

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО «ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»

ЛЕГЕНЕВА ГІПЕРТЕНЗІЯ

КЛІНІЧНА НАСТАНОВА, ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗАХ

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови

| | |
|--------------------------------------|--|
| Радченко Ганна Дмитрівна | завідувач відділом вторинних і легеневих гіпертензій державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної і регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска Національної академії медичних наук України», заступник голови робочої групи з клінічних питань (за згодою); |
| Сіренко Юрій Миколайович | професор кафедри кардіології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, заступник голови робочої групи з клінічних питань; |
| Торбас Олена Олександрівна | науковий співробітник відділу вторинних і легеневих гіпертензій державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної і регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска Національної академії медичних наук України»; |
| Кулик Любомир Володимирович | керівник клініки кардіохірургії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, професор кафедри хірургії № 2 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького; |
| Васильєва Лариса Іванівна | доцент кафедри внутрішньої медицини 3 Дніпровського державного медичного університету; |
| Руденко Надія Миколаївна | завідувач кафедри педіатрії, дитячої кардіології, ревматології та кардіохірургії Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, заступник генерального директора з наукової роботи кардіологічного профілю державної установи «Науково – практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії Міністерства охорони здоров'я України»; |
| Ханенова Валентина Анатоліївна | учений секретар, лікар кардіолог дитячий амбулаторно – консультативної поліклініки державної установи «Науково – практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії Міністерства охорони здоров'я України»; |
| Дзюблик Ярослав Олександрович | провідний науковий співробітник державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського Національної академії медичних наук України» (за згодою); |
| Соколов Віталій Валерійович | хірург-трансплантолог, торакальний хірург клінічної лікарні «Феофанія» Державного управління справами (за згодою); |

| | |
|---|---|
| Ковтун Гаврило Ігорович | лікар-хірург серцево-судинний, лікар-трансплантолог державної установи «Інститут серця Міністерства охорони здоров'я України»; |
| Медведь Володимир Ісаакович | завідувач відділення внутрішньої патології вагітних державної установи «Всеукраїнський центр материнства та дитинства Національної академії медичних наук України» (за згодою); |
| Александрова Оксана Володимирівна | голова правління громадської організації «Асоціація хворих на легеневу гіпертензію» (за згодою); |
| Проценко Галина Олександрівна | головний науковий співробітник відділення ревматології та некоронарогенних хвороб серця державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної і регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска Національної академії медичних наук України»; |

Методичний супровід та інформаційне забезпечення

| | |
|--------------------------------|--|
| Гуленко Оксана Іванівна | заступник директора Департаменту - начальник управління стандартизації медичної та реабілітаційної допомоги Департаменту стандартів у сфері охорони здоров'я державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України»; |
| Шилкіна Олена Олександрівна | начальник відділу стандартизації медичної та фармацевтичної допомоги управління стандартизації медичної та реабілітаційної допомоги Департаменту стандартів у сфері охорони здоров'я державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України». |

Електронну версію документа можна завантажити з Реєстру медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги, що розміщений на сайті Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України» (<https://www.dec.gov.ua/mtd/home/>).

**Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України
є членом:**

Guidelines International Network
(Міжнародна мережа настанов)



Рецензенти:

| | |
|--------------------------------------|---|
| Богмат Людмила Федосіївна | завідувач відділення кардіоревматології Державної установи «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», д.мед.н., професор; |
| Довгань Олександр Михайлович | професор навчально-наукового центру «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка, д.мед.н., професор. |
| Жаринов Олег Йосипович | завідувач кафедри функціональної діагностики Національного університету охорони здоров'я ім. П.Л. Шупика, д.мед.н., професор; |
| Лазоришинець Василь Васильович | президент Національної академії медичних наук України, академік Національної академії наук України та Національної академії медичних наук України, Заслужений лікар України, генеральний директор державної установи «Національного наукового центру серцево-судинної хірургії та спадкової патології ім. М.М. Амосова НАМН України», д. мед. н., професор; |
| Целуйко Віра Йосипівна | завідувач кафедри кардіології, лабораторної та функціональної діагностики Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна, д. мед. н., професор. |

Перегляд клінічної настанови заплановано на 2031 рік

ЗМІСТ

| | |
|---|----|
| Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови | 2 |
| Список скорочень | 11 |
| Передмова мультидисциплінарної робочої групи | 15 |
| 1. Преамбула | 16 |
| 2. Вступ..... | 18 |
| 2.1. Що нового..... | 18 |
| 2.2. Методи..... | 40 |
| 3. Визначення та класифікація | 42 |
| 3.1. Визначення | 42 |
| 3.2. Класифікація..... | 44 |
| 4. Епідеміологія та фактори ризику | 47 |
| 4.1. Група 1, легенева артеріальна гіпертензія..... | 47 |
| 4.2. Група 2, легенева гіпертензія, асоційована із захворюванням лівих відділів серця | 48 |
| 4.3. Група 3, легенева гіпертензія, асоційована із захворюванням легень та/або гіпоксією ... | 48 |
| 4.4. Група 4, легенева гіпертензія, асоційована із хронічною обструкцією легеневої артерії. | 49 |
| 4.5. Група 5, легенева гіпертензія з неясними та/або багатofакторними механізмами виникнення..... | 49 |
| 5. Діагностика легеневої гіпертензії..... | 49 |
| 5.1. Діагностика..... | 49 |
| 5.1.1. Клінічні прояви | 49 |
| 5.1.2. Електрокардіографія | 51 |
| 5.1.3. Рентгенографія органів грудної клітки | 52 |
| 5.1.4. Тести з оцінки легеневої функції та газів крові | 52 |
| 5.1.5. Ехокардіографія..... | 53 |
| 5.1.6. Вентиляційно-перфузійне сканування | 56 |
| 5.1.7. Комп'ютерна томографія органів грудної клітки без та з контрастуванням судин, субтракційна цифрова ангіографія | 57 |
| 5.1.8. Магнітно-резонансна томографія | 58 |
| 5.1.9. Аналіз крові та імунологічне обстеження | 58 |
| 5.1.10. Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини | 59 |
| 5.1.11. Кардіореспіраторний тест | 59 |
| 5.1.12. Катетеризація правих відділів серця, вазореактивність, фізичне навантаження та навантаження рідиною..... | 59 |
| 5.1.12.1. Катетеризація правих відділів серця..... | 59 |
| 5.1.12.2. Вазореактивний тест..... | 60 |
| 5.1.12.3. Катетеризація правих відділів серця при фізичному навантаженні | 61 |
| 5.1.12.4. Навантаження рідиною | 62 |
| 5.1.13. Генетична консультація та тестування | 64 |

| | |
|---|----|
| 5.2. Діагностичний алгоритм | 64 |
| 5.2.1. Крок 1 (підозра) | 65 |
| 5.2.2. Крок 2 (виявлення) | 65 |
| 5.2.3. Крок 3 (підтвердження) | 65 |
| 5.3. Скринінг і раннє виявлення | 73 |
| 5.3.1. Системний склероз | 74 |
| 5.3.2. Носії мутації BMP2 | 75 |
| 5.3.3. Портальна гіпертензія | 75 |
| 5.3.4. Легенева емболія | 76 |
| 6. Легенева артеріальна гіпертензія (група 1) | 78 |
| 6.1. Клінічна характеристика | 78 |
| 6.2. Оцінка тяжкості та ризику | 78 |
| 6.2.1. Клінічні параметри | 78 |
| 6.2.2. Візуалізація | 80 |
| 6.2.2.1. Ехокардіографія | 80 |
| 6.2.2.2. МРТ серця | 81 |
| 6.2.3. Гемодинаміка | 83 |
| 6.2.4. Толерантність до фізичних навантажень | 84 |
| 6.2.5. Біохімічні маркери | 85 |
| 6.2.6. Показники результатів, про які повідомляє пацієнт | 86 |
| 6.2.7. Комплексна прогностична оцінка, оцінка ризиків та цілі лікування | 86 |
| 6.3. Лікування | 88 |
| 6.3.1. Загальні заходи | 89 |
| 6.3.1.1. Фізична активність та контрольована реабілітація | 93 |
| 6.3.1.2. Антикоагулянти | 93 |
| 6.3.1.3. Діуретики | 94 |
| 6.3.1.4. Кисень | 94 |
| 6.3.1.5. Серцево-судинні лікарські засоби | 95 |
| 6.3.1.6. Анемія і залізодефіцитний стан | 95 |
| 6.3.1.7. Вакцинація | 96 |
| 6.3.1.8. Психосоціальна підтримка | 96 |
| 6.3.1.9. Прихильність до лікування | 96 |
| 6.3.2. Особливі обставини | 97 |
| 6.3.2.1. Вагітність і народження дитини | 97 |
| 6.3.2.1.1. Вагітність | 97 |
| 6.3.2.1.2. Контрацепція | 97 |
| 6.3.2.2. Хірургічні втручання | 98 |
| 6.3.2.3. Подорожі та високогір'я | 98 |

| | |
|--|-----|
| 6.3.3. Терапія легеневої артеріальної гіпертензії | 100 |
| 6.3.3.1. Блокатори кальцієвих каналів | 100 |
| 6.3.3.2. Антагоністи рецепторів ендотеліну | 103 |
| 6.3.3.2.1. Амбрізентан | 103 |
| 6.3.3.2.2. Бозентан | 104 |
| 6.3.3.2.3. Мацитентан | 104 |
| 6.3.3.3. Інгібітори фосфодіестерази-5 і стимулятори розчинної гуанілатциклази | 104 |
| 6.3.3.3.1. Силденафіл | 104 |
| 6.3.3.3.2. Тадалафіл | 105 |
| 6.3.3.3.3. Ріюцигуат | 105 |
| 6.3.3.4. Аналоги простагліну та антагоністи рецепторів простагліну | 105 |
| 6.3.3.4.1. Епопростенол | 105 |
| 6.3.3.4.2. Ілопрост | 106 |
| 6.3.3.4.3. Трепростиніл | 106 |
| 6.3.3.4.4. Берапрост | 107 |
| 6.3.3.4.5. Селексипаг | 107 |
| 6.3.4. Стратегії лікування пацієнтів з ідіопатичною, спадковою, пов'язаною з прийомом лікарських засобів або захворюванням сполучної тканини легеневою артеріальною гіпертензією | 107 |
| 6.3.4.1. Вибір початкової терапії у пацієнтів без супутніх серцево-легеневих захворювань | 108 |
| 6.3.4.2. Лікувальні рекомендації під час спостереження за пацієнтами без супутньої серцево-легеневої патології | 111 |
| 6.3.4.3. ЛАГ у пацієнтів з супутніми серцево-легеневими захворюваннями | 114 |
| 6.3.5. Взаємодія лікарських засобів | 116 |
| 6.3.6. Інтервенційне лікування | 116 |
| 6.3.6.1. Балонна передсердна септостомія та шунт Поттса | 116 |
| 6.3.6.2. Денервація легеневих артерій | 116 |
| 6.3.7. Прогресуюча правошлуночкова серцева недостатність | 117 |
| 6.3.7.1. Перебування у відділенні інтенсивної терапії | 117 |
| 6.3.7.2. Механічна підтримка кровообігу | 118 |
| 6.3.8. Трансплантація серця та легень | 118 |
| 6.3.9. Алгоритм лікування, заснований на доказах | 120 |
| 6.3.10. Діагностика та лікування ускладнень легеневої артеріальної гіпертензії | 120 |
| 6.3.10.1. Аритмії | 120 |
| 6.3.10.2. Кровохаркання | 121 |
| 6.3.10.3. Механічні ускладнення | 121 |
| 6.3.11. Кінець життя та етичні проблеми | 122 |
| 6.3.12. Нові лікарські засоби в клінічній розробці (фаза 3 досліджень) | 122 |
| 7. Специфічні підгрупи легеневої артеріальної гіпертензії | 124 |

| | |
|--|-----|
| 7.1. Легенева артеріальна гіпертензія, асоційована із лікарськими засобами та токсинами . | 124 |
| 7.2. Легенева артеріальна гіпертензія, асоційована із захворюванням сполучної тканини ... | 125 |
| 7.2.1. Епідеміологія та діагноз..... | 126 |
| 7.2.2. Лікування..... | 127 |
| 7.3. Легенева артеріальна гіпертензія, асоційована з ВІЛ-інфекцією..... | 128 |
| 7.3.1. Діагноз..... | 128 |
| 7.3.2. Лікування..... | 129 |
| 7.4. Легенева артеріальна гіпертензія, асоційована з портальною гіпертензією..... | 130 |
| 7.4.1. Діагноз..... | 130 |
| 7.4.2. Лікування..... | 131 |
| 7.4.2.1. Трансплантація печінки..... | 131 |
| 7.5. Легенева артеріальна гіпертензія, асоційована із вродженою вадою серця у дорослих . | 133 |
| 7.5.1. Діагноз та оцінка ризиків..... | 134 |
| 7.5.2. Лікування..... | 135 |
| 7.6. Легенева артеріальна гіпертензія, асоційована з шистосомозом..... | 139 |
| 7.7. Легенева артеріальна гіпертензія з ознаками ураження вен/капілярів..... | 139 |
| 7.7.1. Діагноз..... | 140 |
| 7.7.2. Лікування..... | 140 |
| 7.8. Легенева гіпертензія у дітей..... | 141 |
| 7.8.1. Епідеміологія та класифікація..... | 141 |
| 7.8.2. Діагностика та оцінка ризику..... | 144 |
| 7.8.3. Лікування..... | 146 |
| 8. Легенева гіпертензія, пов'язана із захворюванням лівих відділів серця (група 2)..... | 150 |
| 8.1. Визначення, прогноз і патофізіологія..... | 150 |
| 8.2. Діагноз..... | 154 |
| 8.2.1. Діагностика та контроль основного захворювання лівих відділів серця..... | 154 |
| 8.2.2. Оцінка легеневої гіпертензії та фенотипування пацієнтів..... | 155 |
| 8.2.3. Інвазивна оцінка гемодинаміки..... | 156 |
| 8.3. Лікування..... | 157 |
| 8.3.1. Легенева гіпертензія, асоційована з лівошлуночковою серцевою недостатністю..... | 157 |
| 8.3.1.1. Серцева недостатність зі зниженою фракцією викиду ЛШ..... | 157 |
| 8.3.1.2. Серцева недостатність із збереженою фракцією викиду ЛШ..... | 158 |
| 8.3.1.3. Пристрої для міжпередсердного шунтування..... | 158 |
| 8.3.1.4. Дистанційний моніторинг тиску в легеневій артерії при серцевій недостатності..... | 159 |
| 8.3.2. Легенева гіпертензія, пов'язана із захворюваннями клапанів серця..... | 159 |
| 8.3.2.1. Захворювання мітрального клапана..... | 159 |
| 8.3.2.2. Аортальний стеноз..... | 159 |
| 8.3.2.3. Трикуспідальна регургітація..... | 160 |

