенни състояния. С цел да се избегнат възможни обърквания, във Венеция бе решено, че първата категория, означена като “пулмонална артериална хипертония - ПАХ”, трябва да включва три основни подгрупи: [1.1] идиопатична пулмонална артериална хипертония - ИПАХ; [1.2] фамилна пулмонална артериална хипертония - ФПАХ и [1.3] пулмонална артериална хипертония, свързана с рискови фактори (РФ) или асоциирани състояния - АПАХ.

Рискови фактори и асоциирани състояния

Рисков фактор за ПХ е всеки фактор или състояние, който играе роля на предиспозиция или има улесняваща роля в развитието на болестта. РФ могат да бъдат медикаменти или химични вещества, заболявания или фенотип (възраст, пол). Терминът “асоциирани състояния” се използва, когато статистически значимо нарастване на честотата на ПАХ се наблюдава при наличието на даден фактор, без обаче да отговаря на критериите на “постулата на Koch” за решаваща връзка. Тъй като абсолютният риск за познатите РФ за развитие на ПАХ обикновено е нисък, индивидуалната чувствителност или генетичната предразположеност изглежда играят важна роля. По време на Evian срещата през 1998 г. различните РФ и асоциирани състояния бяха категоризирани според степента на тяхната връзка с ПХ и тяхната вероятна решаваща роля. Терминът “дефинитивна” означава връзка, основана на няколко еднозначни наблюдения, включващи голямо контролирано проучване. “Много вероятна” означава няколко еднозначни наблюдения (включващи голям брой клинични случаи и проучвания), които не могат да бъдат приписани на идентифицируеми причини. “Вероятна” означава асоциация, базирана на клинични случаи, регистри или мнения на експерти. “Малко вероятна” означава РФ, за които е съществувало подозрение, но контролираните проучвания не успяват да докажат връзка.

Въз основа на доказателствената сила таблица 2 обобщава познатите РФ и асоциирани състояния и новите “вероятни” РФ за ПАХ, идентифицирани наскоро на базата на няколко

Табл. 2. Рискови фактори и асоциирани състояния, класифицирани според нивото на доказателствата

1. Медикаменти и токсични вещества
 - 1.1. Дефинитивна
 - Aminorex
 - Fenfluramine
 - Dexfenfluramine
 - токсични масла от рапични семена
 - 1.2. Много вероятна
 - амфетамини
 - L-tryptophan
 - 1.3. Вероятна
 - мета-амфетамини
 - кокаин
 - хемотерапевтични агенти
 - 1.4. Малко вероятна
 - антидепресанти
 - орални контрацептивни средства
 - естрогенна терапия
 - тютюнопушене
2. Демографски и медицински състояния
 - 2.1. Дефинитивна
 - пол
 - 2.2. Вероятна
 - бременност
 - системна хипертония
 - 2.3. Малко вероятна
 - затлъстяване
3. Болестни състояния
 - 3.1. Дефинитивна
 - HIV инфекция
 - 3.2. Много вероятна
 - портална хипертония/чернодробна болест
 - болести на съединителната тъкан
 - вродени ляво-десни шънтове
 - 3.3. Вероятна
 - заболявания на щитовидната жлеза
 - хематологични състояния
 - аспления след хирургична спленектомия
 - сърповидно-клетъчна болест
 - β -таласемия
 - хронични миелопролиферативни състояния
 - редки генетични или метаболитни заболявания
 - болест на натрупването на гликоген тип 1a (болест на Von Gierke)
 - болест на Gaucher
 - наследствена хеморагична телеангиектазия (болест на Osler-Weber-Rendu)

HIV: human immunodeficiency virus

клинични серии или клинични случая. Новите вероятни РФ включват хематологични състояния като аспления след оперативна спленектомия,²⁰ сърповидно-клетъчна анемия,²¹ β -таласемия²² и хронични миелопролиферативни състояния²³ (полицитемия вера, есенциална тромбозитемия и миелофиброза с миелоидна метап-

лазия, съпътстваща хронична миелоидна левкемия или миелодиспластичен синдром). Вероятните РФ включват и редки генетични или метаболитни заболявания като болест на натрупването на гликоген тип 1 (болест на Von Gierke),²⁴ болест на Gaucher²⁵ и наследствена хеморагична телеангиектазия (болест на Osler-Weber-Rendu).²⁶

Пулмонална вено-оклузивна болест и пулмонална капилярна хемангиоматоза

В Evian класификацията ПВОБ е включена в категорията пулмонална венозна хипертония, състояща се предимно от левостранни сърдечни заболявания, а ПКХ е включена в последната и хетерогенна група ПХ, причинена от заболявания, които директно засягат белодробната съдова мрежа. Сходството в патологичните характеристики и клиничната картина, заедно с вероятността от поява на белодробен оток по време на терапия с ErorprostenoI, предполагат, че тези заболявания може би се припокриват. Според тези разсъждения изглежда логично ПВОБ и ПКХ да се включат в една и съща група, най-подходящо в категорията ПАХ. На практика клиничната картина на ПВОБ и ПКХ е в общи линии сходна с тази на ИПАХ, както и РФ и асоциираните състояния за ПАХ и ПВОБ/ПКХ са подобни и включват спектъра заболявания, свързани със склеродермия, HIV инфекция и употребата на анорексогени средства. Така в новата клинична класификация (табл. 1) група 1 - ПАХ включва подгрупа, означена като ПАХ, свързана със значимо венозно и капилярно засягане - клиничен клас 1.4.

Класификация на вродените ляво-десни шънтове

Предложената класификация на вродените ляво-десни шънтове отчита типа и големината на дефекта, наличието на свързана екстракардиална патология и корекционния статус (табл. 3). Всички тези фактори имат отношение към развитието на ПХ и Eisenmenger-физиологията и към прогнозата.

Синдромът на Eisenmenger може да се предизвика от изолирани или комплексни (около 30% от случаите) вродени сърдечни дефекти.²⁷ От изолираните дефекти, дефектът на междукамерната преграда е с най-голяма честота, следван от дефектите на междупредсърдната преграда и персистиращия ductus arteriosus.²⁷ Изчислено е, че 10% от пациентите с междукамерен дефект с каквато и да е големина и възраст над 2 г. могат да развият синдром на Eisenmenger, в сравнение с 4 до 6% от пациентите с междупредсърден дефект.^{28,29} Пациентите с големи дефекти - почти всички с truncus arteriosus, 50%

Таблица 3. Класификация на вродените ляво-десни шънтове

1. Тип
Изолирани
Междупредсърден дефект (МПД)
Междукамерен дефект (МКД)
Персистиращ ductus arteriosus
Тотално или парциално необструктивно аномално вливане на пулмоналните вени
Комбинирани
Описва се комбинацията и се определя водещият дефект
Комплексни
Truncus arteriosus
Единична камера с необструктивен пулмонален кръвоток
Атриовентрикуларни септални дефекти
2. Размери
Малък дефект (МПД \leq 2,0cm и МКД \leq 1,0cm)
Голям дефект (МПД $>$ 2,0cm и МКД $>$ 1,0cm)
3. Асоциирана екстракардиални аномалии
4. Корекционен статус
некоригиран
частично коригиран (възраст)
коригиран: спонтанно или хирургично (възраст)

от случаите с междукамерен дефект и 10% от тези с междупредсърден дефект ще развият ПАХ и пулмонална съдова болест.³⁰ От пациентите с междупредсърден дефект, тези с дефект тип sinus venosus показват по-висока честота на ПАХ (16%) в сравнение с тези, с дефект тип secundum (4%).³¹

Развитието на ПАХ с белодробно съдово заболяване изглежда свързано с големината на дефекта. При малък до умерен по площ междукамерен дефект само 3% от пациентите развиват ПХ.^{32,33} За разлика от тях, пациентите с големи дефекти ($>$ 1,5 cm в диаметър) са засегнати в 50% от случаите. При малки дефекти (междукамерен дефект $<$ 1 cm и междупредсърден дефект $<$ 2 cm ефективен диаметър, оценен ехографски) точната патофизиологична роля на сърдечния порок в развитието на ПАХ е неизвестна.

При някои пациенти тежка ПАХ може да се открие след "успешно" коригиране на сърдечния дефект. При много от тях не е ясно дали необратими белодробни съдови промени са били налице преди оперативната интервенция или белодробната съдова болест е прогресирала, въпреки успешното коригиране. Обикновено ранното коригиране предотвратява последващо развитие на ПАХ.

Патология на пулмоналната артериална хипертония

ПАХ включва различни форми на ПХ с разнообразна етиология, но подобна клинична картина, а в много случаи и подобен терапевтичен

Табл. 4. Патологична класификация на васкулопатиите при пулмонална хипертония

(1) Пулмонална артериопатия^a (пре- и интраацинарни артерии)

Подтипове

- Пулмонална артериопатия с изолирана хипертрофия на медията
- Пулмонална артериопатия с хипертрофия на медията и задебеляване на интимата (целуларно, фиброзно)
 - концентрично ламинарна
 - ексцентрична, концентрична неламинарна
- Пулмонална артериопатия с плексиформени и/или дилатативни лезии или артериит
- Пулмонална артериопатия с изолиран артериит

(1a) Както по-горе, но със съпътстващи вено-венулни промени^a (целуларно и/или фиброзно задебеляване на интимата, мускуларизация)

(2) Пулмонална оклузивна венопатия^b (вени от различен калибър и венули) със или без съпътстваща артериопатия

(3) Пулмонална микроваскулопатия^c със или без съпътстваща артериопатия и/или венопатия

(4) Некласифицируеми

Атипични хистопатологични промени или недостатъчно количество кръвоносни съдове в образеца

^a Тези промени са типични за следните групи от клиничната класификация (табл. 1): група 1.1. (идиопатична пулмонална артериална хипертония - ИПАХ); 1.2. (фамилна артериална пулмонална хипертония - ФПАХ) и 1.3. (асоциирана пулмонална артериална хипертония - АПАХ).

^b Тези промени са типични за следните групи от клиничната класификация (табл. 1): група 1.4.1. (пулмонална вено-оклузивна болест - ПВОБ).

^c Тези промени са типични за следните групи от клиничната класификация (табл. 1): група 1.4.2. (пулмонална капилярна хемангиоматоза - ПКХ).

отговор. Хистопатологичните промени при ПАХ са качествено подобни,⁵ но с количествени разлики в разпределението и преобладаването на патологичните промени в различните компоненти на белодробното съдово дърво (артериоли, капиляри или вени). Изложената осъвременена патологична класификация е предложена на Третия световен симпозиум по ПАХ във Венеция (табл. 4).⁶

Пулмонална артериопатия

Основните хистопатологични характеристики на пулмоналната артериопатия включват хипертрофия на медията, задебеляване на интимата, задебеляване на адвентицията и смесени форми.

Хипертрофията на медията представлява увеличение на площта на медията при напречен срез на ниво пре- и интраацинарни пулмонални артерии. Дължи се на хипертрофия и хиперплазия на гладкомускулните влакна, както и на увеличаване на съединително-тъканния матрикс и еластичните влакна в медията на артериите от мускулен тип.

Задебеляването на интимата може да бъде концентрично ламинарно, ексцентрично или концентрично неламинарно. На ултраструктурно и имунохистохимично ниво интималните клетки проявяват характеристики на фибробласти, миофибробласти и гладкомускулни клетки.

Задебеляването на адвентицията се наблюдава в повечето случаи на ПАХ, но е по-трудно за

оценка.

Смесени форми. Плексиформените лезии представляват огнищна пролиферация на ендотелни канали, очертани от миофибробласти, гладкомускулни клетки и съединително-тъканен матрикс. Тези лезии се намират на мястото на разклоняване на артериите или в началото на по-периферна артерия, дистално от изразено облитеративно задебеляване на интимата на изходната артерия. Честотата на плексиформените лезии при ПАХ остава неопределена. Плексиформените лезии могат да бъдат придружени от артериит, който се характеризира с некроза на артериалната стена с фибриноидни отлагания и инфилтрация с възпалителни клетки.

Всички споменати промени са типични за следните групи от клиничната класификация (табл. 1): група 1.1. (ИПАХ); 1.2. (ФПАХ) и 1.3. (АПАХ).

Пулмонална оклузивна венопатия (наречена още пулмонална вено-оклузивна болест)

Пулмоналната оклузивна венопатия съставлява сравнително малка част от случаите на ПХ. Основните хистопатологични характеристики се състоят от изразени и дифузни оклузивни лезии на пулмоналните венули и вени от различен калибър. Оклузията на лумена може да е солидна или ексцентрична. Освен това медията може да е задебелена. При пулмоналната оклузивна венопатия се отлагат големи количества хемосидерин както в цитоплазмата на алвеолар-

ните макрофаги и пневмоцити тип II, така и в интерстициума. Капилярите са със силно увеличени размери, проминиращи и могат да бъдат силно нагънати, така че да наподобяват пулмонална капилярна хемангиоматоза. Пулмоналните артериоли могат да бъдат ремоделирани с хипертрофия на медията и фиброза на интимата. Плексиформни лезии и фибриноиден артериит не са описвани при пулмоналната оклузивна венопатия. В пулмоналния интерстициум често се наблюдава оток на лобуларните септи, който може да прогресира до интерстициална фиброза. Лимфните съдове в белите дробове и плеврата са също дилатирани. Тези промени са типични за следните групи от клиничната класификация (табл. 1): група 1.4.1. (пулмонална венооклузивна болест - ПВОБ).

Пулмонална микроваскулопатия (наричана още пулмонална капилярна хемангиоматоза)

Пулмоналната микроваскулопатия е друго рядко срещано състояние, характеризиращо се с локализирана капилярна пролиферация в белия дроб. Разпространението на пулмоналната микроваскулопатия обикновено е панлобарно и петнисто. Абнормно пролифериращите капиляри инфилтрират стените на артериите и вените, проникват през мускулния слой и оклудират лумена. В зоните на капилярна пролиферация се наблюдава пулмонална хемосидероза, характеризираща се с натоварени с хемосидерин макрофаги и пневмоцити тип II. Подобно на пулмоналната оклузивна венопатия, пулмоналните артерии при пулмоналната микроваскулопатия показват изразена мускулна хипертрофия и задебеляване на интимата. Тези промени са типични за следните групи от клиничната класификация (табл. 1): група 1.4.2. (пулмонална капилярна хемангиоматоза - ПКХ).

Освен това се срещат неклассифицирани лезии с атипични хистопатологични характеристики или недостатъчно количество кръвоносни съдове в образца.

Патогенеза на пулмоналната артериална хипертония

Точните процеси, които дават началото на патологичните промени, наблюдавани при ПАХ, са все още неизвестни, въпреки че разбирането ни за отговорните механизми се е подобрило. Известно е, че ПАХ има многофакторна патобиология, която ангажира различни биохимични пътища и клетъчни типове. Повишаването на БСС се свързва с различни механизми, включващи вазоконстрикция, обструктивно ремоделиране на пулмоналните съдови стени, възпаление и тромбоза.

Смята се, че пулмоналната вазоконстрикция е начален компонент в пулмоналния хипертензивен процес.³⁴ Изразената вазоконстрикция се свързва с променена функция или експресия на калиевите канали в гладкомускулните клетки³⁵ и с ендотелна дисфункция.¹⁰ При пациенти с ПАХ е налице намалено плазмено ниво на вазодилаторния и антипролиферативен субстрат вазоактивен интестинален пептид.³⁶

Ендотелната дисфункция довежда до хронично нарушено отделяне на вазодилатори като азотен окис (NO) и простаглицин, едновременно със свръхекспресия на вазоконстриктори като тромбоксан A2 (TxA2) и ендотелин-1 (ET-1).¹⁰ Много от тези нарушения действат както върху съдовия тонус, така и върху съдовото ремоделиране.

Процесът на пулмонално съдово ремоделиране обхваща всички слоеве на съдовата стена и се характеризира с пролиферативни и обструктивни промени, които засягат всички клетъчни типове - ендотелни, гладкомускулни и фибробласти.^{6,7} Освен това в адвентицията се наблюдава повишено образуване на екстрацелуларен матрикс, включващ колаген, еластин, фибронектин и тенаскин.³⁷ Ангиопоетин-1 - ангиогенен фактор, необходим за белодробното съдово развитие, е с повишена продукция при случаите с ПХ и корелира директно с тежестта на заболяването.³⁸

Възпалителните клетки и тромбоцитите също могат да играят значима роля при ПАХ. Всъщност възпалителните клетки са широко застъпени в патологичните промени при ПАХ, а проинфламаторните цитокини са с увеличено плазмено ниво при пациентите с ПАХ.³⁹ Промяна в метаболитните пътища на серотонина - пулмонална вазоконстрикторна субстанция, съхранявана в тромбоцитите, също е наблюдавана при пациентите с ПАХ.⁴⁰

При ПАХ са наблюдавани протромботични тенденции⁴¹ и са установявани тромби както в микроциркулацията, така и в еластичните пулмонални артерии.⁶ Всъщност нивата и на фибринопептид А, който отразява тромбиновата активност,⁴² и на TxA2 са увеличени при пациенти с ИПАХ.

Въпреки идентифицирането на мутации в BMPR2 при повечето от пациентите с фамилен ПАХ, точната патобиологична връзка между тази генетична аномалия и развитието на пулмонална съдова хипертензивна болест не е изяснена. От друга страна, високата честота на "истинска" спорадична ИПАХ и намалената пенетрация на фамилен ПАХ (само при 20% от носителите на генната мутация BMPR2 заболяването се изяснява) предполагат, че са необходими допълнителни тригери за развитието на състоянието. Механизмите могат да бъдат втора сома-

тична мутация в нестабилния BMPR2 път,⁴⁴ полиморфизъм на свързаните с ПАХ гени [серотонин транспортер ген (5НТТ),⁴⁰ азотен окис синтетаза ген (eс-NOS)⁴⁵ и карбамил-фосфат синтетаза ген (CPS)⁴⁶] или всеки стимул, който може да наруши контрола на растежа на пулмоналните съдови клетки. Освен това могат да съществуват други гени, вероятно свързани с BMP/TGF-β_v пътя. Мутациите в рецептора за TGF-β_v, активин-рецептор-подобната киназа 1 (ALK-1) и ендоглина са били идентифицирани при пациенти с ПАХ с лична или фамилна анамнеза за наследствена хеморагична телеангиектазия, т.е. Osler-Weber-Rendu.^{26,47}

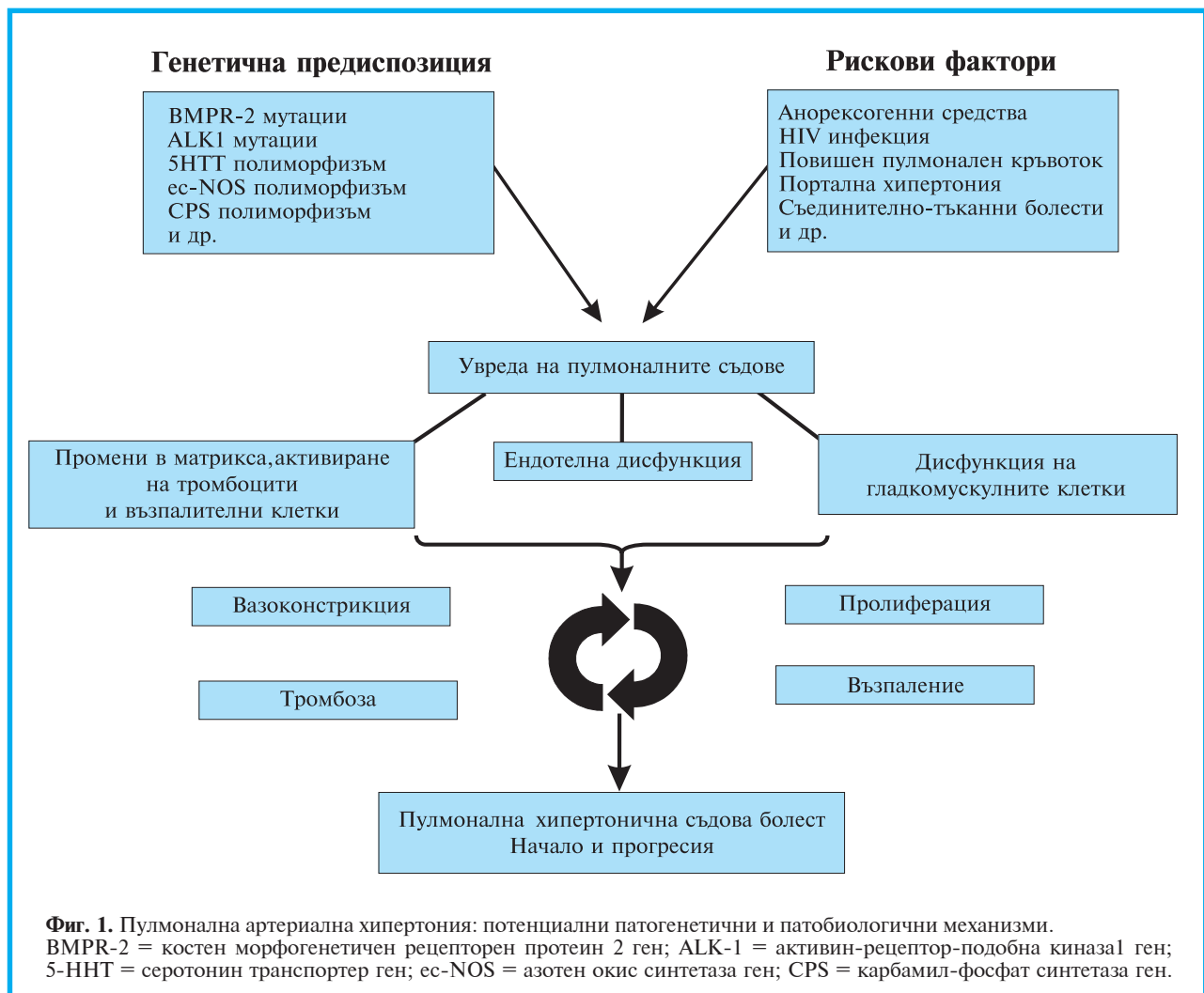
Въпреки че са известни много патобиологични механизми в клетките и тъканите на пациентите с ПАХ, точната връзка между тези механизми при започването и прогресията на патологичните процеси не е добре изяснена. Възможните теоретични пътища (фиг. 1) включват класическата връзка между генетична предиспозиция и рискови фактори, които могат да индуцират промени в различните типове клетки (гладкомускулни клетки, ендотелни клетки, възпалителни клетки, тромбоцити) и в екстрацелулар-

ния матрикс на белодробната микроциркулация. Нарушеното равновесие между тромбогенни, митогенни, проинфламаторни и вазоконстрикторни фактори от една страна, и антикоагулантни, антимиотични и вазодилатиращи механизми от друга, може да отключи и поддържа взаимосвързани процеси като вазоконстрикция, пролиферация, тромбоза и възпаление в белодробната микроциркулация. Тези механизми са отговорни за отключването и прогресията на патологичните обструктивни промени, типични за ПАХ. Последващото повишение на БСС води до увеличение на деснокамерното следнатоварване и прогресира до десностранна сърдечна недостатъчност и смърт.

Необходими са бъдещи проучвания, за да се определи кои от тези патологични особености отключват ПАХ и за определяне насоките на лечение.

Диагностична стратегия

Диагностичният процес при ПХ изисква серия от изследвания с цел да бъде поставена диагнозата, да се изясни клиничният клас на ПХ и типът на ПАХ, както и да се оценят функцио-



Фиг. 1. Пулмонална артериална хипертония: потенциални патогенетични и патобиологични механизми.
BMPR-2 = костен морфогенетичен рецепторен протеин 2 ген; ALK-1 = активин-рецептор-подобна киназа1 ген;
5-НТТ = серотонин транспортер ген; eс-NOS = азотен окис синтетаза ген; CPS = карбамил-фосфат синтетаза ген.

налните и хемодинамични нарушения. За практически цели би било полезно да се използва последователен подход, който включва четири етапа (фиг. 2):

I. Клинично подозрение за ПХ

II. Установяване на пулмоналната хипертония

III. Идентификация на клиничния клас на пулмоналната хипертония

IV. Оценка на пулмоналната артериална хипертония (тип, функционален капацитет, хемодинамика)

Клинично съмнение за пулмонална хипертония

Клинично съмнение за ПХ трябва да възниква при всеки случай на задух без явни белези на специфично сърдечно или белодробно заболяване или при пациенти с подлежащо белодробно или сърдечно заболяване в случай, че е налице влошаване на задуха, което не може да се обясни с подлежащото заболяване. Симптомите на ПХ включват умора, слабост, стенокардия, синкоп и абдоминален дискомфорт. Оплаквания в покой са налице само при много напреднали случаи.

Физикалните белези на ПХ⁴⁸ се долавят трудно и изискват клиничен опит. Те включват изпъкване вляво парастернално, акцентуирана пулмонална компонента на втори тон, холосистолен шум на трикуспидална инсуфициенция, диас-

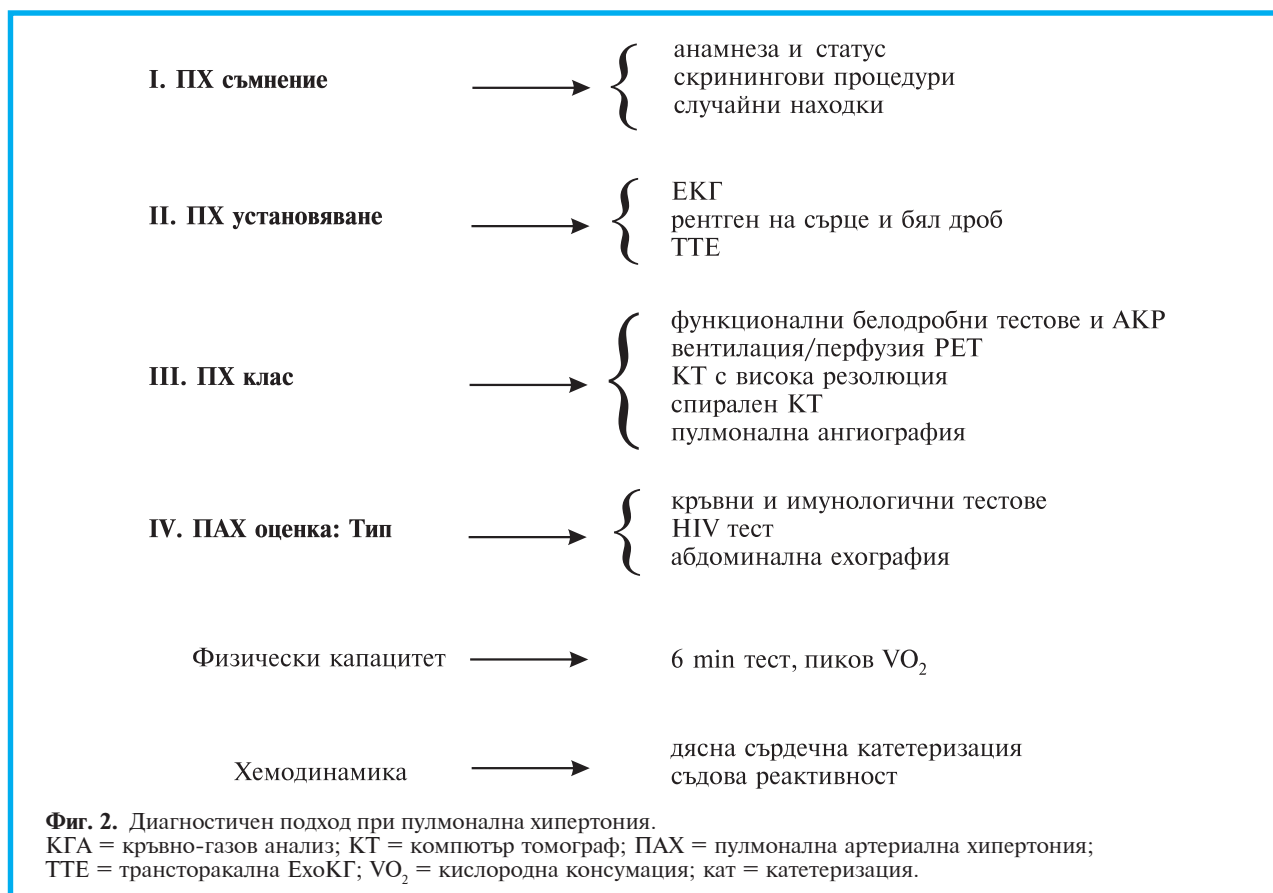
толен шум на пулмонална инсуфициенция и деснокамерен трети тон. Разширение на югуларните вени, хепатомегалия, периферни отоци, асцит и студени крайници са характерни за по-напредналите стадии с десностранна сърдечна недостатъчност в покой. Може да е налице централна цианоза (а понякога периферна цианоза и смесени форми). Аускултацията на белите дробове показва най-често нормална находка.

Клиничното съмнение възниква, когато симптомите и белезите са налице при пациенти със състояния, които могат да бъдат свързани с ПАХ, като БСТ, портална хипертония, HIV инфекция и вродени сърдечни заболявания с ляво-десни шънтове. При наличието на такива предразполагащи фактори някои експерти препоръчват периодичен скрининг с цел установяване на ранни фази на ПХ при асимптомни пациенти⁴⁹ (виж Специфични състояния по-долу).

Освен това, съмнение за пулмонална хипертония може да възникне при установяване на отклонения в електрокардиограмата (ЕКГ), рентгенографията на гръдния кош или ехокардиографията (ЕхоКГ), проведени в хода на изследване по други клинични причини.

Установяване на пулмоналната хипертония

Фазата на установяване изисква провеждането на изследвания с цел да се потвърди диагно-



зата ПХ. Те включват ЕКГ, рентгенография на гръден кош и трансторакална Доплер-ЕхоКГ.

ЕКГ

ЕКГ може да насочи или да потвърди наличието на ПХ при установяване на белези на деснокамерна (ДК) хипертрофия и ДК обременяване и дилатация на дясното предсърдие (ДП). ДК хипертрофия на ЕКГ е налице при 87%, а отклоняване на електрическата ос надясно - при 79% от пациентите с ИПАХ.⁴⁸ ЕКГ обаче е с недостатъчна сензитивност (55%) и специфичност (70%), за да се използва като скрининг за значима ПАХ.⁵⁰ Нормалната ЕКГ не изключва наличието на тежка ПХ.

Рентгенография на гръден кош

При 90% от пациентите с ИПАХ рентгенографията на гръден кош е променена към момента на поставяне на диагнозата.⁴⁸ Находката включва централна пулмонална артериална дилатация, която контрастира с периферно "окастряне" (загуба) на кръвоносни съдове. Може да се наблюдава уголемяване на ДП и ДК, което прогресира при по-напреднали случаи. Рентгенографията позволява изключването на придружаващи умерени до тежки белодробни заболявания или пулмонална венозна хипертония, дължаща се на левостранно сърдечно заболяване.

Трансторакална Доплер-ехокардиография

Трансторакалната Доплер-ЕхоКГ (ТТЕ) представя отличен неинвазивен скрининг-тест за пациенти със съмнение за ПХ. Чрез нея се оценява систолното налягане в а. pulmonalis ($AP_{\text{сист}}$) и се осигурява допълнителна информация относно етиологията и последствията от ПХ. $AP_{\text{сист}}$ е еквивалентно на систолното налягане в ДК (СНДК) при липса на обструкция в деснокамерния изходен тракт. СНДК се оценява чрез измерване на скоростта на кръвотока на трикуспидалната инсуфициенция - V и средната стойност на налягането в ДП (ДПН) по формулата: $СНДК = 4v^2 + ДПН$. ДПН представлява стандартизирана стойност или стойност, изведена от характеристиките на v. cava inferior или от състоянието на югуларните вени. Регургитационен джет на трикуспидална инсуфициенция се установява при по-голяма част (74%) от пациентите с ПХ.⁵² Повечето проучвания съобщават високо съвпадение (0,57-0,93) между трансторакалната Доплер-ЕхоКГ и десностранната сърдечна катетеризация (ДСК) при измерването на $AP_{\text{сист}}$.⁵³ За намаляване обаче на фалшиво положителните резултати⁵⁴ е необходимо да се определят специфични стойности за дефиниране на ПХ, оценена чрез трансторакалната Доплер-ЕхоКГ.

Вариациите в стойностите на СНДК са добре дефинирани при изследвания върху здрави

доброволци. В голяма група от мъже и жени на възраст от 1 до 89 г. е намерено СНДК 28 ± 5 mmHg (от 15 до 57 mmHg). СНДК се увеличава с възрастта и индекса на телесната повърхност.⁵⁵ Според тези данни лекостепенна ПХ може да се дефинира като ПАСН 36-50 mmHg или скорост на кръвотока на трикуспидалната регургитация в покой 2,8-3,4 m/s (приемайки нормално ДПН от 5 mmHg). Трябва да се отбележи, че при такава дефиниция могат да се очакват известен брой фалшиво положителни диагнози, особено при възрастни лица. При симптоматични пациенти (II-III клас по NYHA) е необходимо потвърждение с ДСК. При асимптоматични пациенти (I клас по NYHA) трябва да бъдат изключени придружаващи БСТ и да се проведе контролен ЕхоКГ преглед след шест месеца. Дефинирането на ниво на повишено СНДК не означава определяне на стойност, над която покачането на СНДК е клинично значимо, има предсказваща стойност за бъдещи последствия и/или изисква специфично лечение. Възможността за фалшиво отрицателни Доплер ЕхоКГ резултати също трябва да се отчита при клинична картина, насочваща към ПХ.⁵⁶

Допълнителните ЕхоКГ и доплерови параметри също са от значение за потвърждение на диагнозата и определяне на тежестта на ПХ, и включват размери и функция на дясна и лява камера, особености на трикуспидна, пулмонална и митрална клапи, деснокамерно изтласкване, параметри на левокамерното пълнене, размери на v. cava inferior и количество на перикардния излив.^{57,58}

Освен установяване на ПХ, ТТЕ спомага за отхвърляне на други възможни причини в диференциалната диагноза и дава началото на фаза III и IV на диагностичния процес. Чрез ТТЕ могат да се установят левостранни сърдечни клапни лезии и миокардни заболявания, отговорни за пулмонална венозна хипертония (клиничен клас 2) и вродени сърдечни заболявания с ляво-десен шънт (клиничен клас 1.3.2.). Венозното приложение на "разбит" физиологичен серум като контрастно вещество спомага за откриването на отворен foramen ovale или малък междупредсърден дефект (МПД) тип синус венозус, които могат да бъдат пропуснати при стандартен ТТЕ преглед. Трансезофатеална ЕхоКГ (ТЕЕ) се налага рядко и най-често се използва за потвърждаване наличието и оценка на точните размери на малки МПД.

Определяне на клиничния клас на пулмоналната хипертония

Следващата стъпка след установяването на ПХ е определяне на клиничния клас според клиничната класификация от Венеция (табл. 1).¹ Това се постига с помощта на тестове, като ТТЕ (както бе споменато по-горе), белодробни функ-

ционални тестове (БФТ) (включително артериален КГА) и вентилационна и перфузионна (V/Q) белодробна сцинтиграфия. При специфични случаи, ако се наложи, могат да се провеждат допълнителни тестове като КТ на гръден кош с висока резолюция, спирална КТ и пулмонална ангиография.

Функционални белодробни тестове и артериален кръвно-газов анализ

ФБТ и артериалният КГА могат да установят приноса на подлежащо заболяване на дихателните пътища и белодробния паренхим. Пациенти с ПАХ обикновено имат намален белодробен дифузионен капацитет за въглероден окис (DLCO) [обикновено в рамките на 40-80% от предвидения] и леко до умерено намаление на дихателните обеми. Артериалното парциално налягане на кислорода (P_{aO_2}) е нормално или само леко понижено, а артериалното парциално налягане на въглеродния двуокис (P_{aCO_2}) е намалено като резултат на алвеоларна хипервентилация. Хроничната белодробна обструктивна болест (ХОББ) като причина за хипоксична ПХ се доказва при наличието на необратима обструкция на дихателните пътища,⁵⁹ най-често с измерване на форсиран експираторен обем за 1 сек (ФЕО1). Тези пациенти обикновено са с нормално или повишено P_{aCO_2} , заедно с дихателна обструкция, увеличени остатъчни обеми и намален DL_{CO} . Съвременната диагноза на емфизема е чрез КТ с висока резолюция. Намаление на белодробния обем съвместно с намаление на DL_{CO} може да ни насочи към диагноза интерстициална белодробна болест (ИББ). Основният начин за доказване на тежестта на ИББ е отново КТ с висока резолюция.⁶⁰ При наличие на клинично съмнение, скрининговата нощна оксиметрия и полисомнографията ще изключат значима обструктивна сънна апнея/хипопнея и нощна десатурация.

Вентилационна и перфузионна (V/Q) белодробна сцинтиграфия

При ПАХ белодробната V/Q сцинтиграфия може да бъде напълно нормална. Възможно е наличието на малки периферни несегментни нарушения в перфузията. Тези участъци са с нормална вентилация и по този начин представляват нарушение в отношението V/Q. Белодробната V/Q сцинтиграфия е метод за диагностициране на хронична тромбоемболична ПХ (ХТЕПХ, клиничен клас 4).⁶¹ При ХТЕПХ перфузионните дефекти обхващат обикновено лобарни и сегментни области и водят до сегментни дефекти на перфузионния образ. Тъй като тези области са нормално вентилирани, се явява несъответствие в отношението V/Q. По отношение на разграничаването между ИПАХ и ХТЕПХ, V/Q сцинтиграфия показва сензитив-

ност 90-100% и специфичност 94-100%.⁶¹ Недостатък е, че чисти перфузионни дефекти (без съответни вентилаторни такива) се срещат и при вено-оклузивната болест. Подобен пациент изисква задълбочено по-нататъшно проучване (виж раздела за КТ с висока резолюция). При пациенти с паренхимно белодробно заболяване на перфузионните дефекти съответстват вентилаторни.

КТ на белия дроб с висока резолюция

КТ с висока резолюция осигурява подробен оглед на белодробния паренхим и улеснява диагнозата ИББ и емфизем. Интерстициални промени, подобни на тези при изразена СН, като дифузна централна опацификация тип матово стъкло и задебеляване на интерлобуларните септи, предполагат наличието на вено-оклузивна болест; допълнителни находки са лимфаденопатия, плеврални засенчвания и изливи.⁶² Дифузни билатерални задебелявания на интерлобарните септи и наличието на малки центрилобуларни недобре очертани нодуларни опацификации предполагат наличието на пулмонална капилярна хемангиоматоза.

Контрастна спирална КТ на белия дроб, пулмонална ангиография и магнитен резонанс

Контрастната спирална КТ е показана при пациенти с ПХ, когато V/Q сцинтиграфията открива сегментни или субсегментни нарушения в перфузията при нормална вентилация, т.е. наличие на несъответствие в отношението V/Q и може да демонстрира хронични централни белодробни тромбоемболи. КТ белези на хронична белодробна тромбоемболична болест са пълно запушване на пулмоналните артерии, ексцентрични дефекти в изпълването, съответстващи на тромби, реканализация и стенози или мрежовидни дефекти.^{63,64}

Класическата пулмонална ангиография все още е необходима в диагностично-лечебния план на ХТЕПХ за по-доброто разпознаване на пациентите, които биха имали полза от интервенционална ендартеректомия.⁶¹ Пулмоналната ангиография е по-точна за диагностицирането на дистални обструкции и е показана в случаите, когато контрастната спирална КТ не дава ясни заключения при пациенти с клинично и белодробно-сцинтиграфско подозрение за ХТЕПХ. Тази процедура може да бъде безопасно осъществена от опитен екип при пациенти с тежка ПХ. Важни технически детайли включват използването на модерни контрастни вещества, селективно инжектиране в десните и леви основни клонове и множество проекции.

Магнитният резонанс все повече се използва при пациенти с ПАХ за оценка на патологичните и функционални промени както в сърцето, така и в пулмоналната циркулация.⁶³ Необ-

ходим е обаче допълнителен опит преди въвеждането на този метод за рутинна оценка на пациентите с ПАХ.

Оценка на пулмоналната артериална хипертония (тип, физически капацитет, хемодинамика)

Когато клиничният клас на ПАХ (клиничен клас I) е определен, са необходими допълнителни изследвания за точна идентификация на типа ПАХ и за оценка на физическия капацитет и хемодинамиката.

Лабораторни изследвания

Необходими са лабораторни изследвания, включващи биохимия, хематологични показатели и хормони на щитовидната жлеза. Трябва да се проведе скрининг за тромбофилия - антифосфолипидни антитела (лупусен антикоагулант, антикардиолипинови антитела). БСТ се диагностицират предимно по клинични и лабораторни критерии, а също така чрез автоимунен скрининг, състоящ се от антинуклеарни антитела (ANA), които включват антицентромерни антитела, анти-SCL70 и RNP. Около една трета от пациентите с ИПАХ имат позитивен, но нисък антикуклеарен антиядло титър ($\leq 1:80$ разреждане).⁶⁵ Пациенти със значително повишени ANA и насочваща клинична картина изискват по-нататъшна серологична оценка и консултация с ревматолог. Освен това всички пациенти трябва да дадат съгласието си и да осъществят HIV серологично тестване.

Ехография на коремни органи

Цироза на черния дроб и/или портална хипертония могат да бъдат достоверно изключени с помощта на ехография на коремни органи. Цветният Доплер помага за отдиференциране на пасивната портална хипертония, дължаща се на десностранна СН, от порталната хипертония, причинена от увеличен трансхепатален венозен градиент вследствие на чернодробната цироза. Използването на контрастни вещества може да подобри диагностиката.⁶⁶ Порталната хипертония може да бъде потвърдена чрез установяване на повишен градиент между свободното и оклудирано (капилярно) чернодробно венозно налягане, измерено при ДСК (виж порто-пулмонална хипертония).⁶⁷

Физически капацитет

Обективната оценка на физическия капацитет при пациенти с ПАХ е необходима за определяне тежестта на заболяването^{68,69} и ефекта от лечението.^{70,71} Най-често използваният работен тест при ПХ е шест-минутният тест с ход по равно и кардиопулмоналната работна проба с измерване на газовата обмяна.

Шест-минутният тест с ход по равно (6МТ) е лесен за изпълнение и евтин.⁷² Той има прогностична стойност по отношение на преживяемостта при ИПАХ и корелира обратно с функционалния клас (ФК) по NYHA.⁶⁸ 6МТ обикновено се комбинира със скалата на Borg, която оценява субективното ниво на задух по време на натоварване. Намалението на артериалната кислородна сатурация $>10\%$ по време на 6МТ увеличава смъртността с 2,9 пъти за период на проследяване средно от 26 месеца.⁷³ 6МТ е класическата “първична” крайна цел в по-голямата част от контролираните клинични проучвания при ПАХ.⁷⁰

Кардиопулмоналната работна проба (КПРП) позволява измерване на вентилацията и пулмоналната газова обмяна по време на физическо натоварване и осигурява допълнителна “патофизиологична” информация. Пациентите с ПАХ показват намалена VO_2 на върха на натоварването, намален физически капацитет, намалено отношение на нарастването на VO_2 спрямо нарастването на натоварването, намален анаеробен праг и намален $peak\ oxygen\ puls$ на върха на натоварването. При тези пациенти е налице и увеличен наклон на кривата на VCO_2 , говорещ за неефикасна вентилация.⁶⁹ VO_2 на върха на натоварването корелира с прогнозата при пациенти с ПАХ.⁶⁹

КПРП е използвана при скоростни мултицентрови проучвания, но не успява да потвърди подобренията, наблюдавани със 6МТ.^{74,75} Вероятно обяснение за това е фактът, че КПРП е технически по-трудна от 6МТ и нейните резултати се влияят от опита на центровете. Друго възможно обяснение може да бъде липсата на сензитивност на КПРП за измерване на терапевтичния отговор, тъй като терапията оказва по-малък ефект върху максималното в сравнение със субмаксималното натоварване.

Хемодинамика

ДСК е необходима за потвърждаване на диагностиката ПАХ, за оценка на тежестта на хемодинамичното нарушение и за оценка на съдовата реактивност на белодробната циркулация. Следните параметри трябва да се оценяват при всяко изследване: сърдечна честота (СЧ), ДПН, ПАН (систолично, диастолично и средно), пулмо-капилярно налягане (ПКН), сърдечен дебит (с термодилуция или метода на Fick в случаи на ляво-десни шънтове), артериално налягане (АН), белодробно и системно съдово съпротивление, артериална и смесена венозна кислородна сатурация (и сатурация във *v. cava superior* в случаи на ляво-десни шънтове).

ПАХ се дефинира като средно ПАН $>25\text{ mmHg}$ в покой или $>30\text{ mmHg}$ при натоварване, ПКН $\leq 15\text{ mmHg}$ и БСС $>3\text{ mmHg/l/min}$ (едини-

ци на Wood). Лева сърдечна катетеризация е необходима само в редките случаи, когато ПКН не може да бъде измерено достоверно.

Потвърждение на диагнозата с ДСК е необходимо в случаи на симптоматични пациенти (II и III ФК по NYHA) с лекостепенна ПХ, оценена чрез Доплерова ЕхоКГ (виж по-горе за дефиниция), за да се идентифицират пациентите, които се нуждаят от по-нататъшни диагностични и терапевтични процедури. Оценката на ПКН може да позволи разграничаване между артериална и венозна ПХ при пациенти с придружаващи сърдечни заболявания.

ДСК е необходима и при пациенти с дефинитивна умерена към високостепенна ПАХ, тъй като хемодинамичните особености имат прогностична стойност.²

Повишеното средно ДПН, средно ПАН, намаленият сърдечен дебит и централната венозна кислородна сатурация идентифицират пациентите с ИПАХ с най-лоша прогноза. Хемодинамичните показатели са използвани за оценка на естествения ход на ИПАХ при отделния пациент чрез прилагане на вероятно уравнение², което се използва и за оценка на дългосрочния ефект на новите терапевтични методи върху преживяемостта.⁷⁶⁻⁷⁸ Тази формула е изведена при пациенти на конвенционална терапия, проследявани преди почти 15-20 г., които могат да не представляват подходяща “контролна” група за сегашната ПАХ популация.

Неконтролирани проучвания предполагат, че дългосрочното лечение с калциеви антагонисти (Са антагонисти) подобрява преживяемостта в редките случаи на пациенти с позитивен отговор на острия съдово-реактивен тест, в сравнение с тези, които не отговарят.⁷⁹ Смята се, че пациенти, които биха имали полза от дългосрочно лечение с Са антагонисти, могат да бъдат идентифицирани с остър вазодилаторен тест по време на ДСК.⁸⁰ За дефинитивното определяне на пациентите, които биха имали полза от лечение с Са антагонисти, са предложени следните изисквания: (1) демонстрация на положителен остър съдово-реактивен отговор и (2)

потвърждение на продължителен отговор на дългосрочната терапия с Са антагонисти.⁸¹

Острият вазодилаторен тест трябва да се прилага само с късо-действащи пулмонални вазодилатори по време на първоначална ДСК в опитни центрове с цел намаляване на потенциалните рискове.⁸² Използваните към настоящия момент медикаменти са интравенозен (i.v.) Prostacyclin или Adenosine и инхалаторен азотен окис.^{83,84} Полуживот, дозови граници, стъпки на покачване и продължителност на приложението са представени в табл. 5.

Положителният остър съдово-реактивен отговор (позитивни остри респондери) се дефинира като понижаване на средното ПАН ≥ 10 mmHg и достигане на абсолютна стойност на средното ПАН ≤ 40 mmHg при налично увеличение или съхранение на сърдечния дебит.^{11,81,85} Обикновено само около 10-15% от пациентите с ИПАХ изпълняват тези критерии.^{81,83} Много вероятно е позитивните остри респондери да покажат продължителен отговор на дългосрочната терапия с Са антагонисти и те са единствените пациенти, които могат да бъдат безопасно подложени на този вид терапия. Емпирично лечение с Са антагонисти без остър съдово-реактивен тест не се препоръчва поради възможни тежки странични ефекти.

Позитивните дългосрочни респондери на лечение с Са антагонисти във високи дози се дефинират като пациенти с ФК I или II по NYHA и почти нормална хемодинамика след няколко месечно лечение единствено с Са антагонисти. Само около половината от позитивните остри ИПАХ респондери се оказват позитивни дългосрочни респондери⁸¹ на Са антагонисти и само при тях се препоръчва продължение на лечението с Са антагонисти като единствен медикамент.

Ползата от острите съдово-реактивни тестове и дългосрочно лечение с Са антагонисти при пациенти с ПАХ, свързана с подлежащи заболявания като БСТ или вродени сърдечни малформации, е по-малко изяснена в сравнение с ИПАХ.^{81,86} Въпреки това експертите препоръч-

Табл. 5. Начин на приложение на най-често използваните субстанции за тестване на реактивността на белодробните съдове

Медикамент	Приложение	Полуживот	Дозови граници ^a	Стъпки на покачване ^b	Продължителност ^c
Epoprostenol	i.v.	3 min	2-12 ng/kg/min	2 ng/kg/min	10 min
Adenosine	i.v.	5 - 10 s	50-350 μ g/kg/min	50 μ g/kg/min	2 min
Азотен окис	inh.	15 -30 s	10-20 ppm	-	5 min ^d

^a Начална и максимална доза

^b Увеличаване на дозата с всяка стъпка

^c Продължителност на приложението на всяка стъпка

^d По отношение на азотния окис се предвижда една стъпка в рамките на дозовите граници

ват тестване на пациентите за остра съдова реактивност и търсене на дългосрочен отговор на Са антагонисти при подходящи пациенти.

Белодробна биопсия

Откритата или торакоскопска белодробна биопсия носи значителен риск от заболяемост и смъртност. Поради ниската вероятност за промяна на диагнозата или лечението, рутинна биопсия не се препоръчва.

Оценка на тежестта

Няколко променливи имат прогностично значение при ИПАХ, оценени базално или след насочено лечение.⁷¹ Много малко информация е достъпна за други състояния като ПАХ в резултат на БСТ, вродени ляво-десни шънтове, HIV инфекция или портална хипертония. При тези състояния допълнителни фактори могат да допринесат за общия изход. ПАХ в резултат на БСТ има по-лоша прогноза в сравнение с ИПАХ, а пациентите с ПАХ при вродени ляво-десни шън-

тове имат по-бавно прогресиращ ход на заболяването в сравнение с пациентите с ИПАХ.