| | |
|---|-----|
| 8.3.3. Рекомендації щодо використання лікарських засобів, схвалених для лікування пацієнтів з ЛАГ, при ЛГ-ЗЛВС..... | 160 |
| 9. Легенева гіпертензія, пов'язана із захворюванням легень та/або гіпоксією (група 3)..... | 162 |
| 9.1. Діагноз | 164 |
| 9.2. Лікування..... | 166 |
| 9.2.1. Легенева гіпертензія, пов'язана з хронічним обструктивним захворюванням легень або емфіземою | 166 |
| 9.2.2. Легенева гіпертензія, пов'язана з інтерстиціальним захворюванням легень | 166 |
| 9.2.3. Рекомендації щодо використання лікарських засобів, схвалених для лікування ЛАГ, при ЛГ, пов'язаній із захворюваннями легень..... | 167 |
| 10. Хронічна тромбоемболічна легенева гіпертензія (група 4)..... | 169 |
| 10.1. Діагноз | 169 |
| 10.2. Лікування..... | 172 |
| 10.2.1. Хірургічне лікування..... | 175 |
| 10.2.2. Медикаментозна терапія | 175 |
| 10.2.3. Інтервенційне лікування | 176 |
| 10.2.4. Мультиmodalьне лікування | 177 |
| 10.2.5. Спостереження | 178 |
| 10.3. Команда з хронічної тромбоемболічної легеневої гіпертензії та критерії досвіду | 178 |
| 11. Легенева гіпертензія з неясними та/або мультифакторними механізмами виникнення (група 5)..... | 180 |
| 11.1. Гематологічні порушення | 181 |
| 11.2. Системні порушення | 182 |
| 11.3. Метаболічні порушення | 183 |
| 11.4. Хронічна ниркова недостатність | 183 |
| 11.5. Тромботична мікроангіопатія при пухлинах легень..... | 184 |
| 11.6. Фіброзуєчий медіастиніт | 184 |
| 12. Визначення центру легеневої гіпертензії..... | 184 |
| 12.1. Устаткування та навички, необхідні для центру легеневої гіпертензії..... | 187 |
| 12.2. Європейська референтна мережа..... | 189 |
| 12.3. Асоціації пацієнтів та розширення можливостей пацієнтів | 189 |
| 13. Ключові положення | 189 |
| 14. Прогалини в доказовій базі..... | 190 |
| 14.1. Легенева артеріальна гіпертензія (група 1) | 190 |
| 14.2. Легенева гіпертензія, пов'язана із захворюваннями лівих відділів серця (група 2)..... | 191 |
| 14.3. Легенева гіпертензія, пов'язана із захворюваннями легень та/або гіпоксією (група 3) | 192 |
| 14.4. Хронічна тромбоемболічна легенева гіпертензія (група 4)..... | 192 |
| 14.5. Легенева гіпертензія з неясними та/або мультифакторними механізмами (група 5).... | 193 |
| 15. «ЩО РОБИТИ» та «ЧОГО НЕ РОБИТИ» відповідно до сучасних рекомендацій..... | 193 |

| | |
|----------------------------|-----|
| 16. Індикатори якості..... | 203 |
| 17. Додаткові дані | 204 |
| Список літератури..... | 205 |

Бокс 1. СПИСОК СКОРОЧЕНЬ

| | |
|---------|---|
| АВК | - антагоністи вітаміну К |
| АЕР | - антагоністи ендотелінових рецепторів |
| АРНІ | - антагоністи рецепторів ангіотензину II+неприлізин |
| АТ | - артеріальний тиск |
| БКК | - блокатори кальцієвих каналів |
| БЛА | - балонна легенева ангіопластика |
| БЛД | - бронхо-легенева дисплазія |
| БРАІІ | - блокатори рецепторів ангіотензину II |
| в/в | - внутрішньовенно |
| ВААРВТ | - високоактивна антиретровірусна терапія |
| ВАП | - відкрита аортальна протока |
| ВВС | - вроджені вади серця |
| ВДК | - вроджена діафрагмальна кила |
| ВІЛ | - вірус імунодефіциту людини |
| ВІТ | - відділення інтенсивної терапії |
| ВОХЛ | - венооклюзійна хвороба легень |
| ВПС | - вентиляційно-перфузійне сканування |
| ВТПШ | - виносний тракт правого шлуночка |
| ГЕРХ | - гастро-езофагеальна рефлюксна хвороба |
| ГЛК | - гемангіоматоз легневих капілярів |
| ДІ | - довірчий інтервал |
| ДЛА | - денервація легневих артерій |
| ДЛГ | - діастолічний легневий градієнт |
| ДМПІ | - дефект міжпередсердної перетинки |
| ДМШП | - дефект міжшлуночкової перетинки |
| ДТЛА | - діастолічний тиск в легневій артерії |
| ЕКГ | - електрокардіографія |
| ЕКМО | - екстракорпоральна мембранна оксигенація |
| ЕхоКГ | - ехокардіографія |
| ЄРТ | - Європейське респіраторне товариство |
| ЄТК | - Європейське товариство кардіологів |
| ЖЄЛ | - життєва ємність легень |
| ЗЛ | - захворювання легень |
| ЗЛВС | - захворювання лівих відділів серця |
| ЗСТ | - захворювання сполучної тканини |
| іАПФ | - інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту |
| ІЗЛ | - інтерстиціальне захворювання легень |
| ІІІ | - ідіопатична інтерстиціальна пневмонія |
| ІЛАГ | - ідіопатична легенева гіпертензія |
| іНЗКТГ2 | - інгібітори натрій-залежного ко-транспортеру глюкози 2-го типу |
| ІОЛС | - індекс опору легневих судин |
| ІпкЛГ | - ізольована посткапілярна ЛГ |

| | |
|----------|--|
| ІУО | - індекс ударного об'єму |
| іФДЕ-5 | - інгібітори фосфодіестерази 5 |
| ІФЛ | - ідіопатичний фіброз легень |
| ІХС | - ішемічна хвороба серця |
| КпкЛГ | - комбінована пост- і прекапілярна легенева гіпертензія |
| КПНТ | - кардіопульмональний навантажувальний тест |
| КПС | - катетеризація правих відділів серця |
| КРТ | - кардіореспіраторний тест |
| КТ | - комп'ютерна томографія |
| ЛА | - легенева артерія |
| ЛАГ | - легенева артеріальна гіпертензія |
| ЛАГ-ВВС | - легенева артеріальна гіпертензія, асоційована із вродженими вадами серця |
| ЛАГ-ВІЛ | - легенева артеріальна гіпертензія, асоційована з вірусом імунодефіциту людини |
| ЛАГ-ЗСТ | - легенева артеріальна гіпертензія, асоційована із системними захворюваннями сполучної тканини |
| ЛАГЛТ | - легенева артеріальна гіпертензія, асоційована з лікарськими засобами та токсинами |
| ЛВС | - ліві відділи серця |
| ЛГ | - легенева гіпертензія |
| ЛГ-ЗЛ | - легенева гіпертензія, асоційована із захворюванням легень |
| ЛГ-ЗЛВС | - легенева гіпертензія, асоційована із захворюванням лівих відділів серця |
| ЛКГ | - легеневий капілярний гемангіоматоз |
| ЛП | - ліве передсердя |
| ЛТЕ | - легенева тромбendarтеріоектомія |
| ЛШ | - лівий шлуночок |
| МНУП | - мозковий натрійуретичний пептид |
| МРТ | - магнітно-резонансна томографія |
| МР | - магнітно-резонансний |
| МРТС | - магнітно-резонансна томографія серця |
| МШП | - міжшлуночкова перетинка |
| НКМНУП | - N-кінцевий мозковий про-натрійуретичний пептид |
| НОАК | - нові оральні антикоагулянти |
| НПВ | - нижня порожниста вена |
| Од. Вуда | - одиниця Вуда |
| ОЛС | - опір легневих судин |
| ОФВ | - об'єм форсованого видиху |
| ОФЛ | - оцінка функції легень |
| п/ш | - підшкірно |
| ПЕКТ | - подвійно-енергетична комп'ютерна томографія |
| ПЕТ-КТ | - позитронна-емісійна комп'ютерна томографія |
| ПЛКП | - Популяція, Лікування, Контроль, Прогноз |

| | |
|-------------------|---|
| Порт-ЛАГ | - легенева артеріальна гіпертензія, асоційована з портальною гіпертензією |
| ПП | - праве передсердя |
| ПРПП | - показник результату, про який повідомляється пацієнтом |
| ПШ | - правий шлуночок |
| ПШР | - пікова швидкість регургітації |
| ПЯ | - показники якості |
| O ₂ | - інгаляція киснем |
| PaO ₂ | - парціальний тиск в артеріальній крові |
| PaCO ₂ | - парціальний тиск діоксиду вуглецю |
| pГК | - розчинна гуанілатциклаза |
| pГЦ | - розчинна гуанілатциклаза |
| РКД | - рандомізоване клінічне дослідження |
| pСТЛА | - розрахований тиск в легеневій артерії |
| СаО ₂ | - артеріальна сатурація киснем |
| СвО ₂ | - насичення киснем змішаної венозної крові |
| СІ | - серцевий індекс |
| СЛАГ | - спадкова легенева гіпертензія |
| СН | - серцева недостатність |
| СНзбФВ | - серцева недостатність із збереженою фракцією викиду |
| СНзнФВ | - серцева недостатність зі зниженою фракцією викиду |
| СНпзФВ | - серцева недостатність з помірно зниженою фракцією викиду |
| СПКА | - серпоподібна клітинна анемія |
| СрТЛА | - середній тиск в легеневій артерії |
| СС | - системна склеродермія |
| СТГ | - спадкова геморагічна телеангіоектазія |
| СТЛА | - систолічний тиск в легеневій артерії |
| СТЧХ | - ступінчастий тест човникової ходьби |
| СЧВ | - системний червоний вовчак |
| ТГВ | - тромбоз глибоких вен |
| ТЕЛА | - тромбоемболія легеневої артерії |
| ТЗЛА | - тиск заклинювання легеневої артерії |
| ТК | - тристулковий клапан |
| ТЛ | - трансплантація легень |
| ТЛА | - тиск в легеневій артерії |
| ТПП | - тиск у правому передсерді |
| ТР | - тристулкова регургітація |
| УЗД | - ультразвукове дослідження |
| УО | - ударний об'єм |
| ФВ | - фракція викиду |
| ФЖЄЛ | - форсована життєва ємність легень |
| ФЗД | - функція зовнішнього дихання |
| ФК ВООЗ | - функціональний клас за класифікацією Всесвітньої організації охорони здоров'я |

| | |
|---------------------|--|
| ХОЗЛ | - хронічне обструктивне захворювання легень |
| ХОК | - хвилинний об'єм крові |
| ХТЕЗЛ | - хронічне тромбоемболічне захворювання легень |
| ХТЕЛГ | - хронічна тромбоемболічна легенева гіпертензія |
| цГМФ | - циклічний гуанозинмонофосфат |
| ЦСА | - цифрова субтракційна ангіографія |
| ЧП | - час прискорення |
| ЧСС | - частота серцевих скорочень |
| ШТР | - швидкість трикуспідальної регургітації |
| 6-ХТ | - тест шестихвилинної ходьби |
| DLCO | - дифузійна здатність легень, оцінена за допомогою монооксиду вуглецю |
| HR | - співвідношення шансів |
| LAS | - пріоритетність розподілу легень (Lung allocation score) |
| PETCO ₂ | - парціальний тиск діоксиду вуглецю в кінці видиху |
| SARS-CoV-2 | - тяжкий гострий респіраторний синдром, коронавірус-2 |
| TAPSE | - систолічна екскурсія площини кільця тристулкового клапана (the tricuspid annular plane systolic excursion) |
| VE/VCO ₂ | - хвилинна вентиляція/виділений вуглекислий газ |
| VO ₂ | - піковий рівень споживання кисню |

ПЕРЕДМОВА МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ

Дана клінічна настанова є адаптованою для системи охорони здоров'я України версією документа **2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Endorsed by the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) and the European Reference Network on rare respiratory diseases (ERN-LUNG) <https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/38/3618/6673929?login=false>**, що обраний робочою групою як приклад найкращої практики надання медичної допомоги пацієнтам з легеневою гіпертензією і ґрунтується на даних доказової медицини стосовно ефективності та безпеки медичних втручань, фармакотерапії та організаційних принципів її надання.

Запропонована клінічна настанова не повинна розцінюватись, як стандарт медичного лікування. Це рекомендаційний документ з кращої медичної практики, призначений, в першу чергу, для практикуючих лікарів. Дотримання положень клінічної настанови не гарантує успішного лікування в кожному конкретному випадку, її не можна розглядати як посібник, що включає всі необхідні методи лікування або, навпаки, виключає інші. Клінічна настанова має на меті надання допомоги лікарю і пацієнту в прийнятті раціонального рішення в різних клінічних ситуаціях, є інформаційною підтримкою для підвищення якості клінічної практики на основі доказів ефективності застосування певних медичних технологій, лікарських засобів та організаційних ресурсів медичної допомоги. Остаточне рішення стосовно вибору конкретної клінічної процедури або плану лікування повинен приймати лікар з урахуванням клінічного стану пацієнта, можливостей для проведення діагностики та лікування у конкретному закладі охорони здоров'я.

1. ПРЕАМБУЛА

У клінічній настанові надано узагальнення та оцінку наявним даним доказової медицини з метою допомогти медичним працівникам запропонувати найкращі стратегії діагностики та лікування кожному пацієнту із його патологією. Клінічна настанова та її рекомендації мають на меті полегшити прийняття рішень медичними працівниками у своїй щоденній практиці. Однак, ці рекомендації не замінюють собою діалог між пацієнтом та лікарем. Остаточні рішення стосовно кожного окремого пацієнта слід приймати відповідальним(ими) медичним працівником(ами), виходячи з того, що вони вважають найбільш доцільним у даних обставинах. Ці рішення слід приймати відповідно узгодженню із пацієнтом або його опікуном.