На практика прогностичната стойност на една променлива при отделния пациент може да бъде по-малка от стойността на множество, действащи еднопосочно променливи (табл. 6).

Клинични показатели

Сред клиничните показатели изходният ФК по NYHA има ясна прогностична стойност при пациенти с ИПАХ на конвенционална терапия.² Тази прогностична стойност се запазва, когато ФК по NYHA се оценява преди или 3 месеца след започване на лечение с Epoprostenol.^{77,87} Анамнезата за десностранна СН преди започване на лечение с Epoprostenol има отрицателна прогностична стойност.⁸⁷ Класификацията на СЗО, предложена в Evian, е адаптация на NYHA класификацията за ПАХ и много клиницисти се позовават на двете почти идентични класификации като NYHA/СЗО функционална класификация (табл. 7).^{11,12}

Физически капацитет

Няколко изследователи са доказали, че 6MT има голямо прогностично значение при ПАХ: Miyamoto и сътр.⁶⁸ посочват, че пациенти с ИПАХ, изминаващи по-малко от 332 m имат значително по-лоша преживяемост в сравнение с тези, изминаващи по-голямо разстояние. В друго проучване е изчислено, че всеки допълнително извървяни 50 m при пациенти с ИПАХ водят до 18% намаление на смъртността.⁷³ Предварителни данни показват, че артериална кислородна десатурация >10% по време на 6MT увеличава смъртността 2,9 пъти при средно проследяване от 26 месеца.⁷³ Пациенти с ФК III или IV по NYHA, извървяващи ≤250 m преди започване на лечение с Epoprostenol или <380 m три месеца след началото на терапията, имат значително по-лоша прогноза в сравнение с пациенти, извървяващи по-големи разстояния.⁸⁷ Абсолютната промяна в изминатото разстояние при 6MT на фона на лечение с Epoprostenol няма прогностична стойност.

Върхова $VO_2 < 10,4 \text{ ml/kg/min}$, оценена чрез КППП, е свързана с лоша прогноза при пациентите с ПАХ.⁶⁹

Ехокардиографски показатели

Наличието и големината на перикардния излив, оценен чрез ТТЕ, има ясно изразено прогностично значение при пациенти с ИПАХ.^{88,89} Освен това големината на ДП и левокамерният индекс на ексцентричност влияят върху прогнозата при пациентите с ИПАХ.⁸⁹

Доплеровият деснокамерен⁹⁰ индекс, т.е. Tei

Табл. 6. Прогностични показатели при пациенти с ИПАХ

Клиничен показател

Функционален клас по NYHA
Функционален клас по NYHA при хронично лечение с Epoprostenol
Анамнеза за десностранна сърдечна недостатъчност

Физически капацитет

Разстояние при 6MT
Разстояние при 6MT при хронично лечение с Epoprostenol
Върхова VO_2

Ехокардиографски показатели

Перикарден излив
Големина на дясното предсърдие
Индекс на ексцентричност на лявата камера
Доплеров индекс на дясна камера (Tei)

Хемодинамика

Налягане в дясно предсърдие
Средно ПАН
Сърдечен дебит
Смесена венозна O_2 сатурация
Положителен остър отговор при съдово-реактивните тестове
Понижаване на БСС <30% след 3 месечно лечение с Epoprostenol

Лабораторни показатели

Хиперурикемия
Изходен BNP (Brain natriuretic peptide)
BNP след 3 месечно лечение
Установими стойности на тропонин, особено постоянно отделяне
Плазмен норадреналин
Плазмен ендотелин-1

Табл. 7. NYHA/C3O Класификация на функционалния статус при пациенти с пулмонална хипертония^{11,12}

Клас	Описание
I	Пациенти с пулмонална хипертония, без ограничение в нормалната си физическа активност; обичайната физическа активност не предизвиква усилване на задуха, умора, гръдна болка или пресинкоп.
II	Пациенти с пулмонална хипертония, с леко ограничена физическа активност; без оплаквания в покой, но обичайната физическа активност предизвиква засилване на задуха, умора, гръдна болка или пресинкоп.
III	Пациенти с пулмонална хипертония с изразено ограничение във физическата активност; без оплаквания в покой, но по-малки от обичайните физически усилия предизвикват засилване на задуха, умора, гръдна болка или пресинкоп.
IV	Пациенти с пулмонална хипертония, които не могат да извършат и най-малката физическа активност и които могат да имат прояви на десностранна сърдечна недостатъчност в покой. Задух и/или умора могат да са налице в покой и се увеличават от почти всяка физическа активност.

индексът, е променлива, която оценява както систолната, така и диастолната функция на ДК и има прогностична стойност при ПАХ.⁹¹

Хемодинамика

Увеличение на средните ДПН и ПАН в покой, както и намаленият сърдечен дебит и централна венозна O₂ сатурация, определят пациентите с ИПАХ с най-лоша прогноза.² Пациенти с позитивен остър отговор на съдово-реактивните тестове имат по-добра прогноза в сравнение с неотговарящите.^{79,83,92}

При анализ върху една променлива, основните хемодинамични параметри, свързани с лош изход при ИПАХ пациентите, лекувани с Epoprostenol, са ДПН >12 mmHg и средно ПАН > 65 mmHg⁸⁷, дори при липса на потвърждение на второто твърдение от други проучвания.⁷⁷ След три-месечно лечение с Epoprostenol спадане на БСС <30% в сравнение с изходното е свързано с лоша прогноза.⁸⁷

Лабораторни изследвания

Хиперурикемия се наблюдава често при пациенти с ПХ и е свързана с хемодинамични нарушения, напр. увеличено ДПН и увеличена смъртност при ИПАХ.⁹³ VNR се увеличава при деснокамерно тензионно обременяване и се свързва с тежестта на деснокамерна дисфункция и смъртността при ПАХ.⁹⁴

Свързани с преживяемостта са също плазмените нива на норадреналин⁹⁵ и ET-1.⁹⁶ Напоследък бе открито, че нивото на тропонин⁹⁷, изходно и след насочено лечение, има прогностично значение при пациентите с ПАХ.

Лечение

Лечението на ПАХ традиционно се характеризира със своята сложност и малкия брой терапевтични варианти.⁹⁸ Напоследък наблюдава-

ме огромна промяна: от бавна прогресия в миналите десетилетия към значителен брой рандомизирани контролирани проучвания (РКП), завършени през последните няколко години. Много от съществуващите терапевтични възможности, считани за ефективни (напр. перорални антикоагуланти, кислород, Са антагонисти), не са подкрепени от РКП и не са одобрени от Регулиращите агенции за специфично лечение при ПАХ.

Целта на този раздел е да разгледа всяка една от терапевтичните възможности според нивото на доказателствата, предложено от Комитета за практически ръководства към ЕДК.¹⁶ Изложен е също клас на препоръките¹⁶ по отношение на клиничната ефикасност на терапевтичните режими, които не са изпитвани в РКП, като перорални антикоагуланти, кислород, Са антагонисти, атриална балонна септостомия и/или белодробна трансплантация. Осигурена е и информация относно специфичното за отделните страни одобрение и наименование на всяка субстанция. В заключение се предлага основан на доказателства лечебен алгоритъм, който осигурява помощ при селективното използване на всеки един от начините на лечение.

Въведение към ниво на доказателствата и клас на препоръките

Системата за степенуване на нивото на доказателствата е основана предимно на броя благоприятни РКП, проведени по отношение на дадена терапевтична стратегия¹⁶ (табл. 8) и е адаптирана към специфичните изисквания на едно рядко заболяване. Единствената разлика е, че в категория В не се включват “нерандомизирани проучвания”, тъй като всички проучвания при ПАХ са доста малки и следователно са включени в категория С. В категория В са включени “множество рандомизирани клинични проучвания с хетерогенни резултати”, защото такава

ситуация може да възникне (и е възниквала) и тази дефиниция е по-разбираема, дори когато крайният резултат е, че “едно рандомизирано клинично проучване” е с позитивен резултат. Анализът взема предвид малките проучвания и РКП при пациенти с ПАХ, публикувани в реномирани списания или представени на скорошни големи конгреси.

Табл. 8. Ниво на доказателства за ефикасност

Ниво на доказателства

Ниво на доказателства А Данни от множество рандомизирани клинични проучвания или метаанализи

Ниво на доказателства В Данни от едно рандомизирано клинично проучване или множество проучвания с хетерогенни резултати

Ниво на доказателства С Консенсус на мненията на експертите и/или малки проучвания, ретроспективни проучвания, регистри

Системата на степенуване за нивото на доказателствата, основана на броя на РКП, има някои ограничения, които трябва да се вземат предвид и по възможност да се коригират.⁹⁹ На практика нивото на доказателствата може да се промени във времето в резултат на проведени допълнителни проучвания. Освен това системата за степенуване не отчита големината на кохортата на РКП и “малките” РКП носят същата тежест, както и големите. Нивото на доказателствата за ефикасност не трябва да се бърка с нивото на клинична ефикасност, което зависи от крайния фармакодинамичен ефект на веществото и от възможните странични ефекти и недостатъци (напр. сложен начин на приложение). Например, терапевтична стратегия с по-добри резултати, но само едно проведено или без РКП, се степенува съответно В или С, в сравнение с терапевтична стратегия с по-лоши резултати и повече странични ефекти, оценена в повече от едно РКП, която може да бъде степенувана като А. Регулаторните агенции могат да одобряват дадена терапевтична стратегия на базата на едно РКП с подходяща големина на кохортата и подходящи статистически изисквания.

Клас на препоръките (табл. 9) е базиран на нивото на клинична ефикасност, което се очаква от дадената терапевтична процедура.

Както класът на препоръките, така и нивото на доказателствата са създадени за да се охарактеризира всеки един терапевтичен режим (табл. 10). Не се определя клас на препоръките за медикаменти, достъпни само за включените в РКП пациенти. Осигурена е и информацията относно специфичното за отделните страни регулаторно одобрение и наименование на всяка субстанция (табл. 11).

Табл. 9. Степенуване според класа на препоръките

Клас I Доказателство и/или общо съгласие, че дадена диагностична процедура/лечение е благоприятна(о), полезна(о) и ефективна(о)

Клас II Противоречиви доказателства и/или различни мнения относно ползата/ефикасността на лечението

Клас IIa Преобладават доказателствата/мненията в подкрепа на ползата/ефикасността

Клас IIb Ползата/ефикасността е по-слабо подкрепена с доказателства/мнения

Клас III^a Доказателство или общо съгласие, че лечението не е полезно/ефективно, а в някои случаи може и да навреди

^a Употребата на клас III не се препоръчва от ЕДК

Общи мерки

Общите мерки са свързани с ограничаване на неблагоприятното въздействие на някои обстоятелства и външни субстанции при пациенти с ПАХ. Както и при други клинични състояния влиянието на тези мерки не е доказано научно и препоръките са базирани на експертно мнение.

Клас IIa; ниво на доказателства С

Физическа активност. Не е установено дали физическата активност оказва негативно влияние върху еволюцията на ПАХ. Въпреки това, потенциално опасни симптоми като тежък задух, синкоп и гръдна болка, трябва да бъдат избягвани. Физическата активност трябва да се ограничи до свободно от симптоматика ниво за да се поддържа скелетната мускулатура в добро състояние. След храна или при екстремни температури физическата активност трябва да се избягва. Подходящ режим на ежедневните занимания може да подобри качеството на живот и да намали честотата на поява на симптомите.

Пътуване/изкачване на височина. Хипоксията може да провокира вазоконстрикция при пациенти с ПАХ. Разумно е да се избягва хипобарната хипоксия, която започва на височини между 1500 и 2000 m. Комерсиалните самолети са пригодени да създават налягане, съответстващо на надморска височина между 1600 и 2500 m и при пациентите с ПАХ се налага допълнително подаване на кислород. Преди предприемане на всяко пътуване е необходимо да се осигури информация за най-близките клиници за лечение на ПХ. **Профилактика на инфекциозни заболявания.** Пациентите с ПАХ имат склонност към развитие на пневмония, което е причина за смърт в 7% от случаите. Белодробните инфекции не се понасят добре и трябва да бъдат диагностицирани и лекувани възможно най-бързо. Препоръчва се вак-

Табл. 10. Клас на препоръките и ниво на доказателствата за ефикасност при ИПАХ

Лечение	Клас на препоръките			Ниво на доказателства
	I	IIa	IIb	
Общи мерки		X		C
Перорални антикоагуланти ^a		X		C
Диуретици	X			C
Digoxin			X	C
Кислород ^b		X		C
Ca антагонисти ^c	X			C
Epoprostenol	X			A
Treprostinil		X		B
Poprost (inh)		X		B
Poprost (i.v.)		X		C
Beraprost			X	B
Bosentan	X ^d			A
Sitaxsentan ^e				B
Ambrisentan ^e				C
Sildenafil	X ^d			A
Комбинирана терапия			X	C
Атриална балонна септостомия		X		C
Белодробна трансплантация	X			C

^a IIa за ИПАХ, IIb за други ПАХ състояния
^b Ако кислородната артериална сатурация е < 90%
^c Само при пациенти с остър отговор на реактивните тестове, I за ИПАХ, IIb за други ПАХ състояние
^d IIa B при IV ФК по NYHA
^e Тези медикаменти са достъпни към момента само за включени в РКП пациенти и за тях не е даден клас на препоръките

Табл. 11. Специфично за отделните страни регулаторно одобрение и наименование на свързаните с ПАХ терапевтични процедури

Лечение	Държава	Наименование	
		Етиология	ФК по NYHA/СЗО
Перорални антикоагуланти	-	-	-
Диуретици	-	-	-
Digoxin	-	-	-
Кислород	-	-	-
Ca антагонисти	-	-	-
Epoprostenol	Европа ^a	ИПАХ	III - IV
	САЩ, Канада	ИПАХ и ПАХ-БСТ	III - IV
Treprostinil	САЩ	ПАХ	II - III - IV
Poprost (inh)	Европейски съюз	ИПАХ	III
	Австралия	ИПАХ, ПАХ-БСТ и ХТЕПХ	III - IV
Poprost (i.v.)	Нова Зеландия	ПАХ	III - IV
Beraprost	Япония, Корея	ИПАХ	II - III - IV
Bosentan	Европейски съюз	ПАХ ^b	III
	САЩ, Канада	ПАХ	III - IV
Sitaxsentan	-	-	-
Ambrisentan	-	-	-
Sildenafil	-	-	-
Атриална балонна септостомия	-	-	-
Белодробна трансплантация	-	-	-

ПАХ-БСТ: пулмонална артериална хипертония, свързана с болести на съединителната тъкан; ХТЕПХ: неоперативна хронична тромбоемболична пулмонална хипертония; ИПАХ: идиопатична пулмонална артериална хипертония; ПАХ: пулмонална артериална хипертония.

^a Epoprostenol в Европа не е регистриран чрез централизираната процедура на Европейската Агенция по Лекарствените Средства (ЕАЛС), но е одобрен в различни Европейски държави.

^b Ефикасност е доказана при ИПАХ и ПАХ-БСТ без значимо пулмонално интерстициално заболяване.

синачия срещу грип и пневмококова пневмония. Наличието на персистиращ фебрилитет при пациенти с i.v. катетер за продължително приложение на Epoprostenol поражда съмнение за катетерна инфекция.

Бременност, контрацепция и постменопаузална хормонална терапия.¹⁰⁰ Бременността и раждането при пациенти с ПАХ са свързани с повишена честота на клинично влошаване и смърт.^{101,102} Въпреки описанието на успешно протекли бременности при пациентки с ИПАХ,¹⁰³ на жените в детородна възраст силно се препоръчва използването на подходящи противозачатъчни методи. Съществува консенсус в ръководствата на American Heart Association и American College of Cardiology по отношение на избягване на забременяване или прекъсване на бременността при жени с цианотични вродени сърдечни пороци, ПХ и синдром на Eisenmenger. Експертният консенсусен документ на ЕДК за сърдечно-съдови заболявания и бременност подчертава, че тежката пулмонална съдова болест носи риск от 30-50% майчина смъртност.¹⁰⁴ Въпреки това не съществува съгласие между експертите за най-подходящия противозачатъчен метод при тези пациентки. Безопасността на хормоналната противозачатъчна терапия е поставена под съмнение поради нейния протромботичен ефект. От друга страна достъпните към момента противозачатъчни с ниско естрогеново съдържание и едновременната перорална антикоагулантна терапия намаляват описания риск. Скорошни проучвания при големи групи пациенти не успяват да открият връзка между приема на хормонални противозачатъчни средства и ПАХ.¹⁰⁵ Някои експерти предлагат използването на продукти без естроген, оперативна стерилизация или бариерни методи на контрацепция. Няма яснота по въпроса относно хормоналната терапия при постменопаузални пациентки с ПАХ. По всяка вероятност такава терапия е оправдана само при наличието на непоносими менопаузални симптоми и в съчетание с антикоагулация.

Хемоглобиново ниво. Пациентите с ПАХ са много чувствителни към понижаване на хемоглобиновата концентрация. Всякакъв тип лека анемия трябва да бъде неотложно лекувана. От друга страна пациентите с дълго съществуваща хипоксия, напр. тези с дясно-ляв шънт, са склонни към развитието на еритроцитоза с повишени нива на хематокрита. В такива случаи е показано извършването на флеботомия (виж раздела за синдром на Eisenmenger) при хематокрит над 65% при симптоматични пациенти (главоболие, намалена концентрация) с цел редуциране на страничните ефекти от хипервискозитета.¹⁰⁶

Съпътстваща медикация. Необходимо е да се избягват медикаменти, които взаимодействат с пероралните антикоагуланти или увеличават рис-

ка от гастроинтестинално кървене. Въпреки че НСПВС не изглежда да са свързани с ПАХ от проведените досега проучвания,¹⁰⁵ тяхната употреба може допълнително да редуцира гломерулната филтрация при пациенти с нисък сърдечен дебит и преренална азотемия. Свързаните с ПАХ анорексогени са извадени от употреба. Ефектите на новата генерация серотонин-свързани анорексогени не са известни, но досега няма доклади за пулмонално-свързани странични ефекти. Ефикасността на съвременната терапия на хроничната “двукамерна” СН с АСЕ-инхибитори и бета-блокери не е потвърдена при пациенти с ПАХ.¹⁰⁷ Емпиричната употреба на тези медикаменти дори в малки дози може да доведе до тежки странични ефекти като хипотония и десностранна СН и не се препоръчва.

Психологична подкрепа. Пациентите с ПАХ имат средна продължителност на живота 40 години и ограничен физически капацитет, който може значително да промени предишния им начин на живот. Освен това информация за тежестта на заболяването е достъпна чрез различни непрофесионални източници, които могат да бъдат неосъвременени, объркващи или недостатъчно ясни. По тази причина много пациенти с ПАХ страдат в различна степен от безпокойство и/или депресия, което може да окаже значително влияние върху начина им на живот. Ролята на ПАХ-експерта е важна с оглед получаване на подходящата информация (включително съобщаване на лошите новини)¹⁰⁸ и при необходимост насочване на пациента към психолог или психиатър. Полезни са също и помощни групи за пациентите и техните семейства с или без участие на психолог или психиатър, тъй като те подобряват разбирането и приемането на болестта.¹⁰⁹

Планова хирургична намеса. Въпреки че подходящи проучвания не са провеждани, очакванията са, че плановата хирургия носи повишен риск при пациенти с ПАХ. Освен това рискът нараства с повишение на ФК по NYHA и в случаите на гръдни или коремни интервенции. Не съществува яснота и по въпроса за анестезията, но по всяка вероятност епидуралната се толерира по-добре от общата анестезия. Последната трябва да се прилага само от опитен анестезиолог в присъствието на ПХ-експерт с цел избиране на най-подходящото лечение в случай на усложнение. Пациентите на лечение с i.v. Epoprostenol и s.c. Treptostinil би трябвало да имат по-малко усложнения в сравнение с пациентите на перорални или инхалаторни режими. Последните са подложени на временни затруднения в лекарственото приложение в резултат на гладуване, обща анестезия или асистирана вентилация. В случаите, когато се предвижда дълъг период на невъзможност за приемане на медикамента (повече от 12-24 h), се препоръчва преминаване към

i.v. приложение за времето на интервенцията. Спирането на антикоагулантната терапия е за възможно най-краткия период от време и при провеждане на профилактика на дълбоките венозни тромбози.

Фармакологична терапия

Перорална антикоагулантна терапия

Логиката за използване на перорална антикоагулантна терапия при пациенти с ПАХ произлиза от наличието на традиционни РФ за венозна тромбоемболия като СН и заседнал начин на живот, както и от доказателствата за тромбофилна предиспозиция^{41,42}, за тромботични промени в пулмоналната микроциркулация^{5,6} и еластичните пулмонални артерии.¹¹⁰

Доказателствата за благоприятни ефекти на пероралната антикоагулантна терапия при пациенти с ИПАХ или ПАХ, свързана с анорексогени, са на базата на ретроспективен анализ на едноцентрови проучвания.^{79,111,112} Дизайнът на тези проучвания не включва рандомизиране и в тях са включени само пациенти с ИПАХ и ПАХ, свързана с анорексогени.

Желаното ниво на антикоагулация (INR) при пациенти с ИПАХ е между 1,5 и 2,5 за повечето центрове в Северна Америка и между 2,0 и 3,0 за Европейските центрове.

Доказателствата, подкрепящи антикоагулацията при пациенти с ИПАХ, могат да бъдат екстраполирани за други пациенти с ПАХ, при условие че съотношението риск/полза е внимателно преценено.

Преобладава мнението, че рискът от гастроинтестинално кървене е по-висок при пациенти с ПАХ, свързана с БСТ. Пациенти с ПАХ, свързана с вродени сърдечни дефекти с интракардиален шънт, имат повишен риск от хемоптиза, но също така и повишен риск от парадоксални емболии в пулмоналната артерия и церебрална венозна тромбоза.²⁷ Пациентите с порто-пулмонална хипертония имат повишен риск от кървене от гастроинтестиналния тракт в резултат от наличието на варици и ниски нива на тромбоцитите. Пациенти с ПАХ на хронична i.v. терапия с Epoprostenol се антикоагулират при липсата на контраиндикации и това се дължи на допълнителния риск от катетер-свързана тромбоза.

В скорошните РКП 51-86% от пациентите приемат перорални антикоагуланти. Интересен е фактът, че най-високо ниво на лечение с перорални антикоагуланти се наблюдава при проучвания с предимно ИПАХ пациенти с III и IV ФК по NYHA, докато най-ниска честота на прием се отбелязва в проучване, включващо само пациенти със склеродермия.¹¹³ Трябва да бъде отбелязано, че липсват доказателства за разлика в ефикасността на пероралната антикоа-

гулантна терапия в зависимост от ФК или други показатели за тежестта на заболяването.

*Клас IIa; ниво на доказателства C за ИПАХ.
Клас IIb; ниво на доказателства C
за други ПАХ състояния*

Диуретици

Пациенти с декомпенсирана десностранна СН развиват задръжка на течности, която води до повишено ЦВН, абдоминална органна конгестия, периферни отоци и в напреднали случаи - асцит. Подходящата диуретична терапия в случаи на десностранна СН води до ясно изразено симптоматично и клинично подобрене при пациенти с ПАХ, дори при липсата на специфични РКП. В скорошните РКП по отношение на съвременната насочена терапия 49-70% от пациентите приемат диуретици. Въпреки това липсата на проучвания със специфичните класове диуретици при ПАХ и индивидуалната вариативност в отговора, остават избора за типа и дозата на медикамента при индивидуалния пациент на опита на лекаря. Серумните електролити и показателите за бъбречната функция трябва да се проследяват при пациенти на диуретична терапия.

Клас I; ниво на доказателства C

Кислород

Повечето от пациентите с ПАХ (с изключение на тези с вродени сърдечни пороци) извяват само лекостепенна хипоксемия в покой. Патологичният механизъм включва ниска смесена венозна кислородна сатурация, дължаща се на нисък сърдечен дебит и само лека промяна в отношението вентилация - перфузия. При някои пациенти с изразена хипоксемия може да се открие вторично отваряне на foramen ovale. При пациенти с ПАХ при вродени сърдечни дефекти, хипоксемията е свързана с обръщане на ляво-десния шънт и не се повлиява от инхалаторен кислород.

Към момента не разполагаме с еднозначна информация по отношение дългосрочната терапия с кислород при ПАХ. Въпреки че подобрене в ПХ с ниско-поточен допълнителен кислород се наблюдава при някои ПАХ пациенти, това не намира потвърждение в контролирани проучвания. Счита се обаче за необходимо поддържане на постоянна кислородна сатурация над 90%. По-противоречиво е използването на кислород при пациенти с ПАХ, свързана със сърдечен шънт. При контролирано проучване на пациенти със синдром на Eisenmenger нощната кислородо-терапия не показва позитивен ефект по отношение на хематологичните параметри, качеството на живот или преживяемостта.¹¹⁴

Ефектът от продължителното приложение на кислород в тези случаи не е известен.

Клас IIa; ниво на доказателства C

Дигиталис и Dobutamine

Логиката в приложението на инотропните медикаменти идва от факта, че потискането на миокардния контрактилитет е едно от основните събития в прогресията на десностранната СН. Краткосрочното i.v. приложение на Digoxin води до скромно увеличение на сърдечния дебит и значително увеличение на циркулиращите нива на норадреналин;¹¹⁵ липсват обаче данни за дългосрочно приложение. Употребата на дигиталис при пациенти с ПАХ с рефрактерна десностранна СН е базирана по-скоро на преценката на лекаря, отколкото на научни доказателства за ефикасност. Дигиталис може да бъде използван в редки случаи при пациенти с ПАХ и предсърдно мъждене или трептете за забавяне на камерния отговор. Digoxin е използван при 18-53% от пациентите с ПАХ, включени в скоростни РКП. В повечето експертни центрове пациенти в краен стадий на ПАХ са на i.v. лечение с Dobutamine.¹¹⁶ Това лечение често дава клинично подобрене, траещо различно дълго време, подобно на пациентите с напреднала левостранна сърдечна недостатъчност.

Клас IIb; ниво на доказателства C

Калциеви антагонисти

Наличието на медиална хипертрофия в малките пулмонални артерии заедно с понижаване на БСС от вазодилататори довежда Paul Wood³⁴ до изработването на “вазоконстрикторна” хипотеза като основа за разбиране на патогенезата и патофизиологията на ИПАХ. Сега е известно, че само при малка част от пациентите с ИПАХ може да се постигне клинично значимо намаление на пулмоналното артериално налягане и дълготрайни благоприятни клинични ефекти чрез употребата на традиционни вазодилататори като Са антагонисти.

Благоприятни клинични и прогностични ефекти от високи дози Са антагонисти при съдово-реактивни пациенти (виж раздела “Диагноза и оценка” за дефиниция на острия позитивен съдово-реактивен отговор) с ИПАХ са доказани в едноцентрови, нерандомизирани, неконтролирани клинични проучвания.^{81,79,92,117} В тези проучвания контролната група е съставена от съдовонереактивни пациенти, които сами по себе си могат да имат по-лоша прогноза в сравнение със съдово-реактивните пациенти.⁹² Въпреки това липсват ясни доказателства за тази хипотеза и би било неетично да се въздържа от предписание на терапия с високи дози Са антагонисти при пациенти с трайно понижаване на пулмоналното

артериално налягане при остро фармакологично тестване, както и да се провеждат плацебо-контролирани проучвания при тези пациенти.⁹⁸

Са антагонисти, основно използвани в проведените клинични проучвания, са Nifedipin и Diltiazem и изборът се базира на сърдечната честота на пациента в покой (относителната брадикардия е в подкрепа на Nifedipin, а относителната тахикардия - в подкрепа на Diltiazem). Дозите на тези медикаменти, показали ефикасност при ИПАХ, са относително високи, т.е. до 120-240 mg дневно за Nifedipin и до 240-720 mg дневно за Diltiazem.⁷⁹ Желателно е при съдово-реактивни пациенти да се започне с по-ниски дози (т.е. 30 mg ретарден Nifedipin два пъти дневно или 60 mg Diltiazem три пъти дневно) и да бъдат покачвани постепенно и внимателно през последващите седмици до максимално поносимата доза. Лимитиращи фактори при покачването на дозата обикновено са системна хипотония и периферни отоци по долните крайници. В някои случаи добавянето на Digoxin и/или диуретици може да намали страничните ефекти от Са антагонисти.¹¹⁹ Липсват данни за ефикасността, поносимостта и ефективните дози на новата генерация Са антагонисти като Amlodipine и Felodipine.

Както беше споменато по-горе (раздел “Диагноза и оценка”) само около 10-15 % от ИПАХ пациентите изпълняват критерия за позитивен остър съдово-реактивен отговор и само около половината от тях ще отговорят благоприятно клинично и хемодинамично на дългосрочно лечение с Са антагонисти. Общоприето е, че единствено в тези случаи е оправдано продължаване на терапията с Са антагонисти като единствен медикамент.

Ползата от остри съдово-реактивни тестове и дългосрочна терапия с Са антагонисти при пациенти с ПАХ, свързана с БСТ или вродени сърдечни пороци, е по-малко изяснена в сравнение с ИПАХ.^{81,86} Въпреки това, експертите съветват тестване дори на тези пациенти за остра съдова реактивност и предпазливо лечение на съдово-реактивните с перорални Са антагонисти при строго мониториране с цел определяне ефикасността и безопасността на подобна терапия.

Благоприятни резултати от дългосрочно лечение с високи дози Са антагонисти е доказано и при деца с ИПАХ.¹¹⁸

Клас I; ниво на доказателства C за ИПАХ.

Клас IIb; ниво на доказателства C за други ПАХ състояния

Синтетичен простациклин и простациклинови аналози

Простациклинът се произвежда предимно от

ендотелните клетки и предизвиква мощна вазодилатация във всички изследвани съдови русла. Той е най-мощният ендеген инхибитор на тромбоцитната агрегация и изглежда притежава още цитопротективен и антипролиферативен ефект.¹²⁰ При пациенти с ПАХ се наблюдава нарушение в регулацията на простацikliновия метаболизъм, оценено по намалената експресия на простацikliн синтезата в пулмоналните артерии и намаленото количество простацikliнови метаболити в урината.¹³ Дори да не е изяснено дали нарушението в регулацията на простацikliновия метаболизъм има етиологична роля или е просто следствие на ПХ, само по себе си то е достатъчно убедително доказателство за терапевтична употреба на простацikliн при ПАХ пациенти. Първоначално, клиничната употреба на “простацikliн”, т.е. Epoprostenol, е била основана на пулмоналните му вазодилаторни ефекти, доказани в краткотрайни проучвания и този негов остър ефект се използва понастоящем за тестване на съдовата реактивност на пулмоналната циркулация. От друга страна дори пациенти, които не проявяват остър съдово-реактивен отговор на Epoprostenol, показват клинично и хемодинамично подобрене при дългосрочно лечение.¹²¹ На практика дългосрочното i.v. приложение на Epoprostenol понижава ПСС в по-голяма степен, отколкото го понижават острите съдово-реактивни тестове.⁸⁴ Хипотезата, с която могат да се обяснят тези резултати, се основава на инхибиторния ефект на простацikliна върху съдовия растеж, ремоделиране и облитерация, който улеснява частичното възстановяване на променените функции на пулмоналната микроциркулация. Точният механизъм на действие на простацikliна при ПАХ обаче е неизвестен и най-вероятно е многофакторен. Той може да включва релаксация на съдовите гладко-мускулни клетки (остро), инхибиране на тромбоцитната агрегация, намаляване на увредата на ендотелните клетки, инхибиране на миграцията и пролиферацията на съдовите клетки, което улеснява обратното ремоделиране на пулмоналното съдово дърво, подобрене в клирънс на пулмоналния ET-1, директен инотропен ефект, повишено периферно използване на O₂ от скелетната мускулатура и подобрене на хемодинамиката при натоварване.¹³

Клиничната употреба на простацikliн при ПАХ пациенти е била утвърдена чрез синтез на стабилни аналози с различни фармакокинетични показатели, но качествено сходни фармакодинамични ефекти. Първоначално опит при хора е натрупан с Epoprostenol, който е синтетична сол на простацikliна.

Epoprostenol. Достъпен е като стабилна субстанция в сух вид (freeze-dried), която се нуждае от разтваряне в алкален буфер (глицин) преди ин-

травенозна инфузия. Epoprostenol има кратък полуживот в циркулацията (3-5 min), превръща се бързо в стабилни разпадни продукти и метаболити, а на стайна температура е стабилен само 8 часа. Това обяснява необходимостта от постоянна инфузия с инфузионни помпи (CADD pump) и честа промивка на катетрите (tunnelised catheter - Hickman). Не се препоръчва употребата на подкожни катетри с резервоари и транскутанни игли (използвани при интермитентното лечение).

Ефикасността на постоянното i.v. приложение на Epoprostenol (синтетичен простацikliн) е изпитана в три отворени контролирани клинични проучвания при ИПАХ^{121,122} и ПАХ, свързана с БСТ,¹¹³ и е обобщена в табл. 12. Epoprostenol подобрява симптоматиката, физическия капацитет и хемодинамиката и при двете клинични състояния и е единственият медикамент, доказал подобрене в преживяемостта при РКП при ИПАХ.

Наскоро са публикувани данните от две големи групи пациенти с ИПАХ, лекувани с Epoprostenol.^{77,87} Резултатите показват тригодишна преживяемост около 65%, която е в зависимост от началната тежест на заболяването, както и от тримесечния отговор на терапията. Авторите предлагат обсъждане на белодробна трансплантация при групата пациенти, които остават в III или IV ФК по NYHA и/или при тези, които не постигат значимо подобрене във физическия капацитет или хемодинамиката след тримесечна терапия с Epoprostenol.

Дългосрочната терапия с Epoprostenol започва с дози от 2 до 4 ng/kg/min и се увеличава със скорост, зависима от появата на странични ефекти (зачервяване, главоболие, диария, болка в долните крайници). Таргетната доза за първите две до четири седмици е обикновено около 10-15 ng/kg/min и след този период са необходими периодични покачвания на дозата с цел поддържане постигнатия резултат и избягване развитие на толеранс към медикамента. Оптималната доза е различна при отделните пациенти, но в болшинството от случаите варира между 20 и 40 ng/kg/min, с известни различия между центровете. В две големи скорошно публикувани проучвания при пациенти на терапия с Epoprostenol^{77,87} средната доза е съответно 21±7 и 27±8 ng/kg/min.

Страничните ефекти при хронична терапия с Epoprostenol са чести и включват зачервяване, болки в челюстта, диария, главоболие, коремни колики, гадене и рядко - хипотония. Степента на поява на странични ефекти би могла да се свърже с агресивността на началното титриране на дозата. Редукция на дозата се налага само ако проявите са умерени до тежки. Рецидив в появата на странични ефекти може да се наб-

Табл. 12. Рандомизирани клинични проучвания с постоянно i.v. приложение на Epoprostenol при пациенти с ПАХ.

Проучване	ИПАХ ¹²²	ИПАХ ¹²¹	ПАХ, при склеродермия ¹¹³
Брой пациенти	23	81	111
Продължителност	2	3	3
ФК по NYHA (%)			
II	9	-	5
III	65	75	78
IV	26	25	17
Етиология (%) ^a			
ИПАХ	100	100	-
БСТ	-	-	100
ВСП	-	-	-
HIV	-	-	-
Ефект от лечението			
6MT (m)	+45	+47	+94
Хемодинамика	подобрене	подобрене	подобрене
Клинични събития	намалени	намалени (подобрена преживяемост)	без промяна

ВСП = вродени сърдечни пороци (вродени ляво-десни шънтове); БСТ = болести на съединителната тъкан (ПАХ, свързана със склеродермия)

^a Сборът от процентите може да не е 100, поради закръгляване към най-близката единица; 0,5 се закръглява към горната единица

людава след покачване на дозата, но обикновено те са изразени в по-лека степен и се самоограничават във времето без да се налага промяна в дозировката. В отделни случаи се съобщава за асцит, който би могъл да се свърже с предизвикан от Epoprostenol повишен пермеабилитет на перитонеалната мембрана. Страничните ефекти, свързани със системите за приложение, са по-сериозни и обикновено включват дисфункция на помпата, локална инфекция, обструкция на катетера и сепсис. В две големи проучвания^{77,87} са установени 0,14 и 0,19 епизода на сепсис за пациенто-година и 8 смъртни случая (2,8%) от общо 340 пациенти са директно свързани с катетерна инфекция. Срещат се също и локализиранни инфекции като малки реакции на изходното място, тунелни инфекции и целулит. Рядко се срещат пневмоторакс и хемоторакс по време на катетерното въвеждане. Трябва да се избягва рязкото прекъсване на инфузията с Epoprostenol, тъй като това може да доведе при някои пациенти до задълбочаване на ПХ с влошаване на симптоматиката и дори до смъртен изход. Грижата за пациентите на хронична терапия с Epoprostenol изисква значима инфраструктура, включваща опитни сестри и лекари.

Въпреки че РКП с Epoprostenol са провеждани само при ИПАХ и ПАХ, свързана със склеродермия, благоприятни резултати в неконтролирани проучвания са наблюдавани и при други групи пациенти като ИПАХ в педиатрията,¹¹⁸ системен лупус еритематозус¹²³ и други БСТ,¹²⁴

ПАХ, свързана с вродени сърдечни пороци с ляво-десен шънт, коригиран или не,^{124,125} портопулмонална хипертония,^{124,126} ПАХ, свързана с болест на Gaucher¹²⁷ и с HIV инфекция.¹²⁸ Не съществува консенсус между експертите относно ефективността от лечението с Epoprostenol при пациенти с неоперативна ХТЕПХ, дори при наличието на известни положителни ефекти.¹²⁹

В Европа Epoprostenol не е регистриран чрез централизираната процедура на Европейския Съюз, но е одобрен в различни европейски страни на местно равнище за ИПАХ ФК III и IV по NYHA. Epoprostenol е одобрен от Food and Drug Administration (FDA) в САЩ и Канада за ИПАХ и ПАХ, свързана с БСТ във ФК III и IV по NYHA.

Клас I. Ниво на доказателства A за ИПАХ и ПАХ, свързана с БСТ.

Клас IIa; ниво на доказателства C за други ПАХ състояния

Четири РКП са проведени с простаглицлинови аналози и са обобщени в табл. 13.

Treptostinil. Treptostinil е трицикличен бензиденов аналог на Epoprostenol, с достатъчна химическа стабилност, за да може да се прилага във физиологичен разтвор на стайна температура. Тези характеристики ползват приложението на субстанцията както интравенозно, така и субкутанно. Субкутанното приложение на Treptostinil може да бъде постигнато чрез мик-

Табл. 13. Рандомизирани контролирани проучвания с нови простацikliнови аналози при пациенти с ПАХ

Проучване	Treptostinil ¹³⁰	Beraprost - ЕС ¹³³	Beraprost - САЩ ⁷⁴	Poprost ¹³⁵
Брой пациенти	469	130	116	203
Приложение	s.c.	p.o.	p.o.	inh
Продължителност (месеци)	3	3	12	3
ФК по NYHA				
II	11	49	53	-
III	82	51	47	59
IV	7	-	-	41
Етиология (%) ^a				
ИПАХ	58	48	74	54
БСТ	19	7	10	17
ВСП	24	21	16	-
ХТЕПХ	-	-	-	28
НIV	-	7	-	-
П-ПХ	-	16	-	-
Ефект от терапията				
Върхов VO ₂	НД	НД	тенденция	НД
(% от предвидения)			към покачване	
бМТ (m)	16 ^b	25	31 ^{bc}	36
Хемодинамика	подобрене	без промяна	без промяна	подобрене ^d
Клинични събития	намалени	без промяна	намалени ^d	намалени

ВСП=вродени сърдечни пороци (вродени ляво-десни шънтове); БСТ= болести на съединителната тъкан; ХТЕПХ= хронична тромбо-емболична пулмонална хипертония; НД= няма данни; П-ПХ= порто-пулмонална хипертония.

^a Общият сбор от процентите може да не е 100%, поради закръгляване към най-близката единица; 0,5 се закръглява към горната единица.

^b средна промяна.

^c статистически значима на 3 и 6 месеца.

^d Само пулмоналното съдово съпротивление се подобрява в пре-инхалаторния период, а по-продължително подобрене в останалите параметри се наблюдава в пост-инхалаторния период.

ро-инфузионни помпи (Mini-Med помпи) и малки подкожни катетри, подобни на използваните за приложение на инсулин при диабетици. По този начин се избягват проблемите, свързани с централен венозен катетер, като например инфекции и боравенето със системата е много по-просто.

Ефектите от продължителното подкожно приложение на Treptostinil при ПАХ са проучени в най-голямото световно РКП за това състояние и показват подобрене във физическия капацитет, хемодинамиката и клиничните събития.¹³⁰ Най-голямо подобрене във физическия капацитет се наблюдава при пациенти, които са в по-висок ФК при включването и при пациенти, които толерират по-висока доза (>13,8 ng/kg/min). Едно по-ранно пилотно контролирано проучване, проведено с Treptostinil при 26 ПАХ пациенти, показва тенденция към увеличение в изминатото разстояние на бМТ и намаление на ПСС.¹³¹

Болезненост в мястото на инфузия е най-честият страничен ефект от Treptostinil и довежда до прекъсване на лечението при 8% от пациентите и до ограничаване покачването на дозата при друга част от тях. Общата смъртност е 3%, без съществени различия между отделните групи. Предварителни доклади показват възможност за преминаване от i.v. Epoprostenol на s.c.

Treptostinil.¹³²

През 2002 г. FDA одобри употребата на Treptostinil при ПАХ пациенти с II, III и IV ФК по NYHA.

Клас IIa; ниво на доказателства B за ПАХ

Na⁺ Beraprost. Na⁺ Beraprost е първият химично стабилен и per os активен простацikliнов аналог. Абсорбира се бързо на празен стомах, пикова концентрация се достига след 30 min и елиминационният му полуживот е 30-40 min след единичен перорален прием.

Per os активният простацikliнов аналог Beraprost е проучен при ПАХ пациенти в две РКП в Европа¹³³ и САЩ⁷⁴ (табл. 2). В първото проучване медикаментът се прилага per os четири пъти дневно в най-високата понасяна доза (средна доза 80 µg четири пъти дневно) и подобрене на физическия капацитет се наблюдава само при пациентите с ИПАХ след период от 3 месеца. Във второто рандомизирано проучване с продължителност 12 месеца подобрене във физическия капацитет са наблюдава на третия и на шестия месец, но не и по-късно. Хемодинамично подобрене не се наблюдава при дългосрочното проучване, а клиничните събития намаляват само при 6 месечната оценка.

Beraprost е одобрен в Япония и Южна Корея

за ИПАХ, но развитието му изглежда е спряно в САЩ и Европа.

Клас IIb; ниво на доказателства B за ИПАХ.

Инхалаторен Poprost. Poprost е химично стабилен простаглицлинов аналог, достъпен за i.v., per os и аерозолно приложение. Инхалаторната терапия при ПАХ представлява привлекателна алтернатива, която има теоретичното предимство да е селективна за пулмоналната циркулация. Тъй като интраацинарните пулмонални артерии са в съседство на алвеоларните единици, възможно е тези съдове да бъдат разширени от алвеоларното депозирание на вазодилатори. От особена важност е аерозолираните частички да бъдат достатъчно малки (диаметър 3-5µm), за да могат да проникнат в алвеолите.

След единична инхалаторна доза Poprost се наблюдава 10-20% редукция на средното ПАН, което трае 45-60 min.¹³⁴ Кратката продължителност на ефекта изисква чести инхалации (от 6 до 12 пъти дневно), за да се постигне продължителен ефект при дългосрочно приложение. С Jet небулизаторите продължителността на всяка инхалация е около 15 min; използването на алтернативни устройства като ултразвукови небулизатори намалява инхалаторното време до около 5 min.

Инхалаторният Poprost е изпитван в едно РКП, при което ежедневни чести инхалации на Poprost (6-9 пъти по 2,5-5 µg/inh, средно 30 µg дневно) са сравнени с инхалации на плацебо при пациенти с ПАХ и ХТЕПХ¹³⁵ (табл. 13). Проучването показва увеличаване на физическия капацитет и подобрене на симптоматиката, ПСС и клиничните събития единствено при ИПАХ пациенти. Инхалаторният Poprost показва добра поносимост: кашлица се наблюдава по-често в групата с Poprost, както и зачервяване и главоболие.

Проведено е и дългосрочно неконтролирано проучване при 25 пациенти с ИПАХ, лекувани поне една година с инхалаторен Poprost 100-150µg дневно.¹³⁶ Резултатите показват увеличение със средно 85m на изминатото разстояние при 6MT, намаление с 7 mmHg на средното ПАН и увеличение на сърдечния индекс с 0,6 l/min/m². В малко проучване при 8 пациенти с ПХ и белодробна фиброза е установено, че остро приложение на инхалаторен Poprost довежда до изразена пулмонална вазодилатация при съхранена газова обмяна и системно артериално налягане¹³⁷, като по този начин демонстрира вероятна полза при тази група пациенти.

Лечението с инхалаторен Poprost е одобрено от ЕМЕА в Европа за ИПАХ ФК III по NYHA и в Австралия и Нова Зеландия за ПАХ и неоперативна ХТЕПХ ФК III и IV.

Клас IIa; ниво на доказателства B за ИПАХ.

Интравенозен Poprost. Продължителното i.v. приложение на Poprost изглежда също толкова ефективно като Epoprostenol при малки групи пациенти с ПАХ и ХТЕПХ.^{138,139} Poprost има предимството, че е стабилен на стайна температура и не е необходимо повторно приготвяне и замразяване.

Продължителното i.v. приложение на Poprost е одобрено в Нова Зеландия за ПАХ III и IV ФК по NYHA.

Клас IIa; ниво на доказателства C за ПАХ.

Ендотелин-1 рецепторни антагонисти

Ендотелин-1 (ЕТ-1), пептид, произвеждан предимно от съдовите ендотелни клетки, се характеризира с мощен вазоконстрикторен и митогенен ефект върху гладката мускулатура.¹⁴ ЕТ-1 се свързва с два типа рецептори: ЕТА и ЕТВ; ЕТА рецепторите са разположени по гладкомускулните клетки, докато ЕТВ рецепторите се намират както по гладкомускулните, така и по ендотелните клетки. Активацията на ЕТА и ЕТВ рецепторите върху гладкомускулните клетки медира вазоконстрикторния и митогенен ефект на ЕТ-1. Стимулацията на ендотелните ЕТВ рецептори способства извличането на ЕТ-1 и активиране на освобождаването на NO и простаглицлин.

Активиране на ЕТ-1 системата е демонстрирано както в плазмата¹⁴⁰, така и в белодробната тъкан на ПАХ пациенти.¹⁴¹ Въпреки че не е ясно дали увеличените плазмени нива на ЕТ-1 са причина или следствие на ПХ¹⁴⁰, проучванията върху експресията на тъканната ЕТ система са в подкрепа на значимата роля на ЕТ-1 в патогенезата на ПАХ.¹⁴

Неоспоримите доказателства за активацията на ЕТ системата при ПАХ дават повод за изпитване на ЕТ-1 антагонисти при ПАХ пациенти. Най-ефикасният начин за антагонизиране на ЕТ-1 системата е използването на ЕТ-1 рецепторни антагонисти, които блокират или ЕТА или едновременно ЕТА и ЕТВ рецепторите.

Към момента на издаване на това ръководство са проведени три РКП с ЕТ-1 рецепторни антагонисти (табл. 14).

Bosentan. Bosentan е per os активен двоен ЕТА и ЕТВ рецепторен антагонист и е първата синтезирана молекула от този клас.¹⁴² Bosentan е изпитван при ПАХ в две големи РКП и е показал подобрене във физическия капацитет, функционалния клас, хемодинамиката, ехографските и Доплерови параметри и времето до клинично влошаване.^{68,143,144} В по-голямото от двете проучвания - проучването BREATHE-1, пациентите са рандомизирани 1:1:1 на плацебо или 62,5 mg Bosentan два пъти дневно за 4 седмици, след кое-

то на Bosentan 125 mg два пъти дневно или 250 mg два пъти дневно за най-малко 12 седмици. Въпреки че и двата дозови режима на Bosentan довеждат до значим ефект от лечението, плацебо-коригираното подобрение изглежда по-изразено за доза 250 mg два пъти дневно, отколкото за доза 125 mg два пъти дневно (съответно +54 m и +35 m на 6MT ефект от лечението). Не е възможно обаче да се определи еднозначен дозов отговор за ефикасност. Въпреки че при пациенти с ИПАХ и тези с ПАХ, свързана със склеродермия, се получава подобен отговор на лечението, Bosentan подобрява изминатото разстояние в сравнение с изходните стойности при ИПАХ пациенти (+46 m в групата с Bosentan срещу +5 m в плацебо-групата), докато в групата със склеродермия той предотвратява прогресивното намаление в изминатото разстояние (+3 m в групата с Bosentan срещу -40 m в плацебо-групата). Увеличение на чернодробните трансминази се наблюдава в 10% от пациентите, като е дозо-зависимо и обратимо след редукция на дозата или прекъсване на приема. Нарушение в чернодробната функция се наблюдава по-често и в по-тежка степен в 250 mg дозовата група, като се наблюдава намаление в концентрацията на трансминазите при всички пациенти, при които дозата на Bosentan е намалена. Въз основа на тези резултати препоръчваната таргетна терапевтична доза на Bosentan е 125 mg два пъти дневно. Най-вероятният механизъм за промените в чернодробните ензими при терапия с Bosentan

е дозо-зависимата конкуренция от Bosentan и неговите метаболити за билиарна екскреция с жлъчните соли, водещо до задържане на жлъчни соли, които оказват цитотоксичен ефект върху хепатоцитите.¹⁴⁵

В допълнително проучване 29 пациенти получават Bosentan: оценката на 6 месеца показва съхранение на подобрението в извървяното разстояние, а дългосрочното лечение с Bosentan > 1 година е свързано с подобрение в хемодинамичните показатели и ФК по NYHA.¹⁴⁶

Пероралният Bosentan наскоро е предложен като заместителна терапия при пациенти с тежки и/или непоносими странични ефекти от терапия с простаноиди, включително сепсис от i.v. Epoprostenol.¹⁴⁷

Отворено, неконтролирано и с различни дозови режими проучване е проведено при деца на възраст от 4 до 17г. с ПАХ (BREATHE-3) с цел оценка на фармакокинетиката, толерантността и безопасността на пероралния Bosentan. В това предварително проучване се наблюдава значимо подобрение в хемодинамиката след 12 седмично лечение при 18-те включени деца с Bosentan самостоятелно или в комбинация с Epoprostenol.¹⁴⁸

Поради потенциалното покачване за чернодробните ензими FDA въвежда изискване за ежемесечни чернодробни функционални тестове при пациенти на терапия с Bosentan. Освен това и ЕМЕА препоръчва ежемесечно мониториране на чернодробните ензими и понастоящем те-

Табл. 14. Рандомизирани клинични проучвания с Ендотелин-1 рецепторни антагонисти при пациенти с ПАХ

Проучване	Bosentan - пилотно ¹⁴³	Bosentan - основно ¹⁴⁴	Sitaxsentan ⁷⁵
Брой пациенти	32	213	178
Приложение	per os	per os	per os
Продължителност (месеци)	3	4	3
Първични крайни цели	6MT	6MT	Върхов VO ₂
ФК по NYHA (%)			
II	-	-	33
III	100	91	66
IV	-	9	1
Етиология (%) ^a			
ИПАХ	85	70	53
БСТ	15	30	24
ВСП	-	-	24
HIV	-	-	-
Ефект от лечението			
Върхов VO ₂ (% от предвидения)	НД	НД	+3% ^b
6MT (m)	+76	+44	+34
Хемодинамика	подобрене	НД	подобрене
Клинични събития	намалени	намалени	намалени ^c

ВСП= вродени сърдечни пороци (вроден ляв-десен шънт); БСТ= болести на съединителната тъкан; НД= няма данни.