Рекомендації призначені для використання медичними працівниками. Європейське товариство кардіологів (ЄТК) і Європейське респіраторне товариство (ЄРТ) отримали схвалення настанов Міжнародним товариством з трансплантації серця та/або легень та опублікували їх у власних журналах для того, аби усі лікарі мали доступ до найновіших рекомендацій. ЄТК та ЄРТ попереджають читачів, які не є медичними працівниками, що технічна мова може бути ними неправильно витлумачена, через що вони знімають із себе будь-яку відповідальність стосовно цього.

За останні роки ЄТК та ЄРТ опублікували чимало рекомендацій. Через їх вплив на клінічну практику було встановлено критерії якості для розробки настанов, щоб зробити всі рішення прозорими для користувача. Рекомендації та процедури ЄТК та ЄРТ для формування та видання рекомендацій для клінічної практики можна знайти на відповідному веб-сайті або в журналі товариства (<https://www.escardio.org/Guidelines> та <https://openres.ersjournals.com/content/8/1/00655-2021>). Рекомендації ЄТК та ЄРТ представляють офіційну позицію ЄТК та ЄРТ щодо певної теми та регулярно оновлюються.

Експертна група цих конкретних настанов складалася з рівної кількості членів ЄТК та ЄРТ, включаючи представників відповідних груп вузької спеціалізації, залучених до надання медичної допомоги пацієнтам із цією патологією.

Експерти комісії з написання та рецензування рекомендацій надали форми декларації інтересів для всіх відносин, які можуть сприйматися як реальні чи потенційні джерела конфлікту інтересів. Ці декларації інтересів були переглянуті відповідно до правил декларації інтересів ЄТК, їх можна знайти на веб-сайті ЄТК (<http://www.escardio.org/Guidelines>). Вони були зібрані у звіті та спільно опубліковані у додатку до настанови. Цей процес забезпечує прозорість і допомагає запобігти потенційним упередженням у процесах розробки та перегляду настанов. Про будь-які зміни в деклараціях інтересів, які виникли протягом періоду написання, було повідомлено ЄТК, а дані було оновлено. Цільова група отримала повну фінансову підтримку від ЄТК та ЄРТ без будь-якої участі додаткових спонсорів.

Комітет ЄТК із клінічних практичних настанов і директор з настанов ЄРТ, які підпорядковуються науковій раді ЄРТ, контролювали і координували

підготовку нових настанов. Цей документ пройшов ретельний розгляд Комітетом ЄТК із клінічних практичних настанов, робочою групою з розробки рекомендацій ЄРТ та зовнішніми експертами. Рекомендації були розроблені після ретельного розгляду наукових і медичних даних та даних доказової медицини, доступних на момент складання. Після відповідного перегляду настанова була підписана всіма експертами робочої групи. Завершений документ був підписаний комітетом ЄТК із клінічних практичних настанов і схвалений виконавчим комітетом ЄРТ перед одночасною публікацією в Європейському журналі кардіології і Європейському респіраторному журналі. Рішення опублікувати рекомендації в обох журналах було прийнято для того, аби забезпечити належне поширення рекомендацій як серед кардіологів, так і серед представників респіраторної галузі.

Завданням для розробки клінічної настанови ЄТК/ЄРТ також стало створення освітніх інструментів і програм впровадження для рекомендацій, включаючи скорочені кишенькові версії настанов, підсумкові слайди, непрофесійне резюме та електронну версію для цифрових програм (смартфони тощо). Ці версії є скороченими, тому для отримання більш детальної інформації користувач повинен завжди мати доступ до версії із повним текстом настанови, яка є у вільному доступі на веб-сайтах ЄТК та ЄРТ та розміщена на веб-сайтах Європейського журналу кардіології і Європейського респіраторного журналу. Національним кардіологічним товариством ЄТК пропонується схвалити, прийняти, перекласти та впровадити всі клінічні настанови ЄТК. Національним респіраторним товариством також пропонується поділитися цими настановами зі своїми членами та за необхідності розробити резюме або скорочений варіант своєю мовою. Слід розробити програми впровадження цих рекомендацій, оскільки було показано, що ретельне застосування клінічних рекомендацій буде позитивно впливати на прогноз захворювання.

Працівникам галузі охорони здоров'я рекомендується повністю враховувати рекомендації ЄТК/ЄРТ в ході винесення клінічного судження, а також при визначенні та впровадженні профілактичних, діагностичних або терапевтичних медичних стратегій. Однак рекомендації ЄТК/ЄРТ жодним чином не відміняють персональну відповідальність медичних працівників щодо прийняття відповідних і точних рішень, враховуючи стан здоров'я кожного пацієнта та спілкування із цим пацієнтом або з особою, яка за ним доглядає, якщо це доцільно та/або необхідно. Медичний працівник також зобов'язаний перевірити правила та норми, що застосовуються до лікарських засобів і пристроїв під час призначення, поважати етичні правила своєї професії в кожній країні.

Застосування лікарських засобів поза медичним призначенням представлено в цих настановах, якщо достатній рівень доказів показав, що це можна вважати доречним з медичної точки зору для даного стану та якщо пацієнти зможуть мати користь від рекомендованої терапії. Однак, остаточне рішення щодо окремого пацієнта має приймати відповідальний медичний працівник, з урахуванням особливих обставин:

- Конкретну ситуацію пацієнта. У зв'язку з цим зазначається, що, якщо інше не передбачено національними нормативними актами, використання лікарських засобів не за призначенням має бути обмежене ситуаціями, коли це відповідає інтересам пацієнта враховуючи якість, безпеку та ефективність лікування, і тільки після того, як пацієнт буде повністю проінформований і надасть згоду.

- Норми охорони здоров'я в певній країні, вказівки державних регулюючих органів з лікарських засобів та етичні правила, яким підпорядковуються медичні працівники.

2. ВСТУП

Легенева гіпертензія (ЛГ) – це патофізіологічний розлад, який може включати численні клінічні стани та може асоціюватися із різними серцево-судинними та респіраторними захворюваннями. Складність лікування ЛГ вимагає багатогранного, цілісного та мультидисциплінарного підходу з активним залученням пацієнтів із ЛГ у партнерстві з клініцистами. Оптимізація ведення пацієнтів з ЛГ у щоденній клінічній практиці є складним, але важливим правилом для ефективного лікування ЛГ. За останні роки було досягнуто значного прогресу у виявленні та лікуванні ЛГ, а також в це четверте видання рекомендацій ЄТК/ЄРТ своєчасно було включено нові дані доказової медицини для діагностики та лікування ЛГ.

Відображаючи міждисциплінарний внесок у ведення пацієнтів із ЛГ та інтерпретацію нових даних доказової медицини, до складу робочої групи увійшли кардіологи та пульмонологи, торакальний хірург, методисти та пацієнти. Ці комплексні практичні рекомендації охоплюють увесь спектр ЛГ з наголосом на діагностиці та лікуванні легеневої артеріальної гіпертензії (ЛАГ) і хронічної тромбоемболічної легеневої гіпертензії (ХТЕЛГ).

2.1. Що нового

Однією з найважливіших пропозицій 6-го Всесвітнього симпозиуму з ЛГ було переглянути гемодинамічне визначення ЛГ [1]. Після ретельної оцінки, в цій настанові було схвалено нові критерії визначення ЛГ та розширено їх через перегляд порогового значення опору легневих судин (ОЛС) і визначення ЛГ під час фізичного навантаження.

Оновлено класифікацію ЛГ, включаючи зміну позиції вазореактивних пацієнтів з ідіопатичною легеневою артеріальною гіпертензією (ІЛАГ) і перегляд ЛГ 5 групи, включаючи переміщення ЛГ при лімфангіолейоміоматозі в групу 3.

Що стосується діагностики ЛГ, розроблено новий алгоритм, спрямований на раннє виявлення ЛГ у популяції. Крім того, рекомендовано прискорене направлення на лікування в спеціалізований центр пацієнтів із груп високого ризику або складними станами. Також запропоновано нові стратегії скринінгу.

Таблицю стратифікації ризику було розширено, включено додаткові прогностичні показники ехокардіографії (ЕхоКГ) та магнітно-резонансної томографії серця (МРТС). Рекомендації щодо початку медикаментозної терапії було спрощено на основі переглянутої трьох-ступеневої багатопараметричної моделі ризику, яка замінила функціональну класифікацію. Для подальшого

спостереження рекомендовано для оцінки ризику пацієнтів використовувати чотири рівні, які визначаються на основі уточнених граничних рівнів для функціонального класу за класифікацією Всесвітньої організації охорони здоров'я (ФК ВООЗ), дистанції при тесті шестихвилинної ходьби (6-ХТ) і N-кінцевого мозкового про-натрійуретичного пептиду (НКМНУП), згідно чому пацієнти можуть бути класифіковані у групи низького, проміжного-низького, проміжного-високого або високого ризику.

Алгоритм лікування ЛАГ було змінено, враховуючи важливість супутніх серцево-легеневих захворювань, оцінку ризику як на етапі діагностики, так і під час подальшого спостереження, а також важливість комбінованої терапії. Стратегії лікування під час подальшого спостереження створені на основі моделі чотирьох рівнів з метою полегшення та більш виваженого прийняття рішень.

Оновлено рекомендації щодо лікування ЛГ, пов'язаної із захворюванням лівих відділів серця (ЛГ-ЗЛВС) і захворюванням легень (ЛГ-ЗЛ), включаючи нове гемодинамічне визначення тяжкої ЛГ у пацієнтів із ЛГ-ЗЛ.

У групі 4 ЛГ було введено термін хронічне тромбоемболічне захворювання легень (ХТЕЗЛ) з або без ЛГ, що передбачає наявність подібних симптомів, дефектів перфузії та організованих фіброзних обструкцій у пацієнтів з ЛГ або без ЛГ у спокої. В терапевтичному алгоритмі ХТЕЛГ удосконалено інтервенційне лікування шляхом балонної легеневої ангіопластики (БЛА) у поєднанні з медикаментозною терапією.

Було представлено нові стандарти для референтних центрів ЛГ, і вперше представники пацієнтів були активно залучені до розробки цих настанов.

Також були вибрані та розглянуті окремі питання, що мають прямий інтерес для лікарів-практиків стосовно кожної підгрупи класифікації ЛГ, а саме рекомендації щодо: стратегії початку лікування у пацієнтів 1-ї групи ЛГ (Популяція, Лікування, Контроль, Прогноз (ПЛКП) I); застосування пероральних форм інгібіторів фосфодіестерази 5 (іФДЕ-5) для лікування 2-ї групи ЛГ (ПЛКП II); використання пероральних форм іФДЕ-5 для лікування 3-ї групи ЛГ (ПЛКП III); і використання лікарських засобів для лікування ЛГ перед БЛА для лікування 4-ї групи ЛГ (ПЛКП IV). Ці питання вважалися важливими, тому що: більшість сучасних реєстрів ЛГ порівнювали різноманітні ефекти від призначення на початку пероральної монотерапії та комбінованої терапії; велика вибірка випадків продемонструвала широке використання іФДЕ-5 у групі 2 ЛГ, незважаючи на рекомендації класу III, які надані в настанові ЄТК/ЄРТ 2015 з діагностики та лікування ЛГ; велика вибірка випадків показала широке використання іФДЕ-5 у групі 3 ЛГ, незважаючи на рекомендації класу III у настанові ЄТК/ЄРТ 2015 з діагностики та лікування ЛГ; і не було чітких даних на рахунок застосування терапії лікарськими засобами для лікування ЛГ у пацієнтів з неоперабельною ХТЕЛГ до БЛА.

Бокс 2. Вибрані переглянуті рекомендації (П) і нові рекомендації (Н)

| Н/П | Рекомендації ЄТК версія 2015 | Клас рекомендації | Рекомендації ЄТК версія 2022 | Клас рекомендації |
|---|--|-------------------|---|-------------------|
| КПС та вазореактивний тест (рекомендаційна таблиця 1) | | | | |
| Н | | | Рекомендовано, аби протокол КПС включав в себе повний набір показників центральної гемодинаміки та його проведення відповідало стандартизованому протоколу | I |
| П | Аденозин слід розглядати для проведення тесту на вазореактивність як альтернативний метод. Інгаляційний ілопрост можна розглядати для проведення тесту на вазореактивність як альтернативний метод | Па | Оксид азоту інгаляційно, ілопрост інгаляційно або внутрішньовенна форма епопростенолу рекомендовані для використання при проведенні тесту на вазореактивність | I |
| Діагностична стратегія (рекомендаційна таблиця 2) | | | | |
| Н | | | Рекомендовано визначити ймовірність ЛГ за допомогою ЕхоКГ на основі аномальної ШТР та наявності інших ЕхоКГ ознак, що вказують на ЛГ (див. таблицю 10) | I |
| Н | | | Рекомендовано встановити порогове значення ШТР (>2,8 м/с) для визначення ЕхоКГ ймовірності ЛГ відповідно до оновленого гемодинамічного визначення | I |
| Н | | | Виходячи з ймовірності ЛГ за даними ЕхоКГ, слід розглянути подальше обстеження в клінічному контексті (тобто, симптоми, фактори ризику або супутні стани для ЛАГ/ХТЕЛГ) | Па |
| Н | | | У симптомних пацієнтів із проміжною ЕхоКГ ймовірністю ЛГ можна розглянути КПНТ для подальшого визначення ймовірності ЛГ | Пб |
| Скринінг та покращення виявлення ЛАГ та ХТЕЛГ (рекомендаційна таблиця 3) | | | | |