^a Общата сума от % може да не е 100% поради закръгляване към най-близката единица; 0,5 се закръглява към горната единица.

^b Само за доза 300mg

^c Само за доза 100mg

зи резултати са събрани в интернет-базирана програма (TRAX). Хемоглобинът/хематокритът също трябва да се проверяват редовно, тъй като Bosentan може да бъде свързан с развитието на анемия, която обикновено е лекостепенна. Докладвани са и задръжка на течности и отоци по долните крайници при пациенти на лечение с Bosentan. Освен това Bosentan може да намали ефикасността на хормоналните контрацептивни техники, поради което те не трябва да се използват самостоятелно. Съществуват съмнения, че ендотелиновите антагонисти като клас са способни да доведат до тестикуларна атрофия и мъжки стерилитет. Необходимо е младите мъже да потърсят професионален съвет относно зачеването и стерилитета преди започване на лечение с тези медикаменти.

Bosentan е одобрен за лечение на пациенти с III и IV ФК по NYHA в САЩ и Канада. В Европа той е одобрен от ЕМЕА за лечение на пациенти III ФК по NYHA, с уточнението, че е доказана ефикасност само при ИПАХ пациенти и ПАХ, свързана със склеродермия без значима белодробна фиброза.

Клас I; ниво на доказателства A за ИПАХ и ПАХ с III ФК по NYHA, свързана със склеродермия без значима белодробна фиброза.

Клас IIa; ниво на доказателства B за ИПАХ и ПАХ с IV ФК по NYHA, свързана със склеродермия без значима белодробна фиброза.

Sitaxsentan. Sitaxsentan е селективен per os активен ETA рецепторен антагонист, който е оценен при ПАХ пациенти в едно РКП с 178 пациенти с II, III и IV ФК по NYHA.⁷⁵ Етиологията включва ИПАХ и ПАХ, свързана с БСТ или вродени сърдечни пороци. Пациентите са рандомизирани 1:1:1 на плацебо, Sitaxsentan 100 mg или Sitaxsentan 300 mg per os веднъж дневно за 12 седмици. Проучването демонстрира подобрене във физическия капацитет, хемодинамиката и клиничните събития.⁷⁵ Нарушение в чернодробните функционални тестове, обратимо при всички случаи, се наблюдава с честота 0% при 100mg и 9,5% при 300mg. Допълнително пилотно проучване с този агент при 20 ПАХ пациенти показва подобни резултати.¹⁴⁹

Sitaxsentan може да увеличи INR или протромбиновото време (ПВ), което се дължи на инхибиране на ензима CYP2C9 P450, основният чернодробен ензим, свързан с метаболизма на Warfarin. Това взаимодействие може да бъде преодоляно с редуциране на дозата на Warfarin за получаване на желаното INR.

В момента тече второ РКП със Sitaxsentan с цел по-нататъшно изясняване ефикасността и страничните ефекти и получаване на одобрение от регулаторните агенции. За Sitaxsentan не е обо-

значена клас на препоръките, тъй като към момента е достъпен само за пациенти, включени в РКП.

Клас - не е обозначен; ниво на доказателства C

Инхибитори на фосфодиестераза тип 5

Sildenafil. Sildenafil е per os активен, мощен и селективен инхибитор на сGMP-фосфодиестераза (ФДЕ) тип 5, който упражнява фармакологичния си ефект чрез увеличение на интрацелуларната концентрация на сGMP.¹⁵¹ Увеличението на този нуклеотид довежда до релаксация и антипролиферативен ефект върху съдовите гладко-мускулни клетки.¹⁵² ФДЕ-5 е селективно натрупана в пулмоналната циркулация^{153,154}, а генната експресия и активността на ФДЕ-5 за увеличени при хронична ПХ.^{155,156} Това предполага насочен ефект на Sildenafil върху пулмоналната съдова мрежа.

Известен брой неконтролирани проучвания съобщават за благоприятни ефекти от per os активния ФДЕ-5 инхибитор Sildenafil при ПАХ,¹⁵⁷⁻¹⁵⁹ ХТЕПХ¹⁶⁰ и ПХ, свързана с белодробна фиброза.¹⁶¹ Медикаментът, приложен в дози от 25 до 75 mg три пъти дневно, изглежда подобрява кардио-пулмоналната хемодинамика и физическия капацитет. Тези проучвания съобщават за относително малък брой странични ефекти (напр. главоболие, назална конгестия и смущения в зрението). Наскоро е публикувано РКП с cross-over дизайн: Sildenafil 25-100mg три пъти дневно, приложен при 22 ПАХ пациенти във II и III ФК по NYHA, подобрява симптомите след 6 седмици, физическия капацитет, оценен по протокола на Naughton на бягаща пътека (от 475 ± 168 s време на натоварване в края на плацебо фазата до 686 ± 224 s в края на Sildenafil фазата) и хемодинамиката.¹⁵ Резултатите от едно основно РКП с 278 ПАХ пациенти във II и III ФК по NYHA бяха представени наскоро на срещата на American College of Chest Physicians в края на октомври 2004 г. Данните показват, че средният плацебо-коригиран ефект от лечението при 6MT е около 45 m за 20, 40 и 80 mg Sildenafil три пъти дневно. Всички дозови режими Sildenafil редуцират средното ПАН на 12-тата седмица с около 3 до 5 mmHg. По времето на издаване на това ръководство терапията със Sildenafil все още не е одобрена от нито една регулаторна агенция за лечение на ПАХ.¹⁶² Към настоящия момент лечение със Sildenafil трябва да се обсъжда при ПАХ пациенти, при които се регистрира неуспех или не са кандидати за другите одобрени терапевтични режими.

Клас I; ниво на доказателства A.

Комбинирана терапия

Комбинираната терапия представлява атрак-

тивен вариант за противодействие на всички патофизиологични механизми, които са налице при ПАХ. Комбинираната терапия може да се прилага като едновременно се започне лечение с два (или повече) медикамента, или като се добави втори (или трети) медикамент към предишната терапия, която е отчетена като недостатъчно ефективна. Към момента не е известно коя от тези две стратегии е по-добрия избор.

Ефикасността и безопасността от едновременната инициация на Bosentan и Epoprostenol е проучена при 33 ПАХ пациенти в III и IV ФК по NYHA, рандомизирани в Epoprostenol + плацебо група или в Epoprostenol + Bosentan група (BREATHE-2). Подобрене в хемодинамиката, физическия капацитет и функционалния клас се наблюдава и в двете групи. Резултатите показват тенденция към по-голямо (но незначимо) подобрене на всички хемодинамични показатели в Epoprostenol + Bosentan групата.¹⁶³ Наблюдава се обаче увеличена честота на страничните ефекти в комбинираната група в сравнение с монотерапията с Epoprostenol.

Провежда се ново РКП с цел да се установят ефектите от добавянето на Sildenafil при пациенти на терапия с Epoprostenol.

В неконтролирани проучвания при пациенти с ПАХ, показващи влошаване, въпреки хроничното лечение с не-парентерални простаноиди, добавянето на Bosentan¹⁶⁴ или Sildenafil¹⁶⁵ към наличната терапия довежда до благоприятен ефект върху пулмоналната хемодинамика и физическия капацитет.

Клас IIb; ниво на доказателства C.

Интервенционални процедури

Атриална балонна септостомия

Няколко експериментални¹⁶⁶ и клинични¹⁶⁷ проучвания предполагат наличието на полза от междупредсърден дефект в условието на тежка ПХ. Наличието на междупредсърден дефект, опосредстваш дясно-ляв шънт, би довело до увеличение в системния кръвоток, което въпреки спада в системната артериална кислородна сатурация води до увеличение на системния кислороден транспорт. Освен това шънтът на междупредсърдно ниво би позволил декомпенсация на ДП и ДК, намалявайки симптомите и признаците на десностранна СН.

Ролята на атриалната балонна септостомия в лечението на ПАХ пациенти е неизяснена, тъй като нейната ефикасност е демонстрирана само в малки серии и отделни клинични случаи, с общ брой приблизително 120 публикувани случаи.^{168,169} В повечето случаи тази процедура е прилагана при тежко болни пациенти като палиативен мост към белодробна трансплантация, кое-

то би могло да обясни процедурната смъртност в размери от 5 до 15%. Освен подобрене в симптоматиката и хемодинамиката, демонстрирана е и повишена преживяемост в сравнение с исторически контролни групи.⁷⁶ По настоящем атриалната балонна септостомия е индицирана при пациенти с напреднал III и IV ФК по NYHA със скорошен синкоп и/или десностранна сърдечна недостатъчност, въпреки цялата достъпна медикаментозна терапия; септостомията се използва или като палиативен мост към белодробна трансплантация или като единствена процедура, когато не са достъпни други възможности.¹⁶⁹ Атриалната балонна септостомия трябва да се осъществява само в центрове с достатъчен опит с цел да се избегнат процедурните рискове.

Клас IIa; ниво на доказателства C

Белодробна трансплантация

Трансплантацията на бял дроб и сърце-бял дроб при ПАХ е оценена само в проспективни неконтролирани проучвания, тъй като формалните РКП се считат за неетични при липсата на алтернативни терапевтични възможности.¹⁶⁹

Преживяемостта на 3-та и 5-та година след трансплантация на бял дроб и сърце-бял дроб е съответно около 55% и 45%.¹⁷⁰

Провеждани са както едностранна, така и двустранна белодробна трансплантация при ИПАХ и тези операции са комбинирани с корекция на сърдечни пороци за синдрома на Eisenmenger. Преживяемостта на реципиентите е подобна за едностранна и двустранна трансплантация при ПАХ и при наличието на технически възможности всяка от тези операции е приемлив избор за повечето случаи на ПАХ. Въпреки това към настоящия момент повечето трансплантационни центрове предпочитат осъществяване на двустранни белодробни трансплантации, отчасти поради по-малкото следоперативни усложнения. При пациенти със синдром на Eisenmenger и при тези с краен стадий на сърдечна недостатъчност вариантът за трансплантация сърце-бял дроб трябва да бъде внимателно обсъден. В случаите на комплексни пороци и при дефект на междукламерната преграда е демонстрирано предимство на трансплантацията сърце-бял дроб.

Трансплантацията на бял дроб и сърце-бял дроб е индицирана при ПАХ пациенти в напреднал III и IV ФК по NYHA и симптоми, рефрактерни на достъпното медикаментозно лечение. Непредсказуемостта на периода в листата на чакащите и недостигът на донорни органи усложняват решението относно точното време на записване за трансплантация.

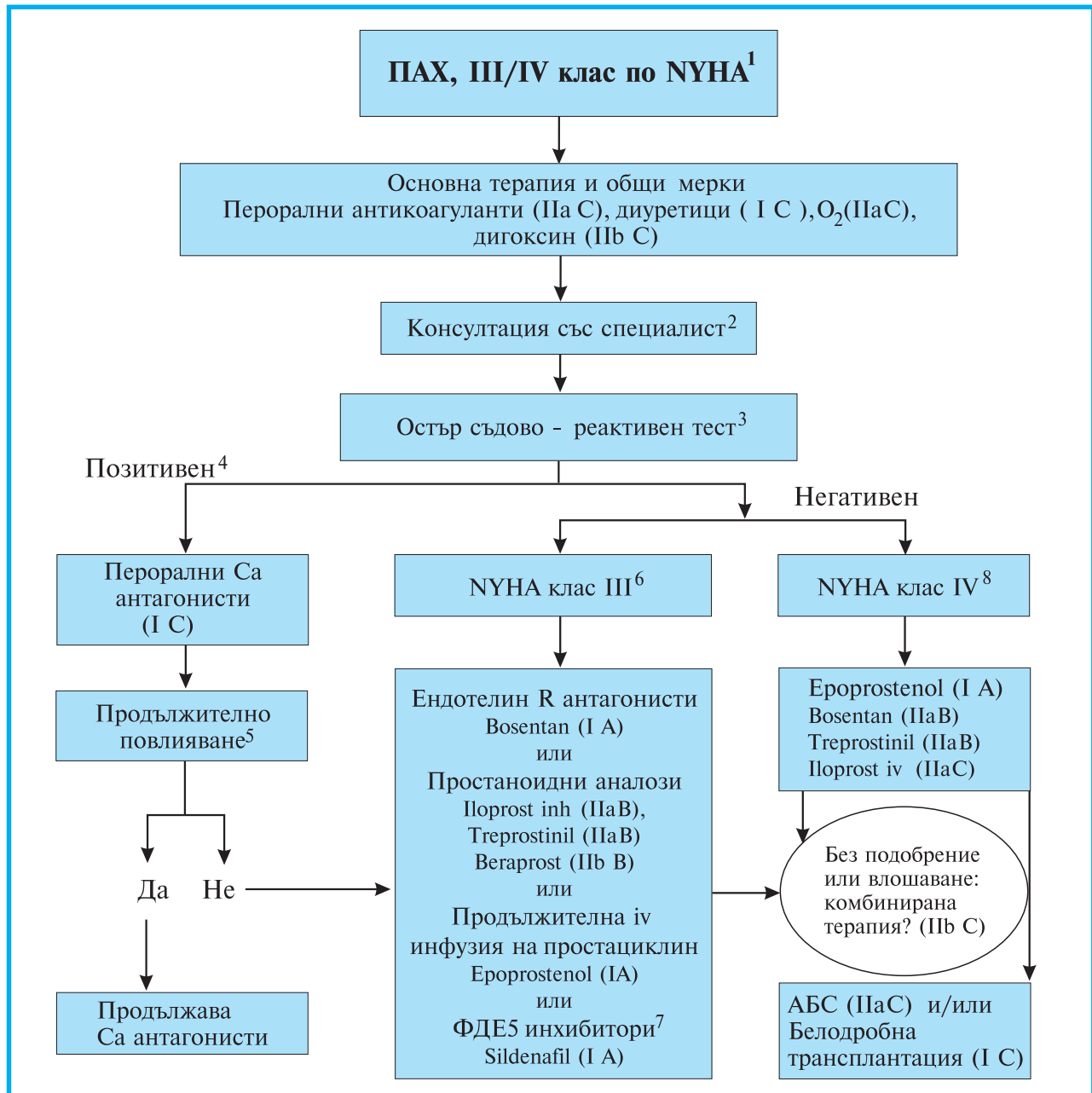
Клас I; ниво на доказателства C

Лечебен алгоритъм

Лечебен алгоритъм, основан на класа на препоръките и нивото на доказателства, изведени

от клинични проучвания, е представен на фиг. 3.

Алгоритъмът е ограничен до пациенти с III или IV ФК по NYHA, тъй като те представляват основната част от включените в контролирани



Фиг. 3. Доказателствено-базиран лечебен алгоритъм. 1. Алгоритъмът е ограничен до пациенти с III или IV ФК по NYHA, тъй като те представляват основната част от включените в контролирани клинични проучвания. За I или II ФК по NYHA са достъпни малко данни. Освен това различните терапевтични схеми са оценявани основно при отделни пациенти с ИПАХ и при ПАХ, свързана със склеродермия и употреба на анорексигени. Екстраполирането на тези препоръки за други подгрупи на ПАХ трябва да става предпазливо. 2. Поради сложността на острия съдово-реактивен тест и наличието на различни терапевтични възможности, се препоръчва насочване на пациентите с ПАХ към специализиран център. 3. Острият съдово-реактивен тест трябва да се прилага при всички пациенти с ПАХ, въпреки че най-голяма честота на положителни отговори са наблюдава при пациенти с ИПАХ и ПАХ, свързана с употребата на анорексигени. 4. Позитивен съдово-реактивен отговор на вазодилатори се дефинира като спадане на средното ПАН с поне 10 mmHg до стойност по-малка или равна на 40 mmHg, съпроводено с увеличение или непромяне на сърдечния дебит по време на остро тестване с инхалаторен NO, i.v. Epoprostenol или i.v. Adenosin. 5. Продължително повлияване на СА антагонисти се дефинира като I или II ФК по NYHA с близка до нормалната хемодинамика след няколко месечно лечение. 6. При пациенти във ФК III по NYHA терапията на първи избор може да включва перорални ендотелин рецепторни антагонисти, хроничен i.v. Epoprostenol или простаноидни аналози. 7. По времето на издаване на този документ Sildenafil не е одобрен при ПАХ от нито една регулаторна агенция. 8. Повечето експерти смятат, че пациенти с IV ФК по NYHA в нестабилно състояние трябва да бъдат лекувани с i.v. Epoprostenol (подобрене в преживяемостта, широк опит и бързина на действието). А, В, С - степенуване според табл. 4 и 5; Са антагонисти: калциеви антагонисти; inh: инхалаторно; i.v.: интравенозно; ФДЕ: фосфодиестераза; R: рецептор.

клинични проучвания.

Малко данни са достъпни за пациенти във ФК I или II по NYHA и най-подходящата стратегия тепърва ще се определя и валидизира от специфични проучвания. Понастоящем пациенти във ФК I или II по NYHA трябва да бъдат лекувани с основна терапия и при наличието на съдова реактивност с Са антагонисти. В случаите с множество благоприятни прогностични критерии (виж раздела Оценка на тежестта) се препоръчва проследяване на пациентите или включване в РКП.

Различните терапевтични схеми са оценявани основно при пациенти с ИПАХ и при ПАХ, свързана със склеродермия и употреба на анорексигени. Екстраполирането на тези препоръки за други подгрупи на ПАХ трябва да става предпазливо (виж раздела Специфични състояния).

Предложеният първоначален подход след поставяне на диагноза ПАХ включва придържането към общите мерки и започване на основна терапия, която включва перорални антикоагуланти (при липса на противопоказания), диуретици във случаите на водна задръжка, допълнителен кислород в случаи на хипоксемия и Digoxin в случаи на рефрактерна десностранна сърдечна недостатъчност и/или надкамерни аритмии.

Поради сложността на допълнителната оценка и наличието на различни терапевтични опции, се препоръчва насочване на ПАХ пациентите към специализиран център.

Острият съдово-реактивен тест трябва да се прилага при всички пациенти с ПАХ, въпреки че най-голяма честота на положителни отговори са наблюдава при пациенти с ИПАХ и ПАХ, свързана с употребата на анорексигени и тези групи имат най-голяма полза от терапията с високи дози Са антагонисти.

Съдово-реактивните пациенти, както са дефинирани по-горе, трябва да се лекуват с оптимално поносимите дози Са антагонисти; продължителност на отговора (дефинирано като I или II ФК по NYHA с близка до нормалната хемодинамика) трябва да се потвърди след три до шест месечно лечение.

Пациентите, неотговарящи на острия съдово-реактивен тест, във ФК I или II по NYHA трябва да продължат с основната терапия при строго проследяване.

Пациентите, неотговарящи на острия съдово-реактивен тест или тези които отговарят, но остават във ФК III по NYHA, трябва да бъдат считани за кандидати за лечение с ендотелин рецепторен антагонист (ЕРА) или простаноид. По настоящем единственият търговски достъпен и одобрен ЕРА е per os активния двоен рецепторен антагонист Bosentan. Измежду простаноидите Treptostinil се прилага подкожно и е достъпен в САЩ; Poprost се прилага като аерозол и е одобрен в Европа и Австралия, а Veraprost е одо-

брен в Япония и Южна Корея. Продължително i.v. приложение на Epoprostenol може също да се използва при пациенти с III ФК по NYHA, които са рефрактерни на ЕРА или други простаноиди. Някои автори все още използват като лечение на първи избор Epoprostenol при пациенти с III ФК по NYHA, поради доказаните му благоприятни ефекти върху преживяемостта.

Изборът на медикамент се определя от различни фактори, включително статуса на одобрение, начина на приложение, страничните ефекти, предпочитанията на пациента и опита на лекаря.

Per os активният фосфодиестераза тип 5 инхибитор Sildenafil към момента не е одобрен за лечението на ПАХ от нито една регулаторна агенция и употребата му трябва да се обсъжда при пациенти, при които е отчетен неуспех или не са кандидати за останалите одобрени медикаменти.

Ролята на този медикамент ще бъде по-ясно дефинирана след оценка от регулаторните агенции на резултатите от основното РКП.

Продължително i.v. приложение на Epoprostenol, одобрено в САЩ и Европа, може да бъде считано като терапия на първи избор при ИПАХ пациенти във ФК IV по NYHA, поради демонстрираното подобрене на преживяемостта в тази група.

Въпреки че както Bosentan, така и Treptostinil са одобрени при пациенти във ФК IV по NYHA, само малък брой клас IV пациенти са включени в клинични проучвания с тези медикаменти. В съответствие с това повечето експерти считат тези медикаменти като терапия на втори избор при тежко болни пациенти. Въпреки че няма проведени РКП с i.v. Poprost, този простацклинов аналог е одобрен в Нова Зеландия.

Комбинирана терапия (напр. ЕРА + простаноиди) може да бъде обсъждана при пациенти, които не показват подобрене или дори се влошават с медикаментите на първи избор, въпреки че към този момент данните за тази специфична терапия са ограничени и предимно от неконтролирани проучвания. Тепърва предстои да се въведат подходящи протоколи за момента на започване и дозиране на комбинираната терапия.

Атриалната балонна септостомия и/или белодробната трансплантация са индицирани при рефрактерна ПАХ или където медикаментозното лечение е недостъпно. Тези процедури трябва да бъдат провеждани само в опитни центрове.

Специфични състояния

Пулмонална артериална хипертония в детска възраст

Честота. Честотата на вродените сърдечни пороци е по-висока при децата в сравнение с въз-

растните и е съществено те да бъдат разпознати като причина за ПАХ. За разлика от това честотата на ПАХ, свързана с БСТ, портална хипертония, HIV инфекция и медикаменти/токсини е по-ниска при децата в сравнение с възрастните. Въпреки че персистиращата ПХ на новороденото (ППХН) е също класифицирана в рубриката ПАХ, нейната естествена история и лечение са достатъчно различни от тези на другите форми на ПАХ, за да оправдаят изключването ѝ от по-нататъшна дискусия в това ръководство. ППХН е обикновено преходна,^{171,172} като новородените или се възстановяват напълно без необходимост от хронична медикаментозна терапия, или завършват фатално по време на неонаталния период въпреки максималните кардиопулмонални терапевтични интервенции.¹⁷³

Патогенеза. Не са установени съществени разлики между механизмите, свързани с развитието на ПАХ при деца и възрастни. Въпреки това при ППХН може да са замесени някои специфични патофизиологични механизми, дължащи се на персистиране на феталните пулмонални съдови характеристики и на отворен foramen ovale.¹⁷⁴ Освен това честотата на острата съдова реактивност е по-висока при деца с ИПАХ, което предполага, че вазоконстрикцията преобладава над фиксираните обструктивни съдови промени в тази група.^{79,118}

Клинична картина и изследвания. Клинични, диагностични и прогностични характеристики за ПАХ са събирани предимно във възрастната популация и често се налага екстраполация на тази информация за педиатричната популация.

На базата на регистъра NIN се твърди, че в условие на нелекувани случаи смъртността при децата е по-голяма в сравнение с възрастните. Тези резултати обаче са на базата на малък брой педиатрични случаи и преди достъпа до много от съвременните медикаментозни стратегии. Теоритично би могло да се очаква, че отговорът на лечението при децата ще бъде по-добър, тъй като съдовата мрежа все още се ремоделира заедно с растежа. Новите терапевтични стратегии изглежда наистина постигат по-голям успех при децата в сравнение с възрастните с ПАХ, но курсът на заболяването е по-непредсказуем.¹⁷⁵ Остават неизяснени различията в клинична картина при деца, страдащи в еднаква степен от ПАХ.

Въпреки че относно диагностичната стратегия са достъпни само едноцентрови проучвания, децата с тежка ПХ подлежат на същата диагностична оценка, каквато е описана за възрастните (виж по-горе).¹⁷⁶ Изследванията включват артериален КГА с оценка на кислородната сатурация, рентгенография на гръден кош, ФИД, работен тест, ЕхоКГ, вентилационно-перфузионна сцинтиграфия, КТ на гръден кош, ехография

на коремни органи, серологични тестове за БСТ, тестове за хиперкоагулация и изследване за HIV. Диагнозата трябва да се потвърди с десностранна сърдечна катетеризация.

Както при възрастните с ПАХ изследването на пулмоналната съдова реактивност по време на ДСК включва оценка на острия отговор на краткотрайно действащ вазодилатор, като инхалаторен NO, i.v. Epoprostenol или i.v. Adenosine, с цел да се определи ползата от хронична терапия с перорални Ca антагонисти. Честотата на острата съдова реактивност е по-висока при децата в сравнение с възрастните и това позволява повече деца отколкото възрастни да бъдат ефективно лекувани с Ca антагонисти.^{79,118}

Лечение. Терапевтичните алгоритми при деца с ПАХ са подобни на тези при възрастни, с наличието на няколко специфични особености. Например, при деца, които отговарят да дадена специфична медикаментозна стратегия, отговорът често е много по-добър в сравнение с този при възрастните. И обратно, ако липсва отговор на специфичните терапевтични режими, преживяемостта им често е по-кратка дори от тази на възрастните с тежка форма на заболяването.

Тъй като децата с ПАХ често имат по-реактивна пулмонална съдова мрежа в сравнение с възрастните, всяка инфекция на дихателните пътища, която чрез алвеоларна хипоксия довежда до несъответствие в отношението вентилация/перфузия, може да бъде катастрофална ако не се третира агресивно. Препоръчваме децата с пневмония да бъдат хоспитализирани с цел започване на антибиотична терапия и добавяне на антипиретици при повишение на температурата над 38°C, за да се намалят последствията от повишените метаболитни нужди.

Няма яснота по въпроса дали хроничната антикоагулантна терапия при деца с ПАХ е ефикасна, а също и безопасна, с ниско отношение риск/полза. Подходът на експертите към момента е да се антикоагулират деца с десностранна сърдечна недостатъчност.

Безопасността и ефикасността на Ca антагонистите се определят от отговора на пациента на острия вазодилаторен тест, като ефикасността от този тип лечение при децата е подобна на тази при възрастните. Оптималният дозов режим изисква използването на относително високи дози, както и при възрастните (виж по-горе), а децата толерират и изглежда се нуждаят от по-висока доза на килограм тегло в сравнение с възрастните.

Клиничните индикации за хронична терапия с i.v. Epoprostenol при децата са подобни на тези при възрастните. Оптималната доза на Epoprostenol остава неизяснена както при децата, така и при възрастните. При децата началната доза е 2 ng/kg/min, както при възрастните и

може да се покачва при необходимост. Обикновено дозата трябва да се увеличи доста бързо през първите месеци след началото на терапията. Въпреки че средната доза след 1 год. на лечение е приблизително 20-40 ng/kg/min за възрастния пациент с ПАХ, средната доза след 1 год. лечение при децата, особено по-малките, е близка до 50-80 ng/kg/min и варира значително при отделните пациенти.

Пероралният Veraprost, инхалаторният Poprost и s.c. инфузираният Treptostinil са използвани за лечение на деца с ПАХ с различен успех. На практика може да се окаже трудно да се дозира адекватно инхалаторния Poprost при малки деца, дори когато са кооперативни, а подкожният Streptostinil може да е прекалено болезнен. Опитът предполага, че дори при i.v. Epoprostenol децата се нуждаят от по-висока доза на килограм телно в сравнение с възрастните.

Отворено неконтролирано единично и много-дозово проучване е проведено при деца между 4 и 17 години с ПАХ (BREATHE-3) с цел да се оцени фармакокинетиката, поносимостта и безопасността на перорален Bosentan. В това предварително проучване се наблюдава значително подобрене в хемодинамиката при 18-те записани деца на 12-та седмица от започване на лечението, самостоятелно или в комбинация с i.v. Epoprostenol.¹⁷⁷

Употребата на ФДЕ 5 инхибитори, като Sildenafil, е описвана при деца, но данните все още са ограничени до малки проучвания.¹⁷⁸

Пулмонална артериална хипертония при синдрома на Eisenmenger

Честота. Виж по-горе дискусиата върху синдрома на Eisenmenger в раздела Класификация при вродените ляво-десни шънтове.

Патогенеза. Синдромът на Eisenmenger се дефинира като вроден сърдечен порок, водещ първоначално до голям ляво-десен шънт, който предизвиква тежко пулмонално съдово засягане и ПАХ с последващо обръщане на посоката на шънта.¹⁷⁹ При първоначалния ляво-десен шънт излагането на пулмоналната съдова мрежа на увеличен кръвоток и повишено налягане може да доведе до пулмонална съдово-обструктивна болест и, когато ПСС доближи или надвиши системното съпротивление, шънтът се обръща.

Клинична картина и изследвания. Повечето пациенти са с намален физически капацитет и задух при усилие, но тези симптоми могат с години да бъдат добре компенсирани. Възможна е появата на хемоптиза като резултат от руптура на разширени бронхиални артерии. Тъй като пациентите с намалена артериална кислородна сатурация имат и нарушение в хемостазата, те са изложени на повишен риск от кървене и тромбоза.

Мозъчно-съдови инциденти могат да възникнат като резултат от парадоксална емболизация, венозна тромбоза на мозъчните съдове или втърчепен кръвоизлив. Освен това пациентите с това заболяване са с повишен риск от мозъчен абсцес. Пациенти със синдром на Eisenmenger могат да имат синкопални прояви като резултат на неадекватен сърдечен дебит или по-рядко на аритмии. Симптомите на СН, които се срещат рядко, докато болестта не достигне напреднал стадий, вещаят лоша прогноза. Преживяемостта на пациентите със синдром на Eisenmenger е по-добра в сравнение с тази на пациентите с ИПАХ или АПАХ със сравним функционален клас. В група от 100 пациента, записани за белодробна трансплантация, преживяемостта на не-трансплантираните пациенти е 97% на първата година, 89% на втората година и 77% на третата година за пациенти със синдром на Eisenmenger, и 77%, 69% и 35% съответно за пациенти с ИПАХ.¹⁸⁰

Лечение. Препоръките за лечение на пациенти със синдром на Eisenmenger се основават предимно на мнението на експерти, а не на специфични РКП.^{106,181} Флеботомия с изообемно заместване трябва да се използва при пациенти с умерени до тежки симптоми, свързани с хипервискозитет (напр. главоболие и слаба концентрация), които обикновено са с хематокрит >65%; не бива да се провежда при асимптоматични пациенти или пациенти с лека симптоматика независимо от хематокрита. Обикновено симптомите отшумяват след отливане на една единица кръв, винаги при заместване със същия обем декстроза или физиологичен серум.¹⁰⁶ Флеботомии трябва да не са повече от 2-3 за година с цел да се избегне намаление на запасите от желязо и продукцията на еритроцити с намалено съдържание на желязо, които увеличават вискозитета. Диуретици могат да бъдат използвани при белези на десностранна сърдечна недостатъчност.

Употребата на допълнителен кислород към терапията е противоречива¹⁸² и трябва да се използва само в случаите, когато той предизвиква трайно покачване на артериалната кислородна сатурация и/или субективно подобрене (рестриктивна пулмонална компонента). В някои центрове пациентите със синдром на Eisenmenger се антикоагулират при липсата на противопоказания, подобно на останалите пациенти с ПАХ. Други автори съветват да се избягва това лечение, което усилва хеморагичната диатеза.¹⁸³

При пациенти със синдром на Eisenmenger са проведени за съжаление малко РКП, които оценяват ефектите от новите терапевтични стратегии.^{127,130,133} Една от причините за това е, че естественият ход на нелекувания синдром на

Eisenmenger, дори и значително по-лош от този в общата популация, е в повечето случаи бавно прогресивен, което прави провеждането на РКП трудно. Въпреки че естественият ход на ИПАХ и ПАХ, свързана с вродени сърдечни пороци, е много различен, сходствата в тяхната хистопатология предполагат, че един общ подход би бил подходящ и ефективен. Въпреки това ефикасността на новите терапевтични схеми трябва да бъде проверена с цел да се изясни съотношението полза/риск.

Употребата на i.v. Epoprostenol води до благоприятни ефекти върху хемодинамиката и физическия капацитет¹²⁵, а ефектите на подкожния Treptostinil при пациенти със синдром на Eisenmenger не се различават от тези при ИПАХ.¹³² В момента се провежда РКП, което оценява ефектите от Bosentan при 65 пациента със синдром на Eisenmenger (BREATH-5).

Белодробна трансплантация с корекция на сърдечния дефект или комбинирана трансплантация сърце-бял дроб е вариант за пациентите със синдром на Eisenmenger, които имат белези за лоша прогноза (синкоп, рефрактерна десностранна СН, III или IV ФК по NYHA или тежка хипоксемия). Поради донякъде ограничения успех от трансплантацията и сравнително добрата преживяемост при пациенти на медикаментозно лечение, е наложителна внимателна селекция на пациентите, които подлежат на трансплантация.

Порто-пулмонална хипертония

Честота. ПАХ е добре познато усложнение на хроничните чернодробни заболявания.^{184,185,186} Порталната хипертония, а не чернодробното заболяване само по себе си, изглежда е главният рисков фактор, водещ до развитието на порто-пулмонална хипертония.¹⁸⁵ Първоначално описана от Mantz и Craige през 1951 г., порто-пулмоналната хипертония е достатъчно рядко срещана, за да се поставя продължително време под въпрос дали тази асоциация е случайна или причинно-следствена. Няколко доказателствени линии подкрепят твърдението, че съществуването на портална хипертония и развитието на ПАХ не е съвпадение.^{185,187} В действителност честотата на ПАХ при пациенти с портална хипертония е много по-висока от изчислената честота на ИПАХ в общата популация. Голямо ретроспективно аутопсионно проучване показва, че ПАХ се наблюдава в 0,13% при неселектирани аутопсирани пациенти срещу 0,73% при пациенти с цироза и портална хипертония. Две проспективни хемодинамични проучвания показват, че 2% от пациентите с цироза и портална хипертония имат значима ПАХ. Две скорошни проучвания при пациенти, подлежащи на чер-

нодробна трансплантация показват честота на пулмоналната хипертония съответно 4 и 3,5%. Проучването IPRHS потвърди, че цирозата е РФ за ПАХ.¹⁸⁸ Порталната хипертония не е рядка причина за ПАХ. В регистъра NIN частта от пациенти с порто-пулмонална хипертония е 8%. Хирургичните порто-системни шънтове увеличават честотата на ПХ при пациенти с портална хипертония. В ретроспективно проучване приблизително 65% от пациентите с ПАХ се подлагат на хирургично създаване на шънт, а 35% - не се подлагат.¹⁸⁹ Тези открития навеждат на мисълта, че развитието на ПАХ при пациенти с портална хипертония е свързано със създаването на порто-системни шънтове, а не с порталната хипертония сама по себе си. Наличието на хронично паренхимно чернодробно заболяване и неговата тежест не е свързано с повишен риск от ПАХ, тъй като това усложнение може да се наблюдава при пациенти с екстрахепатална портална хипертония.¹⁸⁹ Подобно на това тежестта на порталната хипертония, оценена според градиента на налягането в чернодробните вени и според системните хемодинамични промени, не е свързана с развитието на ПАХ.¹⁸⁴ Единствено продължителността на порталната хипертония има връзка с развитието на ПАХ.

Патогенеза. Механизмът, по който порталната хипертония улеснява развитието на ПАХ, е неизяснен.¹⁸⁵ Наличието на порто-системен шънт може да позволи на вазоконстриктивни и вазопродлиферативни вещества да достигнат до пулмоналната циркулация. Серотонин, произведен от ентерохроматинните клетки на червата, може да е едно от тези вещества. Хистопатологичните промени при порто-пулмонална хипертония са неотличими от тези, най-често срещани при ИПАХ.¹⁹⁰

Клинична картина и изследвания. Клиничната картина при пациенти с порто-пулмонална хипертония може да бъде неразличима от тази при пациенти с ИПАХ, или може да включва комбинация от симптоми и белези на подлежащото чернодробно заболяване.¹⁸⁵

Подходящо е провеждане на ехокардиографски скрининг за установяване на ПХ при пациенти с чернодробно заболяване, които са симптоматични и/или са кандидати за чернодробна трансплантация. ДСК трябва да бъде проведена при всички пациенти с повишено СПАН с цел да се изяснят подлежащите хемодинамични промени и да се уточнят прогнозата и терапевтичното поведение.

По отношение на хемодинамиката в сравнение с пациентите с ИПАХ, пациентите с порто-пулмонална хипертония имат значително по-висок сърдечен дебит и значително по-ниско системно съдово съпротивление и БСС.¹⁹¹ Диагностицирането на портална хипертония с кате-

тер на Swan Ganz по време на ДСК изисква определянето на градиент между свободното и оклудирано (капиллярно) налягане в чернодробните вени или градиент на налягането в чернодробните вени със стойност над 10mmHg (нормална стойност <5mmHg).⁶⁷

В ретроспективно проучване¹⁸⁵ пациентите с порто-пулмонална хипертония имат по-добра преживяемост в сравнение с пациентите с ИПАХ, въпреки че този въпрос все още е дискутиран.¹⁹²
Лечение. Лечението на порто-пулмоналната хипертония представлява предизвикателство и все още не е щателно проучено. Когато е необходимо трябва да се използва допълнителен кислород за поддържане на артериална кислородна сатурация >90%. Диуретиците трябва да се прилагат за контролиране на обемно свръхнатоварване, отоци и асцит. Антикоагулантното лечение не е добре проучено в тази група и вероятно трябва да се избягва при пациенти с нарушена чернодробна функция и ниски тромбоцити, както и при пациенти с повишен риск от кървене в резултат от гастроезофагеални варици. При отсъствието на значително увеличен сърдечен дебит и относително ниско ПСС, пациенти с лежкостепенна до умерена ПХ подлежат на тестване на острата съдова реактивност в катетеризационна лаборатория. Ако тези пациенти покажат благоприятен остър отговор на вазодилатор, може да се опита внимателно въвеждане към терапията на Са антагонист. Бета-блокери, които обикновено се използват за лечение на порталната хипертония и намаляват риска от кървене на вариците на хранопровода, могат да не се понесат добре при наличието на ПАХ, което се дължи на негативния им инотропен ефект върху деснокамерния миокард.

Съществуват известен брой доклади за клинични случаи и малки клинични проучвания, описващи употребата на i.v. Epoprostenol за лечението на порто-пулмоналната хипертония.^{188,193,194} Изглежда пациентите с порто-пулмонална хипертония отговарят на хроничния i.v. Epoprostenol по начин, подобен на този при пациентите с ИПАХ. Съобщава се обаче за повишена честота на асцит и спленомегалия, свързани с това лечение.¹⁹⁵

Сигнификантната ПАХ може значително да увеличи риска, свързан с чернодробна трансплантация и обикновено ПАХ се счита за контраиндикация, ако средното ПАН е ≥ 35 mmHg и/или БСС е ≥ 250 dynes s cm.¹⁹⁶ Понякога е възможно да се намали средното ПАН и ПСС, превръщайки по този начин граничния кандидат за чернодробна трансплантация в подходящ кандидат, чрез агресивно лечение на ПАХ, включително с Epoprostenol.¹⁹² В случаите с толкова напреднало заболяване, което да изисква многоорганна трансплантация, като комбинирана

трансплантация на черен дроб и (сърце-) бял дроб, рисковете се отчитат като много високи.¹⁹⁸

При някои пациенти се наблюдава подобрение по отношение на ПАХ след чернодробна трансплантация.¹⁹⁹ Това е особено вярно за случаите с относително висок пре-трансплантационен сърдечен дебит, който намалява след успешна трансплантация. При други пациенти може да е налице влошаване по отношение на ПАХ в период, значително отдалечен от чернодробната трансплантация. В отделни случаи е възможно да се прекрати терапията с i.v. Epoprostenol след чернодробна трансплантация. Това вероятно трябва да се извършва много плавно и под строго наблюдение.

Поради потенциалната хепатотоксичност повечето експерти вероятно биха се въздържали от приложението на перорален ендотелинов антагонист, напр. Bosentan, при тази група пациенти. Въпреки наличието на серии от клинични случаи от експертни центрове с благоприятни резултати, съотношението риск/полза за ендотелин рецепторните антагонисти при пациенти с чернодробно заболяване се нуждае от внимателно проучване в дългосрочен план.

Пулмонална артериална хипертония, свързана с HIV инфекция

Честота. ПАХ е рядко, но добре познато усложнение на HIV инфекцията; съобщени са повече от 200 случая в литературата.^{19,200,201} Понастоящем неинфекциозните сърдечно-съдови проявления на HIV инфекцията като дилатативна кардиомиопатия, перикарден излив, небактериален тромботичен ендокардит, акцелерирала атеросклероза и ПАХ се срещат по-често, като резултат от по-дългата преживяемост и по-добрата профилактика срещу опортюнистични инфекции.²⁰² В голямо контролирано проучване 3349 HIV - инфектирани пациенти демонстрират кумулативна честота на ПХ от 0,57%, съответстваща на годишна заболяемост от 0,1%.²⁰³

Патогенеза. Механизмът на развитие на ПАХ не е известен. Предполага се наличието на индиректно действие на HIV чрез вторични посредници като цитокини,²⁰⁴ растежни фактори²⁰⁴ или ET-1,²⁰⁵ поради липсата на вирусни ДНК в пулмонилните ендотелни клетки.^{204,206} Тази хипотеза се подкрепя от наличието на периваскуларни възпалителни клетки при HIV-свързана ПАХ.^{207,208} Освен това може да е намесена и генетична предиспозиция, тъй като това усложнение засяга само малка част от HIV-инфектираните пациенти. Липсата на герминативна BMP2 мутация в група от 30 изследвани пациента с HIV-свързана ПАХ, предполага наличието на други фактори, допринасящи за чувствителността.²⁰⁹

Клинична картина и изследвания. При HIV-свързаната ПАХ се наблюдават подобни клинични, хемодинамични и хистологични находки както при ИПАХ и те изглежда нямат връзка с начина на предаване на HIV, нито с нивото на имunosупресия.²¹⁰ HIV пациентите често са инфектирани и с Хепатит В и С вируси и е възможно наличието на съпътстващо чернодробно засягане.

Необходим е ехокардиографски скрининг за установяване на ПХ при пациенти с HIV инфекция, които са симптоматични. Необходимо е внимателно изключване на други причини за ПХ, като например левостранно сърдечно, паренхимно белодробно или чернодробно заболяване.

Препоръчва се ДСК при всички случаи със суспекция за ПАХ, свързана с HIV инфекция, за да се потвърди диагнозата, да се определи тежестта и да се отхвърли левостранно сърдечно засягане.

Смъртността при пациенти с HIV-свързана ПАХ е свързана основно със самата ПАХ, а не с други усложнения на HIV инфекцията;²¹⁰ ПАХ при тези пациенти е независим предсказващ фактор за смъртност.²⁰³

Лечение. При HIV-свързана ПАХ терапевтичните опции не са така добре определени, както при други форми на ПАХ. Пероралната антикоагулация често е контраиндицирана, поради намалени тромбоцити, липса на комплайънс и потенциални лекарствени взаимодействия между HIV медикацията и Warfarin.

За тази група няма съобщения за остро тестване на съдовата реактивност и за дългосрочен благоприятен ефект от приложението на Са антагонисти.

Едно неконтролирано отворено проучване при 6 пациента с тежка HIV-свързана ПАХ¹²⁸ предполага, че продължителното i.v. приложение на Epoprostenol може да бъде ефективно при подобряването на функционалния статус и хемодинамиката в продължение на 12-47 месеца. Не се препоръчва белодробна трансплантация при тези пациенти.

Ролята на високоактивната антиретровирусна терапия при пациенти с HIV-свързана ПАХ не е изяснена. Благоприятен ефект върху пулмоналната хемодинамика е наблюдаван при приложението на инхибитори на нуклеозидната обратна транскриптаза.²⁰³ Наскоро е публикуван един единствен доклад за клиничен случай с дългосрочно подобрене в хемодинамиката на фона на това лечение, без допълнителна употреба на вазодилаторни медикаменти.²¹¹ Освен това в голям едноцентров клиничен регистър с 82 пациенти²⁰⁹ унивариантен анализ показва, че броят на CD4 клетките (>212 клетки mm³), комбинираната антиретровирусна терапия и инфузията на Epoprostenol са свързани с подобрена преживяемост. При мултивариантен ана-

лиз само броят на CD4 клетките остава независим предиктор на преживяемостта, вероятно поради силната връзка между антиретровирусната терапия и инфузията с Epoprostenol при тази група пациенти.

Наскоро беше показано клинично и хемодинамично подобрене, свързано с употребата на Bosentan при 16 пациента с HIV-свързана ПАХ.²¹²

В заключение, резултатите от неконтролирани проучвания показват, че пациенти с тежка HIV-свързана ПАХ могат да отговорят благоприятно на комбинирана антиретровирусна терапия, Epoprostenol и вероятно Bosentan. Въпреки това Epoprostenol, както и ендотелин рецепторните антагонисти и инхибиторите на ФДЕ тип 5 трябва да бъдат оценени при тази група пациенти в контролирани рандомизирани проучвания.²¹³

Пулмонална артериална хипертония, свързана с болести на съединителната тъкан

Честота. ПХ е често срещано усложнение на БСТ, като системна склероза,²¹⁴ системен лупус еритематозус,²¹⁵ смесена съединително тъканна болест²¹⁶ и в по-малка степен ревматоиден артрит, дерматополимиозит и първичен синдром на Sjögren.²¹⁷ При тези пациенти ПАХ може да възникне във връзка с интерстициална фиброза или като резултат от директно пролиферативно съдово засягане при липсата на значимо паренхимно заболяване или хронична хипоксия. Освен това може да е налице пулмонална венозна хипертония като резултат от левостранно сърдечно заболяване. Наложително е да се определи водещия механизъм, тъй като лечението е различно за всеки процес.

Оценката на честотата на ПАХ при пациенти с БСТ е трудна, поради липса на епидемиологични данни. Изчислената честота на ПАХ при тези пациенти е доста различна в зависимост от дефиницията за ПАХ, използвания метод за оценка на налягането в пулмоналната артерия и потенциалното предубеждение, засягащо тази група пациенти.⁴

Системната склероза, особено в лимитирания си вариант, известен по-рано като CREST синдром (калциноза, болест на Raynaud, езофагеална дисфункция, склеродактилия и телеангиектазия), представлява основната БСТ, свързана с ПАХ. Наскоро завършеното регистърно проучване за ПХ при 722 пациенти със системна склероза в УК показва честота от около 12%.²¹⁴ В друго проучване при 930 пациента със системна склероза кумулативната честота на ПХ е 13%.⁴⁹ При популационно-базиран подход честотата на ПХ е 2,6% при 3778 пациента.²¹⁸ В регистъра NIN, от 236 пациенти с неизяснена ПАХ, 18 са свързани с БСТ (8%).⁴⁸ В няколко

ПАХ центрове при над 10% от пациентите с тежка ПАХ е налице свързана БСТ, най-често CREST варианта на склеродермия.

Патогенеза. Хистологичните промени при ПАХ, свързана с БСТ, са в общо линии неразличими от тези при класическата ИПАХ. Освен това при тези пациенти е описан целият спектър от пулмонална съдова патология, включително ПВОБ и ПКХ. Патологичните механизми, водещи до ПАХ при пациенти с БСТ, остават неизяснени. Пулмонален съдов спазъм, т. нар. пулмонален феномен на Raynaud, би могъл да играе хипотетична роля. Наличието на отлагания от антинуклеарни антитела, ревматоиден фактор, имуноглобулин G и фракции на комплемента в стените на пулмоналните съдове предполага известна роля на имунологичния механизъм.

Клинична картина и изследвания. В сравнение с пациентите с ИПАХ, пациентите с ПАХ, свързана с БСТ са предимно жени, са по-възрастни, имат значително по-нисък сърдечен дебит и показват тенденция към по-кратка преживяемост. В регистъра UK средният период между диагностицирането на системна склероза и ПАХ е 14 год. и състоянието е характерно предимно за късната средна възраст (средна възраст 66 год.).

Симптомите и клиничната картина са много подобни на тези при ИПАХ и понякога установяването на свързана БСТ става при имунологично тестване на пациентите. КТ с висока резолюция е от полза за потвърждаване или изключване наличието на значима фиброза. Потвърдена е по-висока смъртност в сравнение с ИПАХ (40% едногодишна смъртност при тези с напреднало заболяване) и предикторите по отношение на изхода са същите както при ИПАХ (ДПН, ПАН и СИ).

Препоръчва се ежегоден ехокардиографски скрининг за откриване на ПХ при асимптоматични пациенти със заболявания от групата на склеродермията,⁴⁹ и само при наличието на симптоми при другите БСТ. Доводите за скриниране на асимптоматични пациенти не са изяснени, тъй като няма доказателства, че лечението е ефективно при тази група пациенти. Във всеки случай ранното установяване на какъвто и да е признак на ПАХ при пациенти с БСТ изисква шателна ехокардиографска оценка.