| | | | | |
|---|---|-----|---|-----|
| Н | | | Пацієнтам із СС рекомендується проводити оцінку ризику ЛАГ щорічно | I |
| П | ЕхоКГ у спокої рекомендована у якості скринінгового тесту у безсимптомних пацієнтів із СС з подальшим щорічним скринінгом із використанням ЕхоКГ, визначення рівнів DLCO та біомаркерів | I | У дорослих пацієнтів із СС та тривалістю захворювання >3 років, рівнем ЖЄЛ $\geq 40\%$, а також рівнем DLCO <60%, рекомендований алгоритм ПЕКТ для виявлення безсимптомних пацієнтів з ЛАГ | I |
| Н | | | Пацієнтам із СС, у яких задишка залишається нез'ясованою після проведення неінвазивної оцінки, рекомендовано КПС для виключення ЛАГ | I |
| Н | | | Оцінка ризику ЛАГ на основі оцінки задишки в поєднанні з показниками ЕхоКГ або КПНТ та визначення рівнів МНУП/НКМНУП слід розглядати у пацієнтів із СС | IIa |
| Н | | | У лікарнях, де спостерігаються пацієнти з СС, слід використовувати протокол оцінки ризику ЛАГ | IIa |
| П | КПС рекомендовано в усіх випадках ймовірної ЛАГ, пов'язаної із ЗСТ | I | У симптомних пацієнтів із СС можна розглянути можливе проведення ЕхоКГ з фізичним навантаженням або КПНТ або МРТ, які можуть допомогти прийняти рішення на рахунок доцільності КПС | IIb |
| Н | | | У пацієнтів із ЗСТ із наявними ознаками СС можна рекомендувати щорічне оцінювання ризику ЛАГ | IIb |
| П | У пацієнтів, які перенесли емболію ЛА, і в яких залишається задишка при фізичному навантаженні, слід врахувати ймовірність ХТЕЛГ | IIa | Пацієнтам зі стійкою або новою задишкою або обмеженням переносимості фізичних навантажень після ТЕЛА рекомендується подальше діагностичне обстеження для визначення ХТЕЛГ/ХТЕЗЛ | I |
| Н | | | Для симптомних пацієнтів із невідповідними перфузійними дефектами легень після 3 місяців | I |

| | | | | |
|---|--|--|--|-----|
| | | | антикоагулянтної терапії з приводу гострої ТЕЛА рекомендовано направлення до центру ЛГ/ХТЕЛГ після розгляду результатів ЕхоКГ, МНУП/НКМНУП та/або КПНТ | |
| Н | | | Консультація стосовно ризику ЛАГ і щорічний скринінг рекомендовані пацієнтам, у яких за даними генетичного тесту наявні мутації, що спричинюють ЛАГ, а також родичам першої лінії зв'язку пацієнтів із ЛАГ | I |
| Н | | | Пацієнтам, яких направляють на трансплантацію печінки, рекомендується проведення ЕхоКГ як скринінговий тест на наявність ЛГ | I |
| Н | | | Подальші тести (ЕхоКГ, МНУП/НКМНУП, ФЗД та/або КПНТ) слід розглядати у симптомних пацієнтів із ЗСТ, портальною гіпертензією або ВІЛ для скринінгу наявності ЛАГ | IIa |
| Оцінка тяжкості захворювання та ризику смерті у пацієнтів з ЛАГ (рекомендаційна таблиця 4) | | | | |
| Н | | | Для стратифікації ризику під час встановлення діагнозу рекомендується використовувати модель із трьох рівнів (низького, середнього та високого ризику), беручи до уваги всі доступні дані, включаючи показники гемодинаміки | I |
| Н | | | Для стратифікації ризику під час подальшого спостереження рекомендується використання моделі з чотирьох рівнів (низький, проміжний-низький, проміжний-високий та високий ризику) на основі ФК ВООЗ, дистанції 6-ХТ та МНУП/НКМНУП, наявні додаткові показники можна враховувати, за необхідності | I |

| | | | | |
|---|---|----|--|----|
| П | Досягнення/підтримання профілю середнього ризику слід вважати неадекватною відповіддю на лікування ЛАГ | Па | При наявності деяких етіологічних чинників ЛАГ та у пацієнтів із супутніми захворюваннями оптимізацію терапії слід розглядати на індивідуальній основі, враховуючи, що профіль низького ризику не завжди можна досягти | Па |
| Загальні рекомендації з ведення та спеціальні умови (рекомендаційна таблиця 5) | | | | |
| П | Фізичні вправи під наглядом спеціаліста слід розглядати для пацієнтів із ЛАГ із погіршенням фізичного стану на фоні медикаментозного лікування | Па | Пацієнтам із ЛАГ в ході медикаментозної терапії рекомендовані фізичні вправи під наглядом спеціаліста | I |
| П | Рекомендується імунізація пацієнтів з ЛАГ проти грипу та пневмококової інфекції | I | Рекомендується імунізація пацієнтів з ЛАГ проти SARS-CoV-2, грипу та <i>Streptococcus pneumoniae</i> | I |
| П | Корекцію анемії та/або рівня заліза можна розглядати у пацієнтів з ЛАГ | Пб | За наявності залізодефіцитної анемії пацієнтам із ЛАГ рекомендована корекція рівня заліза | I |
| Н | | | За відсутності анемії у пацієнтів з ЛАГ із дефіцитом заліза можна розглянути можливість відновлення рівня заліза | Пб |
| П | Лікування пероральними антикоагулянтами можна розглянути у пацієнтів з ІЛАГ, спадковою ЛГ та ЛАГ, викликаною застосуванням анорексигенів | Пб | Антикоагулянти зазвичай не рекомендуються пацієнтам з ЛАГ, але їх призначення можна розглянути в індивідуальному порядку | Пб |
| П | Застосування іАПФ, БРАП, бета-блокаторів та івабрадину не рекомендується пацієнтам з ЛАГ, якщо це не зумовлено наявністю супутніх захворювань (наприклад, підвищеним АТ, ІХС або лівошлуночковою СН). | Ш | Застосування іАПФ, БРАП, сакубітрил/валсартан, іНЗКТГ2, бета-блокаторів або івабрадину не рекомендується пацієнтам з ЛАГ, якщо цього не вимагає терапія супутніх захворювань (наприклад, підвищення АТ, ІХС, СН або аритмії) | Ш |

| | | | | |
|--|---|----|---|----|
| П | Тривалу інгаляцію киснем (O ₂) під час польоту слід розглядати у пацієнтів III і IV ФК ВООЗ, а також у тих, у кого парціальний тиск в артеріальній крові O ₂ стабільно <8 кПа (60 мм рт.ст.) | Па | Тривала інгаляція O ₂ під час польоту рекомендується пацієнтам, які використовують інгаляції киснем постійно, або пацієнтам, у яких парціальний тиск O ₂ в артеріальній крові <8 кПа (60 мм рт.ст.) на висоті рівня моря | I |
| П | При плановій хірургії слід віддавати перевагу епідуральній, а не загальній анестезії, коли це можливо | Па | Для втручань, що вимагають знеболення, слід розглянути багатопрофільну консультацію в центрі ЛГ для оцінки ризику та користі | Па |
| Жінки дітородного віку (рекомендаційна таблиця б) | | | | |
| П | Пацієнткам з ЛАГ рекомендується уникати вагітності | I | Рекомендується, щоб жінки дітородного віку з ЛАГ отримали консультації щодо ризиків та невизначеності перебігу при вагітності; вони мають включати поради щодо запобігання вагітності та психологічної підтримки за потребою | I |
| Н | | | Рекомендовано надавати жінкам дітородного віку з ЛАГ чіткі поради щодо контрацепції, враховуючи індивідуальні потреби жінки, але визнаючи, що наслідки неефективності контрацепції є значущими для пацієнток із ЛАГ | I |
| Н | | | Рекомендовано, аби жінки з ЛАГ, які планують завагітніти або завагітніли, отримували негайну консультацію в досвідченому центрі ЛГ, який сприятиме проведенню генетичного консультування та спільному ухваленню рішень, а також надаватиме психологічну підтримку пацієнтам та їхнім родинам, якщо це необхідно | I |
| Н | | | Жінкам із ЛАГ, які потребують переривання вагітності, рекомендується проводити це в центрах ЛГ із психологічною підтримкою пацієнтки та її родини | I |

| | | | | |
|--|---|---|---|-----|
| Н | | | Для жінок з ЛАГ, які бажають мати дітей, можна розглянути можливість усиновлення або сурогатного материнства з генетичним консультуванням до зачаття | ІІб |
| Н | | | Оскільки на доклінічних моделях показано тератогенний вплив антагоністів рецепторів ріоцигуату, ці лікарські засоби не рекомендуються для прийому під час вагітності | ІІІ |
| Лікування вазореактивних пацієнтів з ідіопатичною, спадковою або асоційованою із токсинами/лікарськими засобами ЛАГ (рекомендаційна таблиця 7) | | | | |
| П | Рекомендується продовження високих доз БКК у пацієнтів з ІЛАГ, спадковою ЛАГ та ЛАГ, асоційованою з лікарськими засобами, І або ІІ ФК ВООЗ із помітним покращенням гемодинаміки (майже до нормалізації) | І | Рекомендується продовжувати високі дози БКК пацієнтам із ІЛАГ, спадковою ЛАГ та ЛАГ, асоційованою з лікарськими засобами, І або ІІ ФК ВООЗ із помітним покращенням гемодинаміки (СрТЛА <30 мм рт.ст. та ОЛС <4 од. Вуда) | І |
| Н | | | У пацієнтів із позитивним тестом на вазореактивність, але недостатньою довгостроковою відповіддю на БКК, які потребують додаткової терапії ЛАГ, слід розглянути можливість продовження терапії БКК | ІІа |
| Лікування не-вазореактивних пацієнтів з ідіопатичною, спадковою або асоційованою із токсинами/лікарськими засобами ЛАГ без кардіопульмональних коморбідних станів* (рекомендаційна таблиця 8) | | | | |
| Н | | | У пацієнтів з ІЛАГ/спадковою ЛАГ/асоційованою з прийомом лікарських засобів ЛАГ, які мають високий ризик смерті, початкова комбінована терапія з іФДЕ-5, АЕР та слід розглянути внутрішньовенні/підшкірні форми аналогів простациклінів** | ІІа |
| Н | | | Для пацієнтів з ІЛАГ/спадковою ЛАГ/асоційованою з прийомом лікарських засобів ЛАГ, які мають проміжний | ІІа |

| | | | | |
|--|-------------------------|----|--|-----|
| | | | або низький ризик смерті під час лікування АЕР/іФДЕ-5, слід розглянути можливість додавання селексіпагу | |
| Н | | | У пацієнтів з ІЛАГ/спадковою ЛАГ/асоційованою з прийомом лікарських засобів ЛАГ, які мають проміжний-високий або високий ризик смерті під час лікування АЕР/іФДЕ-5, слід розглянути додавання внутрішньовенних/підшкірних форм аналогів простацикліну та направлення на оцінку з приводу трансплантації легень | Па |
| Н | | | У пацієнтів з ІЛАГ/спадковою ЛАГ/асоційованою з прийомом лікарських засобів ЛАГ, які мають середній або низький ризик смерті під час лікування АЕР/ іФДЕ-5, можна розглянути можливість переходу з іФДЕ-5 на ріоцигуат | Пб |
| Початкова пероральна комбінована терапія для пацієнтів з ідіопатичною, спадковою або асоційованою із токсинами/лікарськими засобами ЛАГ без кардіопульмональних коморбідних станів (рекомендаційна таблиця 9) | | | | |
| П | Амбрізентан + тадалафіл | I | Рекомендується початкова комбінована терапія амбрізентаном і тадалафілом | I |
| Н | | | Рекомендується початкова комбінована терапія мацитентаном і тадалафілом | I |
| П | Інші АЕР + іФДЕ-5 | Па | Слід розглянути початкову комбіновану терапію з іншими АЕР та іФДЕ-5 | Па |
| Н | | | Початкова комбінована терапія мацитентаном, тадалафілом і селексіпагом не рекомендована | III |
| Послідовна комбінована терапія для пацієнтів з ідіопатичною, спадковою або асоційованою із токсинами/лікарськими засобами ЛАГ (рекомендаційна таблиця 10) | | | | |
| Н | | | Рекомендується базувати ескалацію лікування на основі оцінки ризику та загальних стратегій лікування (див. алгоритм лікування) | I |

| | | | | |
|--|-------------------------------------|-----|---|-----|
| П | Мацитентан додається до силденафілу | I | Рекомендується додавання мацитентану до іФДЕ-5 або пероральних/інгаляційних аналогів простацикліну для зниження ризику захворюваності/смертності | I |
| Н | | | Для зниження ризику захворюваності/смертності рекомендується додавання перорального трепростинілу до монотерапії АЕР або іФДЕ-5/ріоцигуатом | I |
| П | Бозентан додається до силденафілу | ІІЬ | Додавання бозентану до силденафілу не рекомендується для зниження ризику захворюваності/смертності | ІІІ |
| П | Ріоцигуат додається до бозентану | I | Слід розглянути можливість додавання ріоцигуату до бозентану для покращення фізичної працездатності | ІІа |
| Лікування не-вазореактивних пацієнтів з ідіопатичною, спадковою або асоційованою із токсинами/лікарськими засобами ЛАГ за наявності кардіопульмональних коморбідних станів* (рекомендаційна таблиця 11) | | | | |
| Н | | | У пацієнтів з ІЛАГ/спадковою ЛАГ/асоційованою з прийомом лікарських засобів ЛАГ, та супутніми кардіопульмональними захворюваннями слід розглянути початкову монотерапію іФДЕ-5 або АЕР | ІІа |
| Н | | | У пацієнтів ІЛАГ/спадковою ЛАГ/асоційованою з прийомом лікарських засобів ЛАГ, із кардіопульмональними супутніми захворюваннями, які мають проміжний або високий ризик смерті на фоні монотерапії іФДЕ-5 або АЕР, додаткову терапію ЛАГ можна розглядати на індивідуальній основі | ІІЬ |
| Ефективність інтенсивного лікування ЛАГ (рекомендаційна таблиця 12) | | | | |
| Н | | | При веденні пацієнтів із правосторонньою СН у відділенні інтенсивної терапії рекомендується залучати досвідчених лікарів, лікувати етіологічні фактори та використовувати | I |

| | | | | |
|---|---|---|--|-----|
| | | | підтримуючі заходи, включаючи інотропні та вазопресорні агенти, діуретики та лікарські засоби від ЛАГ, за необхідності | |
| Н | | | Механічна підтримка кровообігу може бути варіантом для окремих пацієнтів як міст до трансплантації або одужання, а також слід розглянути міжлікарняний трансфер, якщо такі ресурси недоступні на місці | IIa |
| Трансплантація легень (рекомендаційна таблиця 13) | | | | |
| П | Трансплантація легень (ТЛ) рекомендована після неадекватної клінічної відповіді на максимальну медикаментозну терапію | I | Рекомендується, аби потенційно відповідні кандидати були направлені на оцінку щодо ТЛ, якщо їх відповідь на пероральну комбіновану терапію виявилася неадекватною, про що свідчить проміжний-високий або високий ризик або оцінка ризику за шкалою REVEAL >7 | I |
| Н | | | Рекомендується перераховувати ризик для пацієнтів та оцінити необхідності ТЛ, у тих, які мають високий ризик смерті або які мають бал REVEAL ≥ 10 , незважаючи на те, що вони отримували оптимальну медикаментозну терапію, включаючи підшкірне лікування або внутрішньовенні аналоги простагліну | I |
| ЛАГ, асоційована з токсинами та лікарськими засобами (рекомендаційна таблиця 14) | | | | |
| Н | | | Рекомендується діагностувати ЛАГ, пов'язану з прийомом лікарських засобів або токсинів, у пацієнтів, які мали відповідний анамнез і в яких інші причини ЛГ були виключені | I |
| Н | | | У пацієнтів з підозрою на ЛАГ, пов'язану з прийомом лікарських засобів або | I |

| | | | | |
|---|---|---|---|-----|
| | | | токсинів, рекомендується негайно припинити дію цього фактора, якщо це можливо | |
| Н | | | Негайну терапію ЛАГ слід розглядати у пацієнтів з ЛАГ проміжного/високого ризику на момент встановлення діагнозу | IIa |
| Н | | | Пацієнти з ЛАГ низького ризику повинні пройти повторне обстеження через 3-4 місяці після припинення прийому ймовірно шкідливого лікарського засобу або токсину, і терапію ЛАГ можна розглянути, якщо гемодинамічні показники не нормалізувалися | IIb |
| ЛАГ, пов'язана із ЗСТ (рекомендаційна таблиця 15) | | | | |
| Н | | | Пацієнтам з ЛАГ, асоційованою із ЗСТ, рекомендовано лікування основного захворювання відповідно до чинних рекомендацій | I |
| ЛАГ, пов'язана з ВІЛ-інфекцією (рекомендаційна таблиця 16) | | | | |
| Н | | | Пацієнтам з ЛАГ, асоційованою із ВІЛ-інфекцією (ЛАГ-ВІЛ), рекомендована антиретровірусна терапія відповідно до чинних рекомендацій | I |
| Н | | | У пацієнтів із ЛАГ-ВІЛ слід розглянути початкову монотерапію з наступним, у разі необхідності, комбінуванням лікарських засобів, беручи до уваги супутні захворювання та взаємодію між лікарськими засобами | IIa |
| ЛАГ, пов'язана з портальною гіпертензією (рекомендаційна таблиця 17) | | | | |
| П | ЕхоКГ оцінка ознак ЛГ рекомендована у симптомних пацієнтів із захворюваннями печінки або портальною гіпертензією та у всіх кандидатів на трансплантацію печінки | I | ЕхоКГ рекомендована пацієнтам із захворюваннями печінки або портальною гіпертензією з ознаками або симптомами, що вказують на ЛГ, а також як інструмент скринінгу у пацієнтів, яких оцінюють в якості кандидатів на трансплантацію | I |

| | | | | |
|--|---|-----|--|-----|
| | | | печінки або встановлення транс-югулярного порто-системного шунта | |
| П | Алгоритм лікування пацієнтів з іншими формами ЛАГ рекомендовано застосовувати у пацієнтів з ЛАГ, асоційованим з портальною гіпертензією (Порт-ЛАГ), з урахуванням тяжкості ураження печінки | I | У пацієнтів із Порт-ЛАГ слід розглянути можливість початкової монотерапії з наступним комбінуванням за необхідності, беручи до уваги основне захворювання печінки та показання до трансплантації печінки | IIa |
| П | Трансплантацію печінки можна розглядати у окремих пацієнтів, які добре відповідають на терапію ЛАГ | IIb | Трансплантацію печінки слід розглядати на індивідуальній основі у пацієнтів з Порт-ЛАГ, за умови, що ОЛС є нормальним або близьким до нормального при лікуванні ЛАГ | IIa |
| Н | | | Лікарські засоби, схвалені для ЛАГ, не рекомендуються пацієнтам з портальною гіпертензією та некласифікованою ЛГ (тобто підвищений СрТЛА, високий серцевий викид та нормальний ОЛС) | III |
| Закриття шунта у пацієнтів із співвідношенням кровотоку в легеневій системі >1,5:1 на основі розрахованого ОЛС (рекомендаційна таблиця 18) | | | | |
| Н | | | Пацієнтам із ДМПП, ДМШП або ВАП і ОЛС <3 од. Вуда рекомендовано закриття шунта | I |
| Н | | | У пацієнтів з ДМПП, ДМШП або ВАП і ОЛС 3-5 од. Вуда слід розглянути можливість закриття шунта | IIa |
| Н | | | У пацієнтів з ВАП і ОЛС >5 од. Вуда, який знижується до <5 од. Вуда при лікуванні ЛАГ, можна розглянути можливість закриття шунта | IIb |
| Н | | | У пацієнтів із ДМШП або ВАП та ОЛС >5 од. Вуда закриття шунта може розглядатися після ретельної оцінки в спеціалізованих центрах | IIb |

| | | | | |
|--|---|-----|---|-----|
| Н | | | Пацієнтам із ДМПП і ОЛС >5 од. Вуда, незважаючи на лікування ЛАГ, закриття шунта не рекомендується | III |
| ЛАГ, пов'язана з вродженою вадою серця у дорослих (рекомендаційна таблиця 19) | | | | |
| Н | | | Оцінка ризику рекомендована для пацієнтів із стійкою ЛАГ після закриття дефекту | I |
| Н | | | У пацієнтів із синдромом Ейзенменгера слід розглянути оцінку ризику | IIa |
| П | Бозентан рекомендований пацієнтам із III ФК ВООЗ із синдромом Ейзенменгера | I | Бозентан рекомендований пацієнтам із симптомами синдрому Ейзенменгера для підвищення фізичної здатності | I |
| П | Пацієнтам з низьким рівнем феритину у плазмі можна рекомендувати додаткове лікування препаратами заліза | IIb | Пацієнтам з дефіцитом заліза слід розглянути додаткове призначення заліза | IIa |
| П | Пацієнтам із синдромом Ейзенменгера можна розглядати комбіновану медикаментозну терапію | IIb | У дорослих пацієнтів із ЛАГ низького та середнього ризику після корекції ВВС слід розглядати початкову пероральну комбіновану терапію лікарськими засобами, схваленими для ЛАГ, у той час як початкова комбінована терапія, включаючи внутрішньовенне/підшкірне введення аналогів простагліцину слід розглядати у пацієнтів високого ризику | IIa |
| П | Пацієнтам із синдромом Ейзенменгера можна розглянути комбіновану медикаментозну терапію | IIb | У дорослих пацієнтів із ВВС, включаючи синдром Ейзенменгера, слід розглянути послідовну комбіновану терапію, якщо пацієнти не досягають цілей лікування | IIa |
| Н | | | Жінкам із синдромом Ейзенменгера не рекомендується вагітність | III |
| П | Якщо присутні симптоми підвищеної в'язкості крові, слід розглянути можливість флеботомії з | IIa | Пацієнтам із синдромом Ейзенменгера не рекомендується рутинна флеботомія для зниження підвищеного гематокриту | III |

| | | | | |
|--|---|---|--|-----|
| | ізовольюмічним заміщенням, зазвичай, коли гематокрит >65% | | | |
| ЛАГ з ознаками ураження вен/капілярів (рекомендаційна таблиця 20) | | | | |
| П | Для діагностики венооклюзійної хвороби легень та/або капілярного ураження (ВОХЛ/ГЛК – гемангіоматоз легневих капілярів) рекомендується поєднання клінічних даних, фізикального огляду, бронхоскопії та рентгенологічних методів | I | Для діагностики ЛАГ із ознаками венооклюзійної хвороби легень та/або капілярного ураження (ВОХЛ/ГЛК) рекомендується поєднання клінічних і радіологічних показників, газового складу крові, ФЗД та генетичного тестування | I |
| Н | | | У пацієнтів із ВОХЛ/ГЛК можна розглядати застосування лікарських засобів, схвалених для ЛАГ, з ретельним моніторингом клінічних симптомів і газообміну | ІІ |
| Н | | | Не рекомендується проводити біопсію легень для підтвердження діагнозу ВОХЛ/ГЛК | ІІІ |
| ЛГ у дітей (рекомендаційна таблиця 21) | | | | |
| Н | | | Рекомендується провести діагностичне обстеження, включаючи КПС та гостру вазодилатаційну пробу, а також лікувати дітей з ЛГ у центрах, які мають спеціальний досвід у лікуванні ЛГ у дітей | I |
| П | Розробка діагностичного алгоритму ЛГ рекомендована для діагностики та визначення специфічної етіологічної групи у педіатричних пацієнтів з ЛГ | I | У дітей з ЛГ рекомендується комплексне обстеження для підтвердження діагнозу та специфічної етіології (подібне до обстеження у дорослих, але з урахуванням віку) | I |
| Н | | | Для підтвердження діагнозу ЛГ рекомендується КПС, бажано перед початком будь-якої терапії ЛАГ | I |
| Н | | | У дітей з ІЛАГ/спадковою ЛАГ рекомендується | I |

| | | | | |
|---|---|-----|--|-----|
| | | | проводити гострий вазодилататорний тест, аби виявити тих, кому може бути корисна терапія БКК | |
| Н | | | Рекомендується визначити позитивну відповідь на тест гострої вазореактивності у дітей подібно до дорослих за рахунок зниження СрТЛА ≥ 10 мм рт.ст. до досягнення абсолютного значення СрТЛА ≤ 40 мм рт.ст. із підвищеним або незміненим СВ | I |
| П | Пацієнтам дітям з ЛГ рекомендований терапевтичний алгоритм, специфічний для ЛАГ | I | Для дітей із ЛАГ рекомендована терапевтична стратегія, що ґрунтується на стратифікації ризику та відповіді на лікування, екстрапольована із такої ж у дорослих, але адаптована до віку | I |
| П | Слід враховувати специфічні педіатричні детермінанти ризику | IIa | Рекомендується контролювати відповідь на лікування у дітей з ЛАГ шляхом послідовної оцінки панелі даних, отриманих із клінічної оцінки, ЕхоКГ оцінки, біохімічних маркерів і тестів на переносимість фізичних навантажень | I |
| Н | | | Досягнення та підтримання профілю низького ризику слід розглядати як адекватну відповідь на лікування для дітей з ЛАГ | IIa |
| Н | | | Рекомендується проводити скринінг немовлят з бронхолегеневою дисплазією на ЛГ | I |
| Н | | | У немовлят з бронхолегеневою дисплазією та ЛГ (або з ризиком виникнення) перед початком терапії ЛАГ рекомендується лікування захворювань легень, включаючи гіпоксію, аспірацію та корекцію структурних захворювань дихальних шляхів, а також оптимізація респіраторної підтримки | I |

| | | | | |
|---|---|----|---|----|
| Н | | | Слід враховувати, що у новонароджених і немовлят діагностичний і терапевтичний підхід до ЛГ відрізняється від підходу до старших дітей і дорослих, включаючи і частий зв'язок із розвитком судинних та паренхіматозних захворювань легень | Па |
| ЛГ, пов'язана з ураженням лівих відділів серця (рекомендаційна таблиця 22) | | | | |
| Н | | | КПС рекомендована при підозрі на ЛГ у пацієнтів із ураженням ЛВС, якщо це допомагає прийняти рішення щодо лікування | I |
| Н | | | КПС рекомендована пацієнтам із тяжкою тристулковою регургітацією з або без ураження ЛВС перед хірургічним або інтервенційним відновленням клапана | I |
| П | Пацієнти з ЛГ, асоційованою з ураженням ЛВС (ЛГ-ЗЛВС), та тяжким прекапілярним компонентом, на що вказує високий ДЛГ та/або високий ОЛС, повинні бути направлені до експертного центру ЛГ для проведення повного діагностичного обстеження та індивідуального підбору лікування | Па | Пацієнтам із ураженням ЛВС та підозрою на ЛГ з ознаками тяжкого прекапілярного компонента та/або маркерами дисфункції ПШ рекомендовано направлення до центру ЛГ для проведення повного діагностичного обстеження | I |
| Н | | | Пацієнтам із ураженням ЛВС та комбінованою посткапілярною ЛГ з тяжким прекапілярним компонентом (наприклад, ОЛС >5 од. Вуда) рекомендується індивідуальний підхід до лікування | I |
| Н | | | У пацієнтів з ЛГ і декількома факторами ризику ураження ЛВС, які мають нормальний ТЗЛА у спокої, але у яких спостерігається не нормальна | I |

| | | | | |
|---|---|-----|---|----|
| | | | реакція на фізичне навантаження або на провокацію навантаженням рідиною, та які лікуються лікарськими засобами для ЛАГ, рекомендується ретельний моніторинг | |
| Н | | | У пацієнтів із ЛГ при КПС, граничним ТЗЛА (13-15 мм рт.ст.) та ознаками СНзбФВ можна розглядати додаткове тестування з фізичним навантаженням або провокацією рідиною, щоб виявити посткапілярну ЛГ | Ів |
| ЛГ, пов'язана із захворюванням легень та/або гіпоксією (рекомендаційна таблиця 23) | | | | |
| П | ЕхоКГ рекомендована для неінвазивної діагностичної оцінки з приводу ЛГ у пацієнтів із захворюванням легень (ЗЛ) | I | Якщо є підозра на ЛГ у пацієнтів із ЗЛ, рекомендується провести ЕхоКГ*** та інтерпретувати результати в поєднанні з визначенням газового складу крові, ФЗД, включаючи DLCO, і КТ | I |
| П | Оптимальне лікування основного ЗЛ, включаючи тривалу терапію O ₂ у пацієнтів з хронічною гіпоксемією, рекомендовано пацієнтам із ЛГ-ЗЛ | I | У пацієнтів із ЗЛ і підозрою на ЛГ рекомендується оптимізувати лікування основного захворювання легень і, за показаннями, гіпоксемії, розладів дихання уві сні та/або альвеолярної гіповентиляції | I |
| П | Направлення до експертного центру рекомендується пацієнтам із ЕхоКГ ознаками тяжкої ЛГ та/або тяжкої дисфункції ПШ | I | Пацієнтам із ЗЛ і підозрою на тяжку ЛГ або коли не ясно чи необхідно призначати специфічну терапію ЛГ, рекомендовано направлення до центру ЛГ***** | I |
| Н | | | У пацієнтів із ЗЛ і тяжкою формою ЛГ рекомендований індивідуальний підхід до лікування | I |
| Н | | | Рекомендовано направляти відповідних пацієнтів із ЗЛ і ЛГ на оцінку можливості проведення ТЛ | I |
| П | КПС не рекомендується при підозрі на ЛГ-ЗЛ, за винятком визначення стратегій лікування (наприклад, ТЛ, | III | Пацієнтам із ЗЛ і підозрою на ЛГ рекомендовано проводити КПС, якщо очікується, що результати допоможуть | I |