Както при останалите форми на ПАХ, ДСК се препоръчва при наличието на съмнение за ПАХ при пациенти с БСТ с цел да се потвърди диагнозата, да се определи тежестта и да се отхвърли левостранно сърдечно заболяване.

Лечение. Лечението на пациенти с ПАХ, свързана с БСТ, изглежда по-сложно в сравнение с това при ИПАХ. Имуносупресивната терапия изглежда е ефективна само при малка част от пациентите и то при тези със заболявания различни от склеродермия.

Нивото на острата съдова реактивност и на позитивен отговор на Са антагонисти е по-ниско в сравнение с ИПАХ. Освен това съотношението риск/полза при употреба на перорални антикоагуланти е недокрай изяснено.

Продължителната терапия с Epoprostenol показва подобрене във физическия капацитет, симптоматиката и хемодинамиката в 3 месечно рандомизирано проучване при пациенти със заболявания от групата на склеродермия.¹¹³ В това проучване не се наблюдава подобрене в преживяемостта. Ретроспективен анализ показва, че ефектът от i.v. Epoprostenol върху преживяемостта при ИПАХ пациенти е по-добър в сравнение с този при пациенти със склеродермия.^{218,220}

Продължителното подкожно приложение на Treptostinil е оценено в група от 90 пациенти с ПАХ и БСТ, включващи системен лупус еритематозус, дифузна склеродермия, ограничена склеродермия и смесена съединително тъканна болест, рандомизирани в едно от най-големите РКП при ПАХ. След 12 седмици се демонстрира подобрене във физическия капацитет, симптомите на ПАХ и хемодинамиката. Страничните ефекти включват болезненост на мястото на инфузия и типичните за простагландините странични ефекти.²²¹

Рандомизирано двойно сляпо 12 седмично проучване, включващо подгрупа от 47 пациенти с БСТ, показва, че Bosentan сигнификантно подобрява физическия капацитет в сравнение с плацебо при тази група. Въпреки че се постига подобен лечебен ефект при пациенти с ИПАХ и такива с ПАХ, свързана със склеродермия, Bosentan подобрява изминатото разстояние в сравнение с изхода при ИПАХ пациенти (+46 m в групата с Bosentan срещу -5 m в плацебо-групата), докато при пациенти със склеродермия той само намалява влошаването в изминатото разстояние (+3 m в групата с Bosentan срещу -40 m в плацебо-групата).¹⁴⁴

В обобщение при пациенти с ПАХ, свързана с БСТ, отговорът на лечението и дългосрочната преживяемост изглеждат по-лоши в сравнение с ИПАХ.

Пулмонална вено-оклузивна болест и пулмонална капилярна хемангиоматоза

Честота. Както ПВОБ, така и ПКХ са редки заболявания, но все по-често се срещат като причина за ПАХ.²²² В литературата съществуват съобщения за по-малко от 200 случая на ПВОБ и ПКХ взети заедно.

Патогенеза. Както е дискутирано в раздела за клиничната класификация и патология (виж погоре) ПВОБ и ПКХ са в някои отношения сходни, особено по отношение на промените в белодробния паренхим, т.е. пулмонална хемосиде-

роза, интерстициален едем и дилатация на лимфните съдове и по отношение на пулмоналната артериална интимална фиброза и медиална хипертрофия.⁶

От особен интерес са съобщенията за фамилно срещане на ПВОБ и ПКХ,²²³ както и на ПАХ. Освен това мутация на VMР2 генът, свързан с фамилна ПАХ и ИПАХ, е установена при пациенти с ПВОБ.²²⁴ Тези открития навяват на мисълта, че ПВОБ, ПКХ и ПАХ може да са компоненти от спектъра на едно единствено заболяване. *Клинична картина и изследвания.* Клиничната картина на тези пациенти често е неразличима от тази на пациентите с ИПАХ. Въпреки това при прегледа могат да се установят особености, които говорят за диагноза, различна от ИПАХ, като нокти тип часовниково стъкло и/или хрипове в основите на белите дробове при аускултация. Серии от клинични случаи показват, че ПВОБ/ПКХ са свързани с по-тежка хипоксемия и намаление на DLCO, докато спиromетрията и обемните показатели на белия дроб най-често са в нормални стойности. Често наблюдаваното значимото намаление в DLCO може да бъде обяснено с хроничен интерстициален оток в резултат на пулмоналната венозна обструкция. Хемодинамичните параметри са подобни при ПВОБ/ПКХ и ИПАХ, въпреки че при някои пациенти хипоксемията не отговаря по степен на тежестта на ПАХ и десностранното сърдечно засягане. Интересен е факта, че ПКН често е нормално, въпреки посткапиларното засягане. Всъщност патологичните промени обикновено засягат венулите, често без въвличане на по-големите вени. Статичната колона от кръв, създавана по време на измерване на ПКН, не се повлиява от промените в малките пулмонални вени, стига да съществува връзка с по-големите незасегнати пулмонални вени, което представлява и мястото на измерване на налягането при оклудирания артериален сегмент.

Резултатите от образните методи могат да бъдат от голяма полза при установяването на ПВОБ/ПКХ.^{65,225-227} Наличието на линии на Kerley В, плеврални изливи и петнисти неравности на стандартна рентгенография на гръден кош предполага диагнозата. КТ на гръден кош с тънки срези показва характерни промени. Най-често срещаните КТ особености са опацификати тип матово-стъкло с петниста центрилобуларна характеристика, задебелени септални линии, плеврални изливи и медиастинална аденопатия. Тези промени силно корелират с развитието на белодробен оток при i.v. инфузия на Epoprostenol: опацификати тип матово стъкло (ОМС) са сигнификантно по-често срещани при ПВОБ/ПКХ отколкото при ИПАХ ($p=0,003$). При ПВОБ/ПКХ ОМС са множествени, със случайно неравномерно разпределение. Морфологичната характери-

ка на ОМС е важна. Центролобуларно разпределение (недобре отграничени центролобуларни опацификати) се среща по-често при ПВОБ/ПКХ ($p=0,03$). Обратно на това, панлобуларното разпределение (географски райони на белодробно усилване със сравнително добре фефинирани граници) се среща и в двете групи и не е прогностично. Субплевралните септални линии ($p<0,0001$) и аденопатията ($p<0,0001$) са също сигнификантно по-често срещани при ПВОБ/ПКХ в сравнение с ИПАХ. Съчетанието на тези три находки е много специфично за ПВОБ в случаите на ПКХ (специфичност = 100%) със сензитивност от 66%. Следователно, при начален КТ на гръден кош, преди започване на терапия, съчетанието на ОМС (особено с центролобуларно разпределение), септални линии и аденопатия, са показателни за ПВОБ/ПКХ при ПАХ пациенти. При наличието на тези радиологични особености трябва да се подхожда внимателно при започване на вазодилаторна терапия.

Допълнителни методи на изследване за установяване на ПВОБ включват бронхоскопия с бронхо-алвеоларен лаваж. В сравнение с ИПАХ ПВОБ/ПКХ се характеризира със значително увеличен клетъчен брой в бронхо-алвеоларния лаваж. Процентното съотношение на макрофаги, лимфоцити и неутрофили обаче е подобно. Тъй като ПВОБ/ПКХ засягат посткапиларните съдове, те обикновено са свързани с алвеоларни кръвоизливи и натоварени с хемосидерин макрофаги. От скорешни проучвания процентът на натоварени с хемосидерин макрофаги е по-висок при ПВОБ отколкото при ИПАХ ($54\pm 37\%$ спрямо $3\pm 6\%$, $p=0,0004$).²²⁸ В обобщение, едновременното наличие на доказателства за ПАХ, повишен брой натоварени с хемосидерин макрофаги в бронхо-алвеоларния лаваж и интерстициални белодробни инфилтрати говори в подкрепа на диагнозата ПВОБ/ПКХ.

Лечение. В новата клинична класификация ПВОБ и ПКХ са включени в категорията ПАХ, свързана със значително венозно и капиларно засягане. Тази подгрупа вероятно изисква подобно поведение, както другите ПАХ подгрупи. Въпреки това прогнозата изглежда по-лоша, с по-бързо влошаване. Освен това вазодилаторите и особено Epoprostenol трябва да се използват много предпазливо, поради високия риск от белодробен оток.^{229,230} Съществуват обаче съобщения за трайно клинично подобрене при отделни пациенти с употребата на тези медикаменти. Няма данни, свързани с използването на по-нови терапевтични стратегии като ендотелин рецепторни антагонисти в лечението на ПВОБ/ПКХ. Употребата на каквито и да е медикаменти при тези пациенти трябва да става само в центрове с достатъчен опит в диагностицирането и лечението на ПАХ и пациентите трябва да съзнават рис-

ковете преди да се пристъпи към лечение. Атриалната септостомия също може да влезе в съображение, но е лимитирана от хипоксемия, която е по-честа при пациентите с ПВОБ/ПКХ в сравнение с останалите класове ПАХ. Единствената успешна терапия при ПВОБ/ПКХ е белодробната трансплантация, но подобно на ИПАХ и тук не съществуват данни за честотата на рецидивите след трансплантация.

Признателност

КПР изказва своята благодарност на рецензентите на първата версия на ръководството, озаглавена “Ръководство на ЕДК за първична пулмонална хипертония”: Joern Carlsen, Denmark; Sean Gaine, Ireland; Stefano Ghio, Italy; Marc Humbert, France; Irene Lang, Austria; Patrizia Presbitero, Italy; Pietro Zonzin, Italy.

Приложение А. Съкращения

Азотен окис (NO)	Пулмонална артериална хипертония (ПАХ)
Белодробно съдово съпротивление (БСС)	Пулмонална артериална хипертония, свързана с рискови фактори или асоциирани състояния (АПАХ)
Болести на съединителната тъкан (БСТ)	Пулмонална вено-оклузивна болест (ПВОБ)
Вентилация/перфузия (V/Q)	Пулмонална капилярна хемангиоматоза (ПКХ)
Десностранна сърдечна катетеризация (ДСК)	Пулмонална хипертония (ПХ)
Дифузионен капацитет за въглероден окис (DLCO)	Първична пулмонална хипертония (ППХ)
Дясна камера (ДК)	Рандомизирани контролирани клинични проучвания (РКП)
Дясно-предсърдно налягане (ДПН)	Световна Здравна Организация (СЗО)
Европейска Агенция за Оценка на Медицински Продукти (ЕМЕА)	Систолно налягане в дясна камера (СНДК)
Ендотелин-1 (ЕТ-1)	Систолно пулмонално артериално налягане (СПАН, АРсист)
Идиопатична пулмонална артериална хипертония (ИПАХ)	Сърдечна недостатъчност (СН)
Интерстициална белодробна болест (ИББ)	Сърдечен индекс (СИ)
Инхалаторен (inh)	Трансезофагеална ехокардиография (ТЕЕ)
Интравенозен (i.v.)	Трансторакална ехокардиография (ТТЕ)
Калциеви антагонисти (Са антагонисти)	Тромбоксан А2 (ТхА2)
Кардиопулмонална работна проба (КПРП)	Фамилна пулмонална артериална хипертония (ФПАХ)
Комисия по практическите ръководства (КПР)	Фосфодиестераза (ФДЕ)
Компютърна томография (КТ)	Функционални пулмонални тестове (ФПТ)
Компютър томограф с висока резолюция (КТ с висока резолюция)	Хронична тромбоемболична пулмонална хипертония (ХТЕПХ)
Костен морфогенетичен протеинен рецептор 2 (VMРR2)	Цикличен гуанозин 3'-5' монофосфат (сGMP)
Лява камера (ЛК)	Food and Drug Administration (FDA)
Опацификати тип матово стъкло (ОМС)	Human immunodeficiency virus (HIV)
Персистираща пулмонална хипертония на новороденото (ППХН)	New York Heart Association (NYHA)
Пулмо-капилярно налягане (ПКН)	6 минутен тест (6MT)
Пулмонално артериално налягане (ПАН)	

Литература

- Simonneau G, Galie N, Rubin L, et al. Clinical classification of pulmonary arterial hypertension *J Am Coll Cardiol* 2004;43:S5-12.
- D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry *Ann Intern Med* 1991;115:343-349.
- Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension *N Engl J Med* 1997;336:111-117.
- Galie N, Manes A, Uguccioni L, et al. Primary pulmonary hypertension: insights into pathogenesis from epidemiology *Chest* 1998;114 (3 Suppl):184S-194S.
- Pietra GG, Edwards WD, Kay JM, et al. Histopathology of primary pulmonary hypertension. A qualitative and quantitative study of pulmonary blood vessels from 58 patients in the National Heart, Lung, and Blood Institute, Primary Pulmonary Hypertension Registry [see comments] *Circulation* 1989;80:1198-1206
- Pietra GG, Capron F, Stewart S, et al. Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension. 2004:S25-32.
- Humbert M, Morrell N, Archer S, et al. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension *J Am Coll Cardiol* 2004;43:S13-S24.
- Lane KB, Machado RD, Pauciuolo MW, et al. Heterozygous germline mutations in BMP2, encoding a TGF-beta receptor, cause familial primary pulmonary hypertension. The International PPH Consortium *Nat Genet* 2000;26:81-84
- Deng Z, Morse JH, Slager SL, et al. Familial primary pulmonary hypertension (gene PPH1) is caused by mutations in the bone morphogenetic protein receptor-II gene *Am J Hum Genet* 2000;67:737-744
- Budhiraja R, Tuder RM, Hassoun PM. Endothelial dysfunction in pulmonary hypertension *Circulation* 2004;109:159-165.
- Barst R, McGoon M, Torbicki A, et al. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension *J Am Coll Cardiol* 2004;43:S40-S47.
- Hoeper M, Oudiz R, Peacock A, et al. End-points and clinical trial designs in pulmonary arterial hypertension: clinical and regulatory perspectives *J Am Coll Cardiol* 2004;43:S48-S55.
- Galie N, Manes A, Branzi A. Prostanoids for pulmonary arterial hypertension *Am J Respir Med* 2003;2:123-137.
- Galie N, Manes A, Branzi A. The endothelin system in pulmonary arterial hypertension *Cardiovasc Res* 2004;61:227-237.
- Sastry BKS, Narasimhan C, Reddy NK, et al. Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension*1: A randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study *J Am College Cardiol* 2004;43:1149-1153.
- Committee for Practice Guidelines (CPG) of the European Society of Cardiology. Recommendations for Task Force Creation and Report Production A document for Task Force members and expert panels responsible for the creation and production of Guidelines and Expert Consensus Documents Committee for Practice Guidelines (CPG) of the European Society of Cardiology; 2003
- Hatano S, Strasser T. World Health Organization 1975 primary pulmonary hypertension *Geneva*: WHO; 1975.
- Fishman AP. Primary pulmonary arterial hypertension: a look back *J Am Coll Cardiol* 2004;43:S2-S4.
- Humbert M, Nunes H, Sitbon O, et al. Risk factors for pulmonary arterial hypertension *Clin Chest Med* 2001;22:459-475
- Hoeper MM, Niedermeier J, Hoffmeyer F, et al. Pulmonary hypertension after splenectomy? *Ann Intern Med* 1999;130:506-509
- Castro O, Hoque M, Brown BD. Pulmonary hypertension in sickle cell disease: cardiac catheterization results and survival *Blood* 2003;101:1257-1261
- Atichartakarn V, Likittanasombat K, Chuncharunee S, et al. Pulmonary arterial hypertension in previously splenectomized patients with beta-thalassemic disorders *Int J Hematol* 2003;78:139-145.
- Dingli D, Utz JP, Krowka MJ, et al. Unexplained pulmonary hypertension in chronic myeloproliferative disorders *Chest* 2001;120:801-808.
- Humbert M, Labrune P, Simonneau G, et al. Pulmonary arterial hypertension and type I glycogen storage disease: the serotonin hypothesis *Eur Respir J* 2002;20:59-65
- Dawson A, Elias DJ, Rubenson D, et al. Pulmonary hypertension developing after alglucerase therapy in two patients with type 1 Gaucher disease complicated by the hepatopulmonary syndrome *Ann Intern Med* 1996;125:901-904.
- Trembath RC, Thomson JR, Machado RD, et al. Clinical and molecular genetic features of pulmonary hypertension in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia *N Engl J Med* 2001;345:325-334
- Daliento L, Somerville J, Presbitero P, et al. Eisenmenger syndrome. Factors relating to deterioration and death *Eur Heart J* 1998;19:1845-1855.
- Besterman E. Atrial septal defects with pulmonary hypertension *Br Heart J* 1961;23:587-598.
- Hoffman JE, Rudolph AM. The natural history of ventricular septal defects in infancy *Am J Cardiol* 1985;16:634-653.
- Steele P, Fuster V, Cohen M, et al. Isolated atrial septal defect with pulmonary vascular obstructive disease: long-term follow-up and prediction of outcome after surgical correction *Circulation* 1987;76:1037-1042
- Vogel M, Berger F, Kramer A, et al. Incidence of secondary pulmonary hypertension in adults with atrial septal or sinus venosus defects *Heart* 1999;82:30-33
- Kidd L, Driscoll D, Gersony W, et al. Second natural history study of congenital heart defects. Results of treatment of patients with ventricular septal defects *Circulation* 1993;87:138-151.
- Neumayer U, Stone S, Somerville J. Small ventricular septal defects in adults *Eur Heart J* 1988;9:1573-1582
- Wood P. Primary pulmonary hypertension, with special reference to the vasoconstrictive factor *Br Heart J* 1958;20:557-565.
- Yuan JX, Aldinger AM, Juhaszova M, et al. Dysfunctional voltage-gated K⁺ channels in pulmonary artery smooth muscle cells of patients with primary pulmonary hypertension *Circulation* 1998;98:1400-1406.
- Petkov V, Mosgoeller W, Ziesche R, et al. Vasoactive intestinal peptide as a new drug for treatment of primary pulmonary hypertension *J Clin Invest* 2003;111:1339-1346.
- Cowan KN, Heilbut A, Humpl T, et al. Complete reversal of fatal pulmonary hypertension in rats by a serine elastase inhibitor *Nat Med* 2000;6:698-702.
- Du L, Sullivan CC, Chu D, et al. Signaling molecules in nonfamilial pulmonary hypertension *N Engl J Med* 2003;348:500-509.
- Dorfmueller P, Perros F, Balabanian K, et al. Inflammation in pulmonary arterial hypertension *Eur Respir J* 2003;22:358-363.
- Eddahibi S, Humbert M, Fadel E, et al. Serotonin transporter overexpression is responsible for pulmonary artery smooth muscle hyperplasia in primary pulmonary hypertension *J Clin Invest* 2001;108:1141-1150.
- Friedman R, Mears JG, Barst RJ. Continuous infusion of prostacyclin normalizes plasma markers of endothelial cell injury and platelet aggregation in primary pulmonary hypertension *Circulation* 1997;96:2782-2784.
- Eisenberg PR, Lucore C, Kaufman L, et al. Fibrinopeptide A levels indicative of pulmonary vascular thrombosis in patients with primary pulmonary hypertension *Circulation* 1990;82:841-847.
- Christman BW, McPherson CD, Newman JH, et al. An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension [see comments] *N Engl J Med* 1992;327:70-75
- Thomson JR, Trembath RC. Primary pulmonary hypertension: the pressure rises for a gene *J Clin Pathol* 2000;53:899-903.
- Tsukada T, Yokoyama K, Arai T, et al. Evidence of association of the eNOS gene polymorphism with plasma NO metabolite levels in humans *Biochem Biophys Res Commun* 1998;245:190-193
- Pearson DL, Dawling S, Walsh WF, et al. Neonatal pulmonary hypertension - urea-cycle intermediates, nitric oxide production, and carbamoyl-phosphate synthetase function *N Engl J Med* 2001;344:1832-1838
- Chaouat A, Coulet F, Favre C, et al. Endoglin germline mutation in a patient with hereditary hemorrhagic telangiectasia and dexfenfluramine-associated pulmonary arterial hypertension *Thorax* 2004;59:446-448.
- Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study *Ann Intern Med* 1987;107:216-223.
- MacGregor AJ, Canavan R, Knight C, et al. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: risk factors for progression and consequences for survival *Rheumatology (Oxford)* 2001;40:453-459.
- Ahearn GS, Tapson VF, Rebeiz A, et al. Electrocardiography to define clinical status in primary pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension secondary to collagen vascular disease *Chest* 2002;122:524-527.
- Ommen SR, Nishimura RA, Hurrell DG, et al. Assessment of right atrial pressure with 2-dimensional and Doppler echocardiography: a simultaneous catheterization and echocardiographic study *Mayo Clin Proc* 2000;75:24-29
- Borgeson DD, Seward JB, Miller Jr. FA, et al. Frequency of Doppler measurable pulmonary artery pressures *J Am Soc Echocardiogr* 1996;9:832-837.
- Denton CP, Cailles JB, Phillips GD, et al. Comparison of Doppler echocardiography and right heart catheterization to assess pulmonary hypertension in systemic sclerosis *Br J Rheumatol* 1997;36:239-243.
- Vachieri JL, Brimiouille S, Craslet V, et al. False-positive diagnosis of pulmonary hypertension by Doppler echocardiography *Eur Respir J* 1998;12:1476-1478.
- McQuillan BM, Picard MH, Leavitt M, et al. Clinical correlates and reference intervals for pulmonary artery systolic pressure among echocardiographically normal subjects *Circulation* 2001;104:2797-2802
- Mukerjee D, St George D, Knight C, et al. Echocardiography and pulmonary function as screening tests for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis *Rheumatology* 2004;43:461-466.