| | | | | |
|--|--|-----|--|-----|
| | альтернативні діагнози, такі як ЛАГ або ХТЕЛГ, потенційне залучення до клінічного дослідження) | | прийняти рішення щодо лікування | |
| Н | | | Лікування інгаляційним трепростинілом можна розглянути у пацієнтів з ЛГ, пов'язаною з ІЗЛ | ІІЬ |
| Н | | | Застосування амбрізентану не рекомендується пацієнтам із ЛГ, пов'язаною з ідіопатичним легенеvim фіброзом | ІІІ |
| Н | | | Застосування ріоцигуату не рекомендується пацієнтам із ЛГ, пов'язаною з ІІІ | ІІІ |
| ХТЕЛГ та ХТЕЗЛ без ЛГ (рекомендаційна таблиця 24) | | | | |
| П | Довічна антикоагулянтна терапія рекомендована всім пацієнтам із ХТЕЛГ | І | Усім пацієнтам із ХТЕЛГ рекомендована довічна антикоагулянтна терапія в терапевтичних дозах | І |
| Н | | | Пацієнтам із ХТЕЛГ рекомендовано тестування на антифосфоліпідний синдром | І |
| Н | | | Пацієнтам із ХТЕЛГ та антифосфоліпідним синдромом рекомендована антикоагуляція АВК | І |
| П | Рекомендується, щоб усі пацієнти з ХТЕЛГ проходили оцінку працездатності, а рішення щодо інших стратегій лікування приймала міждисциплінарна група експертів | І | Рекомендується, щоб усі пацієнти з ХТЕЛГ були оглянуті командою ХТЕЛГ для оцінки мультимодального лікування | І |
| П | Хірургічна ЛТЕ із зупинкою кровообігу та на фоні глибокої гіпотермії рекомендована пацієнтам із ХТЕЛГ | І | ЛТЕ рекомендується як терапія вибору для пацієнтів із ХТЕЛГ та фіброзними обструкціями легневих артерій, доступних до видалення хірургічним шляхом | І |
| П | Втручання БЛА може розглядатися у пацієнтів, які є технічно неоперабельними або мають несприятливе | ІІЬ | БЛА рекомендована пацієнтам, які технічно неоперабельні або мають залишкову ЛГ після проведеної ЛТЕ та дистальні | І |

| | | | | |
|---|--|-----|--|-----|
| | співвідношення користі до ризику ЛТЕ | | обструкції, які піддаються БЛА | |
| П | Ріоцигуат рекомендовано симптомним пацієнтам, які були класифіковані групою спеціалістів із ХТЕЛГ, до складу якої входить принаймні один досвідчений хірург, що проводить ЛТЕ, як такі, що мають персистуючу/ рецидивуючу ХТЕЛГ після хірургічного лікування або неоперабельну ХТЕЛГ | I | Ріоцигуат рекомендований для симптомних пацієнтів з неоперабельною ХТЕЛГ або персистуючою / рецидивуючою ЛГ після ЛТЕ | I |
| Н | | | Рекомендується тривале спостереження після ЛТЕ та БЛА, а також у пацієнтів із встановленою ХТЕЛГ, яким призначено медикаментозне лікування | I |
| Н | | | Варто розглянути мультимодальний підхід для пацієнтів із стійкою ЛГ після ЛТЕ та у пацієнтів з неоперабельною ХТЕЛГ | IIa |
| Н | | | У пацієнтів із ХТЕЗЛ без ЛГ слід розглянути можливість тривалої антикоагулянтної терапії на індивідуальній основі***** | IIa |
| Н | | | ЛТЕ або БЛА слід розглядати у окремих симптомних пацієнтів із ХТЕЗЛ без ЛГ | IIa |
| Н | | | Трепростиніл підшкірно можна розглядати у пацієнтів III–IV ФК ВООЗ із неоперабельною ХТЕЛГ або стійкою/рецидивуючою ЛГ після ЛТЕ | IIb |
| П | Застосування лікарських засобів, схвалених для ЛАГ, не за призначенням, може бути розглянуто у пацієнтів із симптомами, які були класифіковані як такі, що мають неоперабельну ХТЕЛГ, | IIb | Застосування лікарських засобів, схвалених для ЛАГ, не за призначенням (off label), може розглядатися у симптомних пацієнтів із неоперабельною ХТЕЛГ | IIb |

| | | | | |
|--|---|----|---|----|
| | групою ХТЕЛГ, до складу якої входить принаймні один досвідчений хірург, що виконує ЛТЕ | | | |
| Н | | | У пацієнтів з неоперабельною ХТЕЛГ можна розглянути призначення комбінації стимулятор рГК/іФДЕ-5, АЕР або парентерального введення аналогів простацикліну | Ів |
| Н | | | БЛА можна розглянути у технічно операбельних пацієнтів з високою часткою дистальних уражень і несприятливим співвідношенням ризик/користь для ЛТЕ | Ів |
| Центри ЛГ (рекомендаційна таблиця 25) | | | | |
| Н | | | Рекомендовано, щоб центри ЛГ вели реєстр пацієнтів | І |
| Н | | | Рекомендовано, щоб центри ЛГ співпрацювали з асоціаціями пацієнтів | І |
| Н | | | Слід розглянути можливість акредитації центрів ЛГ (наприклад, https://ec.europa.eu/health/ern/assessment_en) | Іа |
| П | Слід враховувати, що референтний центр має спостерігати щонайменше 50 пацієнтів з ЛАГ або ХТЕЛГ і також повинен на місяць реєструвати, принаймні, два нових пацієнти із документально підтвердженою ЛАГ або ХТЕЛГ | Іа | Центри ЛГ повинні спостерігати достатню кількість пацієнтів, аби підтримувати досвід (принаймні 50 пацієнтів з ЛАГ або ХТЕЛГ і щонайменше два нових пацієнти із задокументованою ЛАГ або ХТЕЛГ, направлених у центр, на місяць), а також розглянути можливість налагодження співпраці з центрами з великою вибіркою пацієнтів | Іа |

АВК – антагоністи вітаміну К, АЕР – антагоністи ендотелінових рецепторів, АТ – артеріальний тиск, БАП – балонна ангіопластика, БКК – блокатори кальцієвих каналів, БРАП – блокатори рецепторів ангіотензину II, ВАП – відкрита аортальна протока, ВВС – вроджена вада серця, ВІЛ – вірус імунодефіциту людини, ВОХЛ – венооклюзійна хвороба легень, ГЛК – гемангіоматоз легневих капілярів, ДЛГ – діастолічний легневий градієнт, ДМПП – дефект міжпередсердної перегородки, ДМШП – дефект міжшлуночкової перегородки, ЕхоКГ – ехокардіографія, ЄТК – Європейське товариство кардіологів, ЗЛ – захворювання легень, ЗСТ – захворювання сполучної тканини, іАПФ –

інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, ІЗЛ – інтерстиціальне захворювання легень, ІІІ – ідіопатична інтерстиціальна пневмонія, ІЛАГ – ідіопатична легенева гіпертензія, ІНЗКТГ2 – інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози-2, іФДЕ-5 – інгібітори фосфодіестерази 5, ІХС – ішемічна хвороба серця, КПС – катетеризація правих відділів серця, КРНТ – кардіореспіраторний навантажувальний тест, КТ – комп'ютерна томографія, ЛА – легенева артерія, ЛАГ – легенева артеріальна гіпертензія, ЛВС – ліві відділи серця, ЛГ – легенева гіпертензія, ЛГ-ЗЛВС – легенева гіпертензія, асоційована із захворюванням лівих відділів серця, ЛГ-ЗЛ – легенева гіпертензія, асоційована із захворюванням легень, ЛТЕ – легенева тромбодартеріоектомія, МНУП – мозковий натрійуретичний пептид, МРТ – магнітно-резонансна томографія, Н – нове, НКМНУП – N-кінцевий мозковий про-натрійуретичний пептид, Од. Вуда – одиниця Вуда, ОЛС – опір легневих судин, П – перегляд, ПШ – правий шлуночок, рГК – розчинна гуанілатциклаза, СВ – серцевий викид, СН – серцева недостатність, СНзбФВ – серцева недостатність зі збереженою фракцією викиду, СрТЛА – середній тиск в легеневій артерії, СС – системний склероз, ТЗЛА – тиск заклинювання в легневих артеріях, ТЛ – трансплантація легень, ФЗД – функція зовнішнього дихання, ФК ВООЗ – функціональний клас за класифікацією Всесвітньої організації охорони здоров'я, ХТЕЗЛ – хронічне тромбоемболічне захворювання легень, ХТЕЛГ – хронічна тромбоемболічна легенева гіпертензія, ШТР – швидкість трикуспідальної регургітації, DLCO – дифузійна здатність легень, оцінена за допомогою монооксиду вуглецю, О2 – інгаляція киснем, SARS-CoV-2 – тяжкий гострий респіраторний синдром, коронавірус-2, 6-ХТ – тест шестихвилинної ходьби.

* – Серцево-легеневі супутні захворювання переважно зустрічаються у літніх пацієнтів і включають фактори ризику СНзбФВ, такі як ожиріння, діабет, ішемічна хвороба серця, гіпертонія в анамнезі та/або низький DLCO.

** – Початкова потрійна комбінована терапія, включаючи в/в/п/ш. Аналоги простацикліну можна також розглянути у пацієнтів із проміжним ризиком, але з серйозними порушеннями гемодинаміки (наприклад, ТПП ≥ 20 мм рт.ст., ДІ $< 2,0$ л/хв/м², ІУО < 31 мл/м² та/або ОЛС ≥ 12 од. Вуда).

*** – Оцінку в ідеалі слід проводити, коли пацієнт є клінічно стабільним, оскільки загострення можуть значно підвищити ТЛА.

**** – Ця рекомендація не стосується пацієнтів із термінальною стадією захворювання легень, які не вважаються кандидатами на ТЛ.

***** – Довгострокова антикоагулянтна терапія рекомендована, якщо ризик рецидиву ТЕЛА є проміжним або високим або коли в анамнезі немає венозної тромбоемболії.

Коментар робочої групи: на момент розробки клінічної настанови лікарські засоби епопростенол, селексинаг, мацитентан та трепростиніл в Україні не зареєстровані.

Бокс 3. Нові рекомендації, розроблені за допомогою алгоритму GRADE Evidence to Decision framework

| Оцінка | | | | |
|--|-----------------------|-------------------------|-------------------|--------------------|
| Рекомендації | Якість доказової бази | Надійність рекомендацій | Клас рекомендації | Рівень доказовості |
| Пацієнтам з ІЛАГ/СЛАГ/ЛАГЛТ, які мають низький або проміжний ризик смерті, рекомендована початкова комбінована терапія іФДЕ-5 та АЕР | Низька | Умовно | I | B |
| Призначення іФДЕ-5 у пацієнтів із СНзбФВ та ізольованою посткапілярною ЛГ не рекомендоване | Низька | Умовно | III | C |

| | | | | |
|--|-------------|--------|-----|---|
| іФДЕ-5 можна розглядати у пацієнтів із тяжкою ЛГ, пов'язаною з ІЗЛ (індивідуальне прийняття рішень у центрах ЛГ) | Дуже низька | Умовно | ІІЬ | С |
| Застосування іФДЕ-5 у пацієнтів з ІЗЛ та нетяжкою ЛГ не рекомендоване | Дуже низька | Умовно | ІІІ | С |
| Пацієнтам із ХТЕЛГ, які є кандидатами на БЛА, до проведення втручання слід розглянути можливість призначення медикаментозної терапії | Дуже низька | Умовно | ІІа | В |

АЕР – антагоніст ендотелінових рецепторів, ІЗЛ – інтерстиціальне захворювання легень, ІІАГ – ідіопатична легенева артеріальна гіпертензія, іФДЕ-5 – інгібітори фосфодіестерази 5, ІІАГЛІТ – легенева артеріальна гіпертензія, пов'язана з прийомом лікарських засобів і токсинів, БЛА – балонна легенева ангіопластика, ЛГ – легенева гіпертензія, СІАГ – спадкова легенева артеріальна гіпертензія, СНЗбФВ – серцева недостатність зі збереженою фракцією викиду, ХТЕЛГ – хронічна тромбоемболічна легенева гіпертензія.

2.2. Методи

У цих методичних рекомендаціях було використано три основні методологічні підходи, які поділено залежно від типу питань, що розглядаються:

1) Чотири питання, які вважалися дуже важливими, були сформульовані у форматі ПЛКП та оцінювалися за допомогою повних систематичних оглядів і застосування підходу Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations (GRADE) [2] в рамках підходу Evidence to Decision (від доказовості до рішення – EtD) [3] (див. додаткові дані, розділ 2.1 та допоміжні матеріали для повного опису методології). Отримані рекомендації були оцінені як сильні або умовні на основі чотирьох потенційних рівнів доказовості (високий, помірний, низький або дуже низький; таблиці 1 і 2). Усі члени робочої групи схвалили рекомендації. Крім того, ці рекомендації також було представлено та проголосовано відповідно до звичайного підходу ЄТК.

2) По вісьмом запитанням, які вважалися ключовими (ключові описові питання), було проведено оцінку за допомогою систематичного пошуку літератури та застосування структури EtD [6]. Оцінку доказів проводили відповідно до звичайного підходу ЄТК.

3) Решта питань, що становлять інтерес, оцінювали за допомогою процесу, який зазвичай використовується для розробки рекомендацій ЄТК. Було проведено структурований пошук літератури та створено таблиці оцінювання, як показано в таблицях 3 і 4, щоб описати рівень впевненості наданої рекомендації та якість доказів, що підтверджують рекомендацію. Робоча група обговорювала кожен проєкт рекомендації під час веб-конференцій, присвячених конкретним розділам, після чого було внесено консенсусні зміни та проведено онлайн-голосування щодо кожної рекомендації. До настанов було включено лише ті

рекомендації, які підтримали принаймні 75% членів робочої групи. Рекомендаційні таблиці були позначені кольором для зручності тлумачення.

Таблиця 1. Сила рекомендацій відповідно до GRADE

| Сила рекомендації | Обґрунтування |
|-----------------------------|---|
| Сильна рекомендація «за» | Група впевнена, що бажані переважають небажані ефекти |
| Умовна рекомендація «за» | Група менш впевнена, що бажані переважають небажані ефекти |
| Умовна рекомендація «проти» | Група менш впевнена, що небажані ефекти переважають бажані ефекти |
| Сильна рекомендація «проти» | Група впевнена, що небажані ефекти переважають над бажаними ефектами |
| Не рекомендовано | Достовірність результатів може бути дуже низькою аби давати рекомендацію, або компроміс між бажаними та небажаними ефектами очевидно збалансований, або дані відсутні |

Адаптовано з Довідника ЄРТ для клінічних практичних рекомендацій [4].

Таблиця 2. Оцінки якості доказів та їх визначення [5]

| Якість | Визначення |
|--------------|---|
| Високий | Ми дуже впевнені, що реальний ефект близький до його оціночного |
| Помірний | Наша довіра до оціночного ефекту є помірною: реальний ефект, вірогідно що, близький до оціночного, але існує вірогідність, що він може суттєво відрізнятись |
| Низький | Наша довіра для оцінки ефекту є обмеженою: реальний ефект може суттєво відрізнятись від оціночного |
| Дуже низький | Ми дуже мало впевнені в оціночному ефекті: реальний ефект, ймовірно, суттєво відрізняється від його оціночного |

Таблиця 3. Класи рекомендацій

| | Визначення | Слово для використання |
|----------|---|----------------------------|
| Клас I | Доказова база та/або загальна згода експертів стосовно того, що дане лікування чи процедура є корисними, потрібними та ефективними | Рекомендовано або показано |
| Клас II | Суперечливі дані чи думки щодо користі й ефективності лікування/процедури або розбіжність у думках щодо користі/ефективності лікування чи процедури | |
| Клас IIa | Вага доказів/думок схиляє на користь/ефективність | Слід враховувати |
| Клас IIb | Користь/ефективність менш підтверджена доказовими даними/думкою | Можна розглянути |
| Клас III | Докази або загальна згода експертів із тим, що дане лікування або процедура не є корисною/ефективною, а в деяких випадках може бути шкідливою | Не рекомендується |

Таблиця 4. Рівні доказовості

| | |
|----------------------|--|
| Рівень доказовості А | Дані, отримані з багатьох рандомізованих клінічних досліджень або мета-аналізів |
| Рівень доказовості В | Дані, отримані з одного рандомізованого клінічного дослідження або великих нерандомізованих досліджень |
| Рівень доказовості С | Консенсусна думка експертів та/або невеликі дослідження, ретроспективні дослідження, реєстри |

3. ВИЗНАЧЕННЯ ТА КЛАСИФІКАЦІЯ

3.1. Визначення

Визначення ЛГ базується на гемодинамічній оцінці за допомогою катетеризації правих відділів серця (КПС). Хоча гемодинамічні параметри є центральними елементами для характеристики ЛГ, кінцевий діагноз та класифікація повинні відображати загальний клінічний контекст та результати всіх проведених досліджень.

ЛГ визначається за середнім тиском в легеневій артерії (СрТЛА) вищим за 20 мм рт.ст. в спокої (таблиця 5). Це підтверджено дослідженнями, в яких визначали верхню межу нормального тиску в легеневій артерії (ТЛА) у здорових осіб [7-9] та дослідженнями з визначення прогностичного значення підвищення ТЛА (ключовий наратив 1, додаткові дані, розділ 3.1) [10-12].

Це є суттєвим включати опір легеневих судин (ОЛС) та тиск заклинювання легеневої артерії (ТЗЛА) для визначення прекапілярної ЛГ в порядку відокремлення ситуацій з підвищенням ТЛА при судинних захворюваннях легень та при захворюваннях лівих відділів серця (ЗЛВС), підвищенні легеневого кровотоку або підвищенні інтраторакального тиску (таблиця 5). Базуючись на відомих даних, верхня межа нормального ОЛС з найнижчим прогностичним порогом є 2 одиниці Вуда (од. Вуда) [7,8,13,14]. ОЛС залежить від площі поверхні тіла та віку, у людей похилого віку відмічаються більш високі показники. Доступні дані щодо порогового значення ТЗЛА для відокремлення прекапілярної від посткапілярної ЛГ є суперечливими. Хоча вважається, що верхньою межею ТЗЛА має бути 12 мм рт.ст. [15], попередні рекомендації Європейського товариства кардіологів/Європейського респіраторного товариства (ЄТК/ЄРТ) з діагностики та лікування ЛГ, так само як і останній консенсус рекомендацій Асоціації із серцевої недостатності (СН) ЄТК [16], визначають більш високий поріг для інвазивної діагностики СН зі збереженою фракцією викиду (СНзбФВ) (ТЗЛА ≥ 15 мм рт.ст.). В додаток, майже всі терапевтичні дослідження з ЛАГ використовували пограничне значення ТЗЛА ≤ 15 мм рт.ст. Таким чином, рекомендованим є збереження величини ТЗЛА ≤ 15 мм рт.ст. для граничного значення при визначенні прекапілярної ЛГ. При цьому, існує усвідомлення, що пограничне значення для ТЗЛА може бути умовним і що певний фенотип, фактори ризику, ехокардіографічні дані, включаючи розмір лівого передсердя (ЛП), можуть враховуватися при диференціюванні пре- та посткапілярної ЛГ.

Таблиця 5. Гемодинамічні визначення легеневої гіпертензії

| Визначення ЛГ | Характеристики |
|---|--|
| ЛГ | СрТЛА >20 мм рт.ст. |
| Прекапілярна ЛГ | СрТЛА >20 мм рт.ст. ТЗЛА ≤15 мм рт.ст. ОЛС >2 од. Вуда |
| Посткапілярна ЛГ | СрТЛА >20 мм рт.ст. ТЗЛА >15 мм рт.ст. |
| Ізольована посткапілярна ЛГ Комбінована посткапілярна та прекапілярна ЛГ | ОЛС ≤2 од. Вуда ОЛС >2 од. Вуда |
| ЛГ при фізичному навантаженні | Нахил (slope) прямої СрТЛА/ХОК між станом спокою та при фізичному навантаженні >3 мм рт.ст./л/хв |

ЛГ – легенева гіпертензія, од. Вуда – одиниця Вуда, ОЛС – опір легених судин, СрТЛА – середній тиск в легеневій артерії, ТЗЛА – тиск заклинювання легеневої артерії, ХОК – хвилиний об’єм крові.

Пацієнти з ЛАГ гемодинамічно характеризуються прекапілярною ЛГ за відсутності інших причин прекапілярної ЛГ, таких як хронічна тромбоемболічна ЛГ (ХТЕЛГ) та ЛГ, асоційована із захворюванням легень (ЛГ-ЗЛ). Всі групи ЛГ можуть включати пре- та посткапілярні компоненти, що сприяють підвищенню ТЛА. Особливо, у людей похилого віку можуть бути присутніми декілька станів для розвитку ЛГ. Первинна класифікація має базуватися на домінуючих причинах підвищення легеневого тиску.

Посткапілярна ЛГ гемодинамічно визначається як підвищення СрТЛА вище 20 мм рт.ст. при ТЗЛА більше 15 мм рт.ст. ОЛС використовується для відокремлення пацієнтів з посткапілярною ЛГ, які мають прекапілярний компонент (ОЛС > 2 од. Вуда – комбінована пост- та прекапілярна ЛГ, від пацієнтів із ОЛС ≤2 од. Вуда – ізольована посткапілярна ЛГ. Пацієнти з підвищеним СрТЛА більше 20 мм рт.ст., але з низьким ОЛС (≤2 од. Вуда) та низьким ТЗЛА (≤15 мм рт.ст.) часто характеризуються збільшеним легеним кровотоком та, хоча вони і мають ЛГ, вони не підпадають під критерії пре- або посткапілярної ЛГ. Цей гемодинамічний стан можна описати як «некласифікована» ЛГ. Пацієнти з «некласифікованою» ЛГ можуть мати вроджені вади серця (ВВС), захворювання печінки, захворювання легень, захворювання дихальних шляхів, гіпертиреозидизм. Клінічне спостереження за цими пацієнтами є рекомендованим. У випадку підвищення легеневого кровотоку необхідно визначити його етіологію.

У зв’язку із тим, що групи ЛГ, згідно клінічної класифікації, представляють собою різні клінічні стани, можуть бути використані додаткові клінічно-залежні гемодинамічні пороги (наприклад, для ОЛС) для індивідуальних груп пацієнтів, не дивлячись на загальні пороги для гемодинамічного визначення ЛГ (це обговорюється нижче у відповідних розділах).

ЛГ при фізичному навантаженні визначається як збільшення нахилу (slope) співвідношення СрТЛА/хвилиний об’єм крові (ХОК) >3 мм рт.ст./л/хв між

станом спокою та при фізичному навантаженні [17]. Величина нахилу СрТЛА/ХОК дуже залежить від віку. Її нормальні значення коливаються від 1,6 до 3,3 мм рт.ст./л/хв у в положенні лежачи [17]. Величина нахилу СрТЛА/ХОК >3 мм рт.ст. не є фізіологічною для пацієнтів віком <60 років та може рідко зустрічатися у здорових осіб віком ≥ 60 років [17]. Патологічне підвищення ТЛА під час навантаження асоціюється із гіршим прогнозом у пацієнтів з задишкою при фізичному навантаженні [18] та при тяжких серцево-судинних станах [19-22]. Хоча збільшений нахил співвідношення СрТЛА/ХОК визначає не нормальну гемодинамічну відповідь на фізичне навантаження, цей показник не дозволяє диференціювати пре- та посткапілярну ЛГ. Величина нахилу співвідношення ТЗЛА/ХОК > 2 мм рт.ст./л/хв може краще допомогти відрізнити пре- від посткапілярної ЛГ при фізичному навантаженні [23,24].

3.2. Класифікація

Структурна класифікація ЛГ базується на рекомендаціях ЄТК/ЄРТ 2015 з діагностики та лікування ЛГ [25,26] та матеріалах 6-го всесвітнього симпозиуму з ЛГ [1] (таблиця 6). Загальноприйнята клінічна класифікація ЛГ залишається категоризованою на клінічні стани, які асоціюються із ЛГ, та базується на подібних патофізіологічних механізмах, клінічних проявах, гемодинамічних характеристиках та терапевтичному веденні (рисунок 1). Основні зміни стосуються наступних:

1) Підгрупи «ті, що не відповідали на вазореактивний тест» та «з гострою відповіддю на вазореактивний тест» були додані до пацієнтів з ІЛАГ [25,26]. Додатково до пацієнтів з ІЛАГ, деякі пацієнти із спадковою ЛАГ або індукованою лікарськими засобами та токсинами можуть мати позитивну відповідь на вазореактивний тест.

2) Групи «ЛАГ з ознаками венозно/капілярного залучення (венооклюзійна хвороба легень (ВОХЛ)/легеневий капілярний гемангіоматоз (ЛКГ))» та «персистуюча ЛГ новонароджених» були включені у групу 1 (ЛАГ) у порівнянні із рекомендаціями ЄТК/ЄРТ 2015 з діагностики та лікування ЛГ [25,26] та відповідно до матеріалів попереднього 6-го всесвітнього симпозиуму з ЛГ [1].

3) Замість загального терміну «порушення дихання під час сну» застосовано термін «гіповентиляційний синдром» для пацієнтів групи 3, що описує стани з підвищеним ризиком ЛГ. Самостійне нічне обструктивне апное сну загалом не є причиною ЛГ, але ЛГ є частою у пацієнтів з гіповентиляційним синдромом через денну гіперкапнію.

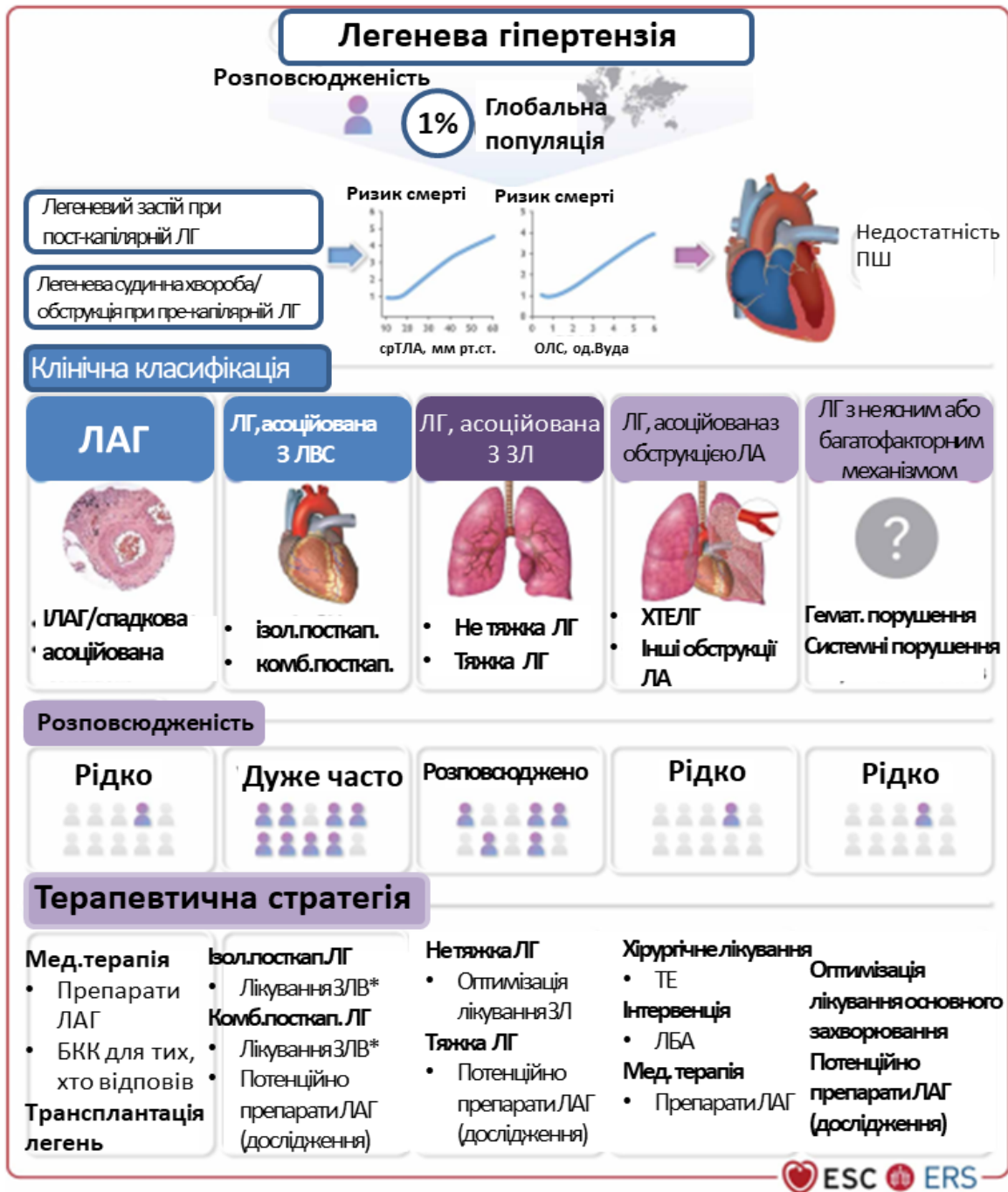


Рисунок 1. Центральна ілюстрація

БКК – блокатори кальцієвих каналів, ЗЛ – захворювання легень, ЗЛВС – захворювання лівих відділів серця, Ізол. посткап. – ізольована посткапілярна, ІЛАГ – ідіопатична легенева артеріальна гіпертензія, Комб. посткап. – комбінована посткапілярна, ЛА – легеневі артерії, ЛАГ – легенева артеріальна гіпертензія, ЛБА – легенева балонна ангіопластика, ЛГ – легенева гіпертензія, ТЕ – тромбendarтеріоектомія, ХТЕЛГ – хронічна посттромбоемболічна легенева гіпертензія.