57. Hinderliter AL, Willis PW, Barst RJ, et al. Effects of long-term infusion of prostacyclin (epoprostenol) on echocardiographic measures of right ventricular structure and function in primary pulmonary hypertension. Primary Pulmonary Hypertension Study Group [see comments] *Circulation* 1997;95:1479-1486
58. Galie N, Hinderliter AL, Torbicki A, et al. Effects of the oral endothelin-receptor antagonist bosentan on echocardiographic and doppler measures in patients with pulmonary arterial hypertension *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1380-1386
59. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1256-1276
60. Kazerooni EA, Martinez FJ, Flint A, et al. Thin-section CT obtained at 10-mm increments versus limited three-level thin-section CT for idiopathic pulmonary fibrosis: correlation with pathologic scoring *AJR Am J Roentgenol* 1997;169:977-983.
61. Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension *New England J Med* 2001;345:1465-1472
62. Resten A, Maitre S, Capron F, et al. Pulmonary hypertension: CT findings in pulmonary veno-occlusive disease *J Radiol* 2003;84:1739-1745.
63. Ley S, Kreitner KF, Fink C, et al. Assessment of pulmonary hypertension by CT and MR imaging *Eur Radiol* 2004;14:359-368.
64. Darteville P, Fadel E, Mussot S, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension *Eur Respir J* 2004;23:637-648
65. Rich S, Kieras K, Groves B, et al. Antinuclear antibodies in primary pulmonary hypertension *J Am Coll Cardiol* 1986;8:1307-1311.
66. Albrecht T, Blomley MJ, Cosgrove DO, et al. Non-invasive diagnosis of hepatic cirrhosis by transit-time analysis of an ultrasound contrast agent *Lancet* 1999;353:1579-1583.
67. Naeije R. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension *Swiss Medical Weekly* 2003;133:163-169
68. Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, et al. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing *Am J Res*
69. Wensel R, Opitz CF, Anker SD, et al. Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension: importance of cardiopulmonary exercise testing *Circulation* 2002;106:319-324.
70. Galie N, Manes A, Branzi A. The new clinical trials on pharmacological treatment in pulmonary arterial hypertension *Eur Respir J* 2002;20:1037-1049.
71. Peacock A, Naeije R, Galie N, et al. End-points for clinical trials in pulmonary arterial hypertension *Eur Respir J* 2004;23:947-953
72. Guyatt GH, Sullivan MJ, Thompson PJ, et al. The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic failure *Can Med Assoc J* 1985;132:919-923.
73. 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;17:647-652.
74. Barst RJ, McGoon M, McLaughlin VV, et al. Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension *J Am Coll Cardiol* 2003;41:2115-2125.
75. Barst RJ, Langleben D, Frost A, et al. Sitaxsentan therapy for pulmonary arterial hypertension *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:441-447.
76. 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.
77. McLaughlin VV, Shillington A, Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy *Circulation* 2002;106:1477-1482.
78. McLaughlin V, Sitbon O, Rubin L, et al. The effect of first-line Bosentan on survival of patients with primary pulmonary hypertension *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:A442.
79. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension [see comments] *N Engl J Med* 1992;327:76-81.
80. Sitbon O, Humbert M, Jagot JL, et al. Inhaled nitric oxide as a screening agent for safely identifying responders to oral calcium-channel blockers in primary pulmonary hypertension *Eur Respir J* 1998;12:265-270
81. Sitbon O, Humbert M, Ios V, et al. Who benefits from long-term calcium-channel blocker therapy in primary pulmonary hypertension? *Am J Resp Crit Care Med* 2003;167.
82. Weir EK, Rubin LJ, Ayres SM, et al. The acute administration of vasodilators in primary pulmonary hypertension. Experience from the National Institutes of Health Registry on Primary Pulmonary Hypertension *Am Rev Respir Dis* 1989;140:1623-1630.
83. Galie N, Ussia G, Passarelli P, et al. Role of pharmacologic tests in the treatment of primary pulmonary hypertension *Am J Cardiol* 1995;75:55A-62A.
84. McLaughlin VV, Gentner DE, Panella MM, et al. Reduction in pulmonary vascular resistance with long-term epoprostenol (prostacyclin) therapy in primary pulmonary hypertension [see comments] *N Engl J Med* 1998;338:273-277.
85. Galie N, Seeger W, Naeije R, et al. Comparative analysis of clinical trials and evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension *J Am Coll Cardiol* 2004;43:S81-S88.
86. Nootens M, Kaufman E, Rich S. Short-term effectiveness of nifedipine in secondary pulmonary hypertension. 1993:1476.
87. 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;40:780-788.
88. Eysmann SB, Palevsky HI, Reichek N, et al. Two-dimensional and Doppler-echocardiographic and cardiac catheterization correlates of survival in primary pulmonary hypertension *Circulation* 1989;80:353-360.
89. Raymond RJ, Hinderliter AL, Willis PW, et al. Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1214-1219.
90. Tei C, Dujardin KS, Hodge DO, et al. Doppler echocardiographic index for assessment of global right ventricular function [see comments] *J Am Soc Echocardiogr* 1996;9:838-847
91. Yeo TC, Dujardin KS, Tei C, et al. Value of a Doppler-derived index combining systolic and diastolic time intervals in predicting outcome in primary pulmonary hypertension *Am J Cardiol* 1998;81:1157-1161.
92. Raffy O, Azarian R, Brenot F, et al. Clinical significance of the pulmonary vasodilator response during short-term infusion of prostacyclin in primary pulmonary hypertension *Circulation* 1996;93:484-488.
93. Voelkel MA, Wynne KM, Badesch DB, et al. Hyperuricemia in severe pulmonary hypertension *Chest* 2000;117:19-24
94. Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, et al. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension *Circulation* 2000;102:865-870
95. Nootens M, Kaufmann E, Rector T, et al. Neurohormonal activation in patients with right ventricular failure from pulmonary hypertension: relation to hemodynamic variables and endothelin levels *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1581-1585
96. 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;120:1562-1569.
97. 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;108:844-848.
98. Galie N. Do we need controlled clinical trials in pulmonary arterial hypertension? *Eur Respir J* 2001;17:1-3.
99. Badesch BD, Abman SH, Ahearn GS, et al. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension. ACCP Evidence-Based Guidelines for Clinical Practice *Chest* 2004;126:355-625.
100. Manes A, Galie N, Branzi A. Women and pulmonary arterial hypertension *Eur Respir J (Monograph)* 2003;8:219-227.
101. Nelson DM, Main E, Crafford W, et al. Peripartum heart failure due to primary pulmonary hypertension *Obstet Gynecol* 1983;62:58s-63s.
102. Weiss BM, Zemp L, Seifert B, et al. Outcome of pulmonary vascular disease in pregnancy: a systematic overview from 1978 through 1996 *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1650-1657.
103. Nootens M, Rich S. Successful management of labor and delivery in primary pulmonary hypertension *Am J Cardiol* 1993;71:1124-1125.
104. Expert consensus document on management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J* 2003;24:761-781.
105. Abenhaim L, Moride Y, Brenot F, et al. Appetite-suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. International Primary Pulmonary Hypertension Study Group [see comments] *N Engl J Med* 1996;335:609-616.
106. Deanfield J, Thaulow E, Warnes C, et al. Management of grown up congenital heart disease *Eur Heart J* 2003;24:1035-1084.
107. Sanguinetti M, Galie N, Magelli C, et al. Precapillary pulmonary hypertension: effect of Captopril *G Ital Cardiol* 1982;12:436-441.
108. Giris A, Sanson-Fisher RW. Breaking bad news: consensus guidelines for medical practitioners *J Clin Oncol* 1995;13:2449-2456.
109. Stewart M, Davidson K, Meade D, et al. Group support for couples coping with a cardiac condition *J Adv Nurs* 2001;33:190-199.
110. Moser KM, Fedullo PF, Finkbeiner WE, et al. Do patients with primary pulmonary hypertension develop extensive central thrombi? *Circulation* 1995;91:741-745.
111. Fuster V, Steele PM, Edwards WD, et al. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis *Circulation* 1984;70:580-587.
112. Frank H, Mlczoch J, Huber K, et al. The effect of anticoagulant therapy in primary and anorectic drug-induced pulmonary hypertension *Chest* 1997;112:714-721.

113. Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial [see comments] *Ann Intern Med* 2000;132:425-434
114. Sandoval J, Aguirre JS, Pulido T, et al. Nocturnal oxygen therapy in patients with the Eisenmenger syndrome *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1682-1687.
115. 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;114:787-792.
116. Naeije R, Vachiery F. Medical treatment of pulmonary hypertension *Clin Chest Med* 2004;22:517-527.
117. Rich S, Brundage BH. High-dose calcium channel-blocking therapy for primary pulmonary hypertension: evidence for long-term reduction in pulmonary arterial pressure and regression of right ventricular hypertrophy *Circulation* 1987;76:135-141.
118. Barst RJ, Maislin G, Fishman AP. Vasodilator therapy for primary pulmonary hypertension in children *Circulation* 1999;99:1197-1208.
119. Rich S, Kaufmann E. High dose titration of calcium channel blocking agents for primary pulmonary hypertension: guidelines for short-term drug testing *J Am Coll Cardiol* 1991;18:1323-1327.
120. Jones DA, Benjamin CW, Linseman DA. Activation of thromboxane and prostacyclin receptors elicits opposing effects on vascular smooth muscle cell growth and mitogen-activated protein kinase signaling cascades *Mol Pharmacol* 1995;48:890-896.
121. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. The Primary Pulmonary Hypertension Study Group [see comments] *N Engl J Med* 1996;334:296-302.
122. Rubin LJ, 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;112:485-491.
123. Robbins IM, Gaine SP, Schilz R, et al. Epoprostenol for treatment of pulmonary hypertension in patients with systemic lupus erythematosus [see comments] *Chest* 2000;117:14-18.
124. McLaughlin VV, Genthner DE, Panella MM, et al. Compassionate use of continuous prostacyclin in the management of secondary pulmonary hypertension: a case series [see comments] *Ann Intern Med* 1999;130:740-743.
125. Rosenzweig EB, Kerstein D, Barst RJ. Long-term prostacyclin for pulmonary hypertension with associated congenital heart defects *Circulation* 1999;99:1858-1865.
126. Kuo PC, Johnson LB, Plotkin JS, et al. Continuous intravenous infusion of epoprostenol for the treatment of portopulmonary hypertension *Transplantation* 1997;63:604-606.
127. Bakst AE, Gaine SP, Rubin LJ. Continuous intravenous epoprostenol therapy for pulmonary hypertension in Gaucher's disease *Chest* 1999;116:1127-1129.
128. Aguilar RV, Farber HW. Epoprostenol (prostacyclin) therapy in HIV-associated pulmonary hypertension *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1846-1850.
129. Higenbottam T, Butt AY, McMahon A, et al. Long-term intravenous prostaglandin (epoprostenol or iloprost) for treatment of severe pulmonary hypertension *Heart* 1998;80:151-155.
130. Simonneau G, Barst RJ, Galie 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;165:800-804.
131. McLaughlin VV, Gaine SP, Barst RJ, et al. Efficacy and safety of treprostinil: an epoprostenol analog for primary pulmonary hypertension *J Cardiovasc Pharmacol* 2003;41:293-299.
132. Vachiery JL, Hill N, Zwicke D, et al. Transitioning from i.v. epoprostenol to subcutaneous treprostinil in pulmonary arterial hypertension *Chest* 2002;121:1561-1565
133. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, 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;39:1496-1502.
134. Hoeper MM, Olschewski H, Ghofrani HA, et al. A comparison of the acute hemodynamic effects of inhaled nitric oxide and aerosolized iloprost in primary pulmonary hypertension. German PPH study group *J Am Coll Cardiol* 2000;35:176-182.
135. Olschewski H, Simonneau G, Galie N, et al. Inhaled iloprost in severe pulmonary hypertension *N Engl J Med* 2002;347:322-329.
136. Hoeper MM, Schwarze M, Ehlerting S, et al. Long-term treatment of primary pulmonary hypertension with aerosolized iloprost, a prostacyclin analogue *N Engl J Med* 2000;342:1866-1870.
137. Olschewski H, Ghofrani HA, Walrath D, et al. Inhaled prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension secondary to lung fibrosis *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:600-607.
138. Higenbottam TW, Butt AY, Dinh-Xuan AT, et al. Treatment of pulmonary hypertension with the continuous infusion of a prostacyclin analogue, iloprost *Heart* 1998;79:175-179.
139. Ewert R, Opitz C, Wensel R, et al. Iloprost as inhalational and intravenous long-term treatment of patients with primary pulmonary hypertension. Register of the Berlin Study Group for Pulmonary Hypertension *Z Kardiol* 2000;89:987-999.
140. Stewart DJ, Levy RD, Cernacek P, et al. Increased plasma endothelin-1 in pulmonary hypertension: marker or mediator of disease? *Ann Intern Med* 1991;114:464-469.
141. 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;328:1732-1739.
142. Clozel M, Breu V, Gray GA, et al. In vivo pharmacology of Ro 46-2005, the first synthetic nonpeptide endothelin receptor antagonist: implications for endothelin physiology *J Cardiovasc Pharmacol* 1993;22:S377-9:S377-S379.
143. Channick R, Badesch DB, Tapson VF, et al. Effects of the dual endothelin receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a placebo-controlled study *J Heart Lung Transplant* 2001;20:262-263.
144. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension *N Engl J Med* 2002;346:896-903.
145. Fattinger K, Funk C, Pantze M, et al. The endothelin antagonist bosentan inhibits the canalicular bile salt export pump: A potential mechanism for hepatic adverse reactions *Clin Pharmacol Therapeutics* 2001;69:223-231.
146. Sitbon O, Badesch DB, Channick RN, et al. Effects of the dual endothelin receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary arterial hypertension: a 1-year follow-up study *Chest* 2003;124:247-254.
147. Kim NS, Channick R, Rubin LJ. Successful withdrawal of chronic epoprostenol therapy for pulmonary arterial hypertension *Chest* 2003;124:1612-1615.
148. Barst RJ, Ivy D, Dingemans J, et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of bosentan in pediatric patients with pulmonary arterial hypertension *Clin Pharmacol Ther* 2003;73:372-382.
149. Barst RJ, Rich S, Widlitz A, et al. Clinical efficacy of sitaxsentan, an endothelin-A receptor antagonist, in patients with pulmonary arterial hypertension: open-label pilot study *Chest* 2002;121:1860-1868.
150. Rubin LJ, Galie N, Badesch DB, et al. Ambrisentan improves exercise capacity and clinical measures in pulmonary arterial hypertension (PAH). *Am J Crit Care Med* 2004;169:A210.
151. Corbin JD, Francis SH. Cyclic GMP phosphodiesterase-5: target of sildenafil *J Biol Chem* 1999;274:13729-13732.
152. Manes A, Tantini B, Galie N, et al. Effects of sildenafil on growth and viability of cultured human pulmonary artery smooth muscle cells *J Am Coll Cardiol* 2003;41:223A.
153. Polson JB, Strada SJ. Cyclic nucleotide phosphodiesterases and vascular smooth muscle *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1996;36:403-427.
154. Cohen AH, Hanson K, Morris K, et al. Inhibition of cyclic 3'-5'-guanosine monophosphate-specific phosphodiesterase selectively vasodilates the pulmonary circulation in chronically hypoxic rats *J Clin Invest* 1996;97:172-179.
155. Hanson KA, Burns F, Rybalkin SD, et al. Developmental changes in lung cGMP phosphodiesterase-5 activity, protein, and message *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:279-288.
156. Manes A, Ziegler JW, Rybalkin SD, et al. Chronic pulmonary hypertension increases fetal lung cGMP phosphodiesterase activity *Am J Physiol* 1998;275:L931-L941.
157. Prasad S, Wilkinson J, Gatzoulis MA. Sildenafil in primary pulmonary hypertension *N Engl J Med* 2000;343:1342.
158. Bhatia S, Frantz RP, Severson CJ, et al. Immediate and long-term hemodynamic and clinical effects of sildenafil in patients with pulmonary arterial hypertension receiving vasodilator therapy *Mayo Clin Proc* 2003;78:1207-1213.
159. Michelakis ED, Tymchak W, Noga M, et al. Long-term treatment with oral sildenafil is safe and improves functional capacity and hemodynamics in patients with pulmonary arterial hypertension *Circulation* 2003;108:2066-2069.
160. Ghofrani HA, Schermuly RT, Rose F, et al. Sildenafil for long-term treatment of nonoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1139-1141.
161. Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, et al. Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: a randomised controlled trial *Lancet* 2002;360:895-900.
162. Ghofrani A, for the Sildenafil 1140 Study Group. Efficacy and safety of sildenafil citrate in pulmonary arterial hypertension: results of a multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial; American College of Chest Physicians, 2004.
163. Humbert M, Barst R, Robbins I, et al. Combination of Epoprosterol and

- Bosentan in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2 *Eur Respir J* 2004;24:353-359.
164. Hoepfer M, Taha N, Bekjarova A, et al. Bosentan treatment in patients with primary pulmonary hypertension receiving non-parenteral prostanoids *Eur Respir J* 2003;330-334.
 165. Ghofrani HA, Rose F, Schermuly RT, et al. Oral sildenafil as long-term adjunct therapy to inhaled iloprost in severe pulmonary arterial hypertension *J Am Coll Cardiol* 2003;42:158-164.
 166. Austen WG, Morrow AG, Berry WB. Experimental studies of the surgical treatment of primary pulmonary hypertension *J Thorac Cardiovasc Surg* 1964;48:448-455.
 167. Rozkovec A, Montanes P, Oakley CM. Factors that influence the outcome of primary pulmonary hypertension *Br Heart J* 1986;55:449-458.
 168. Sandoval J, Rothman A, Pulido T. Atrial septostomy for pulmonary hypertension *Clin Chest Med* 2001;22:547-560.
 169. Klepetko W, Mayer E, Sandoval J, et al. Interventional and surgical modalities of treatment for pulmonary arterial hypertension *J Am Coll Cardiol* 2004;43:S73-S80.
 170. Hertz MI, Taylor DO, Trulock EP, et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Nineteenth Official Report 2002 *J Heart Lung Transplant* 2002;21:950-970.
 171. Long W. Persistent pulmonary hypertension of the newborn syndrome. In: Long WA, editor. *Fetal and neonatal cardiology*. Philadelphia: WB Saunders; 1989. pp. 627-655.
 172. Weigel TJ, Hageman JR. National survey of diagnosis and management of persistent pulmonary hypertension of the newborn *J Perinatol* 1990;10:369-375.
 173. Clark RH, Kueser TJ, Walker MW, et al. Low-dose nitric oxide therapy for persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Clinical Inhaled Nitric Oxide Research Group N Engl J Med* 2000;342:469-474.
 174. Walsh MC, Stork EK. Persistent pulmonary hypertension of the newborn. Rational therapy based on pathophysiology *Clin Perinatol* 2001; 28:609-627vii.
 175. Sandoval J, Bauerle O, Gomez A, et al. Primary pulmonary hypertension in children: clinical characterization and survival *J Am Coll Cardiol* 1995;25:466-474.
 176. Gaine SP, Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension *Lancet* 1998; 352:719-725 [published erratum appears in *Lancet* 1999 Jan 2;353 (9146):74].
 177. Barst R, Ivy D, Widlitz AC, et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of bosentan in pediatric patients with pulmonary arterial hypertension *Clin Pharmacol Ther* 2003;73:372-382.
 178. Abrams D, Schulze-Neick I, Magee AG. Sildenafil as a selective pulmonary vasodilator in childhood primary pulmonary hypertension *Heart* 2000;84:E4.
 179. Vongpatanasin W, Brickner ME, Hillis LD, et al. The Eisenmenger syndrome in adults *Ann Intern Med* 1998;128:745-755.
 180. Hopkins WE, Ochoa LL, Richardson GW, et al. Comparison of the hemodynamics and survival of adults with severe primary pulmonary hypertension or Eisenmenger syndrome *J Heart Lung Transplant* 1996;15:100-105.
 181. Berman EB, Barst RJ. Eisenmenger's syndrome: current management *Prog Cardiovasc Dis* 2002;45:129-138.
 182. Sandoval J, Aguirre JS, Pulido T, et al. Nocturnal oxygen therapy in patients with the Eisenmenger syndrome *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1682-1687.
 183. Brickner ME, Hillis LD, Lange RA. Congenital heart disease in adults. Second of two parts *N Engl J Med* 2000;342:334-342 [published erratum appears in *N Engl J Med* 2000 Mar 30;342(13):988].
 184. Hadengue A, Benhayoun MK, Lebrec D, et al. Pulmonary hypertension complicating portal hypertension: prevalence and relation to splanchnic hemodynamics *Gastroenterology* 1991;100:520-528.
 185. Herve P, Lebrec D, Brenot F, et al. Pulmonary vascular disorders in portal hypertension *Eur Respir J* 1998;11:1153-1166.
 186. Hoepfer MM, Krowka MJ, Strassburg CP. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome *Lancet* 2004;363:1461-1468.
 187. McDonnell PJ, Toye PA, Hutchins GM. Primary pulmonary hypertension and cirrhosis: are they related *Am Rev Respir Dis* 1983;127:437-441.
 188. The International Primary Pulmonary Hypertension Study (IPPHS). *Chest* 1994;105:37S-41S.
 189. Lebrec D, Capron JP, Dhumeaux D, et al. Pulmonary hypertension complicating portal hypertension *Am Rev Respir Dis* 1979;120:849-856.
 190. Ruttner JR, Bartschi JP, Niedermann R, et al. Plexogenic pulmonary arteriopathy and liver cirrhosis *Thorax* 1980;35:133-136.
 191. Kuo PC, Plotkin JS, Johnson LB, et al. Distinctive clinical features of portopulmonary hypertension [see comments] *Chest* 1997;112:980-986.
 192. Robalino BD, Moodie DS. Association between primary pulmonary hypertension and portal hypertension: analysis of its pathophysiology and clinical, laboratory and hemodynamic manifestations *J Am Coll Cardiol* 1991;17:492-498.
 193. Plotkin JS, Kuo PC, Rubin LJ, et al. Successful use of chronic epoprostenol as a bridge to liver transplantation in severe portopulmonary hypertension *Transplantation* 1998;65:457-459.
 194. Krowka MJ, Frantz RP, McGoon MD, et al. Improvement in pulmonary hemodynamics during intravenous epoprostenol (prostacyclin): A study of 15 patients with moderate to severe portopulmonary hypertension *Hepatology* 1999;30:641-648.
 195. Findlay JY, Plevak DJ, Krowka MJ, et al. Progressive splenomegaly after epoprostenol therapy in portopulmonary hypertension *Liver Transpl Surg* 1999;5:362-365.
 196. Krowka MJ, Plevak DJ, Findlay JY, et al. Pulmonary hemodynamics and perioperative cardiopulmonary-related mortality in patients with portopulmonary hypertension undergoing liver transplantation *Liver Transpl* 2000;6:443-450.
 197. Tan HP, Markowitz JS, Montgomery RA, et al. Liver transplantation in patients with severe portopulmonary hypertension treated with pre-operative chronic intravenous epoprostenol *Liver Transpl* 2001;7:745-749.
 198. Pirenne J, Verleden G, Nevens F, et al. Combined liver and (heart) lung transplantation in liver transplant candidates with refractory portopulmonary hypertension *Transplantation* 2002;73:140-142.
 199. Schott R, Chaouat A, Launoy A, et al. Improvement of pulmonary hypertension after liver transplantation *Chest* 1999;115:1748-1749.
 200. Mitchell DM, Miller RF. AIDS and the lung: update 1995. 2. New developments in the pulmonary diseases affecting HIV infected individuals *Thorax* 1995;50:294-302.
 201. Mehta NJ, Khan IA, Mehta RN, et al. HIV-related pulmonary hypertension: analytic review of 131 cases *Chest* 2000;118:1133-1141.
 202. Mehta NJ, Khan IA, Mehta RN, et al. Acute coronary syndrome in patients with human immunodeficiency virus disease *Angiology* 2002; 53:545-549.
 203. Opravil M, Pech?re M, Speich R, et al. HIV-associated primary pulmonary hypertension. A case control study. *Swiss HIV Cohort Study Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:990-995.
 204. Humbert M, Monti G, Fartoukh M, et al. Platelet-derived growth factor expression in primary pulmonary hypertension: comparison of HIV seropositive and HIV seronegative patients *Eur Respir J* 1998;11:554-559.
 205. Ehrenreich H, Rieckmann P, Sinowatz F, et al. Potent stimulation of monocytic endothelin-1 production by HIV-1 glycoprotein 120 *J Immunol* 1993;150:4601-4609.
 206. Mette SA, Palevsky HI, Pietra GG, et al. Primary pulmonary hypertension in association with human immunodeficiency virus infection. A possible viral etiology for some forms of hypertensive pulmonary arteriopathy *Am Rev Respir Dis* 1992;145:1196-1200.
 207. Tuder RM, Groves B, Badesch DB, et al. Exuberant endothelial cell growth and elements of inflammation are present in plexiform lesions of pulmonary hypertension *Am J Pathol* 1994;144:275-285.
 208. Voelkel NF, Cool C, Lee SD, et al. Primary pulmonary hypertension between inflammation and cancer *Chest* 1998;114:225S-230S.
 209. 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;167:1433-1439.
 210. Petitpretz P, Brenot F, Azarian R, et al. Pulmonary hypertension in patients with human immunodeficiency virus infection. Comparison with primary pulmonary hypertension *Circulation* 1994;89:2722-2727.
 211. Speich R, Jenni R, Opravil M, et al. Regression of HIV-associated pulmonary arterial hypertension and long-term survival during antiretroviral therapy *Swiss Med Wkly* 2001;131:663-665.
 212. Sitbon O, Gressin V, Speich R, et al. Bosentan in pulmonary arterial hypertension associated with HIV infection *Eur Respir J* 2003;22:563s.
 213. Hoepfer M, Galie N, Simonneau G, et al. New treatments for pulmonary arterial hypertension *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1209-1216.
 214. 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;62:1088-1093.
 215. Pan TL, Thumboo J, Boey ML. Primary and secondary pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus *Lupus* 2000;9:338-342.
 216. Sanchez O, Humbert M, Sitbon O, et al. Treatment of pulmonary hypertension secondary to connective tissue diseases *Thorax* 1999; 54:273-277.
 217. Fagan KA, Badesch DB. Pulmonary hypertension associated with connective tissue disease *Prog Cardiovasc Dis* 2002;45:225-234.
 218. Yoshida S, Katayama M. [Pulmonary hypertension in patients with connective tissue diseases *Nippon Rinsho* 2001;59:1164-1167.
 219. Humbert M, Sanchez O, Fartoukh M, et al. Short-term and long-term epoprostenol (prostacyclin) therapy in pulmonary hypertension secondary to connective tissue diseases: results of a pilot study *Eur Respir J* 1999;13:1351-1356.
 220. Kuhn KP, Byrne DW, Arbogast PG, et al. Outcome in 91 consecutive patients with pulmonary arterial hypertension receiving epoprostenol *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:580-586.

221. Oudiz R, Schilz R, Barst R, et al. Treprostinil, a prostacyclin analogue, in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease *Chest* 2004;126:420-427.
222. Holcomb Jr. BW, Loyd JE, Ely EW, et al. Pulmonary veno-occlusive disease: a case series and new observations *Chest* 2000;118:1671-1679.
223. Langleben D, Heneghan JM, Batten AP, et al. Familial pulmonary capillary hemangiomatosis resulting in primary pulmonary hypertension *Ann Intern Med* 1988;109:106-109.
224. Runo JR, Vnencak-Jones CL, Prince M, et al. Pulmonary veno-occlusive disease caused by an inherited mutation in bone morphogenetic protein receptor II *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:889-894.
225. Dufour B, Maitre S, Humbert M, et al. High-resolution CT of the chest in four patients with pulmonary capillary hemangiomatosis or pulmonary venoocclusive disease *AJR Am J Roentgenol* 1998;171:1321-1324.
226. Resten A, Maitre S, Humbert M, et al. Pulmonary hypertension: CT of the chest in pulmonary venoocclusive disease *Am J Roentgenol* 2004;183:65-70.
227. Swensen SJ, Tashjian JH, Myers JL, et al. Pulmonary venoocclusive disease: CT findings in eight patients *AJR Am J Roentgenol* 1996;167:937-940.
228. Rabiller A, Humbert M, Sitbon M, et al. Bronchoalveolar lavage as a diagnostic tool in pulmonary hypertension: occult alveolar hemorrhage is a common feature of pulmonary venoocclusive disease *Am J Resp Crit Care Med* 2004;167:A276.
229. Palmer SM, Robinson LJ, Wang A, et al. Massive pulmonary edema and death after prostacyclin infusion in a patient with pulmonary veno-occlusive disease *Chest* 1998;113:237-240.
230. Humbert M, Ma?tre S, Capron F, et al. Pulmonary edema complicating continuous intravenous prostacyclin in pulmonary capillary hemangiomatosis *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1681-1685.