* – Лікування серцевої недостатності згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів [27]. Лікування клапанних вад лівих відділів серця відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів/Європейської асоціації кардіоторакальних хірургів 2021 [28].

Таблиця 6. Клінічна класифікація легеневої гіпертензії

| |
|--|
| <p>Група 1. Легенева артеріальна гіпертензія (ЛАГ)</p> <p>1.1. Ідіопатична ЛАГ:</p> <p>1.1.1. Без позитивної відповіді на вазореактивний тест</p> <p>1.1.2. З позитивною відповіддю на гострий вазореактивний тест</p> <p>1.2. Спадкова ЛАГ*</p> <p>1.3. ЛАГ, індукована лікарськими засобами або токсинами*</p> <p>1.4. ЛАГ, асоційована із:</p> <p>1.4.1. захворюваннями сполучної тканини</p> <p>1.4.2. ВІЛ-інфекцією</p> <p>1.4.3. портальною гіпертензією</p> <p>1.4.4. вродженими вадами серця</p> <p>1.4.5. шистосоматозом</p> <p>1.5. ЛАГ з ознаками ураження вен/капілярів (венооклюзійна хвороба легень, легеневий капілярний гемангіоматоз)</p> <p>1.6. Персистуюча ЛАГ у немовлят</p> |
| <p>Група 2. ЛГ, асоційована з ураженням лівих відділів серця</p> <p>2.1. ЛГ, пов'язана із СН:</p> <p>2.1.1. зі збереженою ФВ</p> <p>2.1.2. зі зниженою або м'яко зниженою ФВ**</p> <p>2.2. ЛГ, пов'язана з ураженням клапанів серця</p> <p>2.3. Вроджені/набуті кардіоваскулярні стани, що призвели до посткапілярної ЛГ</p> |
| <p>Група 3. ЛГ, асоційована із захворюваннями легень та/або гіпоксією</p> <p>3.1. Обструктивні захворювання легень або емфізема</p> <p>3.2. Рестриктивні захворювання легень</p> <p>3.3. Легеневі захворювання зі змішаним рестриктивним/обструктивним ураженням</p> <p>3.4. Синдром гіповентиляції</p> <p>3.5. Гіпоксія без ураження легень (наприклад, високогір'я)</p> <p>3.6. Порушення розвитку легень</p> |
| <p>Група 4. ЛГ, пов'язана з обструкцією легеневої артерії</p> <p>4.1. Хронічна тромбоемболічна ЛГ</p> <p>4.2. Інші обструкції легневих артерій***</p> |
| <p>Група 5. ЛГ з нез'ясованим та/або багатофакторним механізмом виникнення</p> <p>5.1. Гематологічні порушення****</p> <p>5.2. Системні порушення*****</p> <p>5.3. Метаболічні порушення*****</p> <p>5.4. Хронічна ниркова недостатність з гемодіалізом та без нього</p> <p>5.5. Хронічна тромботична легенева мікроангіопатія при пухлинах</p> <p>5.6. Фіброзуєчий медіастиніт</p> |

ВІЛ – вірус імунодефіциту людини, ЛАГ – легенева артеріальна гіпертензія, ЛГ – легенева гіпертензія, СН – серцева недостатність, ФВ – фракція викиду.

* – Серед пацієнтів із спадковою ЛАГ та ЛАГ, асоційованою із токсинами та лікарськими засобами можуть бути пацієнти з позитивним гострим вазореактивним тестом.

** – Фракції викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ) для визначення серцевої недостатності із зниженою ФВ має бути $\leq 40\%$, для м'яко зниженої – 41-49%.

*** – Інші причини обструкції легеневої артерії включають: саркоми (високого або помірного ступеня або ангіосаркома), інші злоякісні пухлини (карцинома нирки, карцинома матки, герміногенні пухлини яєчок), незлоякісні пухлини (лейоміома матки), артеріїти без захворювання сполучної тканини, вроджені стенози легневих артерій та гідатидоз (ехінококоз).

**** – Включає спадкову та набуту хронічну гемолітичну анемію та хронічні мієлопроліферативні захворювання.

***** – Включає саркоїдоз, легневий гістіоцитоз Лангерганса, нейрофіброматоз 1-го типу.

***** – Включає хворобу порушення накопичення глікогену та хворобу Гоше.

4. ЕПІДЕМІОЛОГІЯ ТА ФАКТОРИ РИЗИКУ

Легенева гіпертензія є глобальною проблемою системи охорони здоров'я. Уражаються всі вікові групи. За теперішньою оцінкою розповсюдженість ЛГ складає біля 1% популяції. Через більш часті серцеві та легеневі проблеми, які є причиною ЛГ, розповсюдженість серед людей віком 65+ є більшою [29]. Захворювання легень, особливо хронічні обструктивні захворювання (ХОЗЛ), є другою причиною ЛГ [29]. У Великобританії розповсюдженість ЛГ подвоїлась за останні 10 років і на теперішній момент становить 125 випадків на 1 млн. населення [30]. Незалежно від причини виникнення ЛГ асоціюється із погіршенням симптомів та підвищеною смертністю [29]. У країнах, що розвиваються, ВВС, деякі інфекції (шистосомоз, вірус імунодефіциту (ВІЛ)) та проживання на високогір'ї є важливими причинами, які потребують вивчення [29].

4.1. Група 1, легенева артеріальна гіпертензія

Останні дані реєстрів економічно розвинутих країн вказують, що захворюваність та розповсюдженість ЛАГ становить 6 та 48-55 випадків на 1 млн. населення дорослих відповідно [31]. Ще недавно існувала думка, що серед пацієнтів з даним захворюванням домінують молоді жінки [32,33]. На теперішній момент це є правдою для спадкової ЛАГ, яка вражає жінок в два рази частіше, ніж чоловіків. Однак, останні дані з США та Європи показують, що зараз ЛАГ частіше діагностується у людей похилого віку (люди віком ≥ 65 років, які частіше мають супутню кардіоваскулярну патологію та майже не має гендерної різниці) [32]. У більшості реєстрів ЛАГ є основним підтипом (50-60% від усіх причин), далі слідує ЛАГ, асоційована із ЗСТ (ЛАГ-ЗСТ), ВВС (ЛАГ-ВВС) та портальною гіпертензією (порто-пульмональна гіпертензія (Порт-ЛАГ) [32].

Ряд лікарських засобів та токсинів асоціюються із ЛАГ [1,34-45]. Асоціація між дією лікарського засобу або токсину та ЛАГ класифікується як певна та можлива як запропоновано на 6-му всесвітньому симпозиумі із ЛГ (таблиця 7) [1]. Визначення певної асоціації із лікарськими засобами базується на спорадичних описах, епідеміологічних дослідженнях за принципом випадок-контроль або на даних великих мультицентрових досліджень. Можливі асоціації виявляються за сповіщенням про множинні клінічні випадки на фоні

використання лікарського засобу/токсину або про випадки з використанням лікарських засобів, які мали подібний механізм дії.

Таблиця 7. Лікарські засоби та токсини, асоційовані із легеневою артеріальною гіпертензією

| Певна асоціація | Можлива асоціація |
|------------------------|---|
| Амінорекс | Алкілінові агенти (циклофосфамід, мітоміцин С)* |
| Бенфлюорекс | Амфетамін |
| Дазатиніб | Бозутиніб |
| Дексфенфлюрамін | Кокаїн |
| Фенфлюрамін | Діазоксид |
| Метамфетамін | Лікарські засоби для лікування вірусного гепатиту С прямої дії (софосбувір) |
| Токсична рапсова олія | Індірубін (китайський рослинний препарат Qing-Dai) |
| | Інтерферон Альфа та Бета |
| | Лефлюномід |
| | Л-триптофан |
| | Фенілпропаноламін |
| | Понатиніб |
| | Селективний інгібітор протеасом (карфілзоміб) |
| | Розчинники (трихлороетилен)* |
| | Настоянка звіробою |

* – Асоціюється із венооклюзійною хворобою легень.

4.2. Група 2, легенева гіпертензія, асоційована із захворюванням лівих відділів серця

У 2013 році, дослідження Global Burden of Disease сповістило про 61,7 млн. випадків СН у світі, що говорить про майже подвоєння кількості з 1990 року [46]. В Європі та США >80% пацієнтів з СН є віком ≥ 65 років. Посткапілярна ЛГ, як ізольована, так і комбінована, є частим ускладненням СНзбФВ, яка становить, щонайменше, 50% від всіх СН [47,48]. Розповсюдженість ЛГ зростає при більшій тяжкості клапанних уражень лівих відділів, і ЛГ може бути діагностована у 60-70% пацієнтів з тяжким та симптомним ураженням мітрального клапана [49] та аж до 50% у пацієнтів із симптомним аортальним стенозом [50].

4.3. Група 3, легенева гіпертензія, асоційована із захворюванням легень та/або гіпоксією

М'яка ЛГ є частою при прогресуючих паренхімних та інтерстиціальних захворюваннях легень. Дослідження показують, що 1-5% пацієнтів з прогресуючим ХОЗЛ з хронічною респіраторною недостатністю або кандидатів на проведення хірургічного зменшення об'єму легень або кандидатів на трансплантацію легень мають СрТЛА 35-40 мм рт.ст. [51,52]. При ідіопатичному легеневому фіброзі СрТЛА ≥ 25 мм рт.ст. спостерігається у 8-15% пацієнтів на початку захворювання із збільшенням розповсюдженості серед осіб з прогресуючою стадією (30-50%) та кінцевою стадією (>60%) [52]. Гіпоксія є проблемою системи охорони здоров'я для приблизно 120 млн. людей, які проживають на високогір'ї (>2500 м від рівня моря). Мешканці високогір'я знаходяться під ризиком виникнення ЛГ та хронічної хвороби високогір'я.

Однак, залишається неясним якою мірою ЛГ та правошлуночкова СН є проблемою громадського здоров'я у високогірних спільнотах. Це повинно стати предметом для зміни методології оцінки та ініціації великих популяційних досліджень [53].

4.4. Група 4, легенева гіпертензія, асоційована із хронічною обструкцією легеневої артерії

Кількість пацієнтів з діагностованою ХТЕЛГ збільшується, можливо, через більш глибоке розуміння хвороби та більш активний скринінг тих пацієнтів, у яких зберігається задишка після гострої тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА) або присутні фактори ризику виникнення ХТЕЛГ. Дані реєстрів вказують, що захворюваність та розповсюдженість ХТЕЛГ становлять 2-6 та 26-38 випадків на 1 млн. дорослого населення відповідно [31,54,55]. Пацієнти з хронічною тромбоемболічною хворобою легень без ЛГ ще залишаються в меншому відсотку серед тих, хто направляється в спеціалізовані центри ХТЕЛГ [56].

4.5. Група 5, легенева гіпертензія з неясними та/або багатofакторними механізмами виникнення

Група 5 складається із цілого комплексу груп порушень, які асоціюються з ЛГ [57]. Причина часто є мультифакторіальною і вона може бути як вторинною по відношенню до підвищеного пре- та посткапілярного тиску, так і безпосередньо впливати на мускулатуру легневих судин. Захворюваність та розповсюдженість цієї групи ЛГ невідомі. Хоча, високоякісні реєстри дають можливість оцінити розповсюдженість цієї ЛГ серед дорослих пацієнтів із саркоїдозом [58,59]. Дослідження демонструють, що ЛГ є нерідкою та її наявність часто асоціюється із підвищенням захворюваності та смертності [58,59].

5. ДІАГНОСТИКА ЛЕГЕНЕВОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

5.1. Діагностика

Діагностика ЛГ в основному фокусується на двох положеннях. Перша ціль, якомога раніше запідозрити ЛГ та швидко направити в центр ЛГ при наявності високої вірогідності ЛАГ, ХТЕЛГ або інших форм тяжкої ЛГ. Друга мета – ідентифікувати хворобу, особливо ЗЛВС (група 2) та легень (група 3), визначитися з коморбідністю, точно класифікувати, визначити ризик та призначити лікування.

5.1.1. Клінічні прояви

Симптоми ЛГ в основному пов'язані із дисфункцією правого шлуночка (ПШ) та типово асоціюються із фізичним навантаженням на ранніх стадіях захворювання [25,26]. Кардинальним симптом є задишка, яка прогресує при мінімальному навантаженні. Інші загальні симптоми пов'язані із стадією та тяжкістю захворювання. Вони перераховані на рисунку 2 [60-62]. Потенційно клінічні прояви та фізикальні дані сумовані на рисунку 3 [60,61]. Важливо, що фізикальне обстеження може також бути ключовим для ідентифікації причини ЛГ (див. рисунок 3).

Симптоми

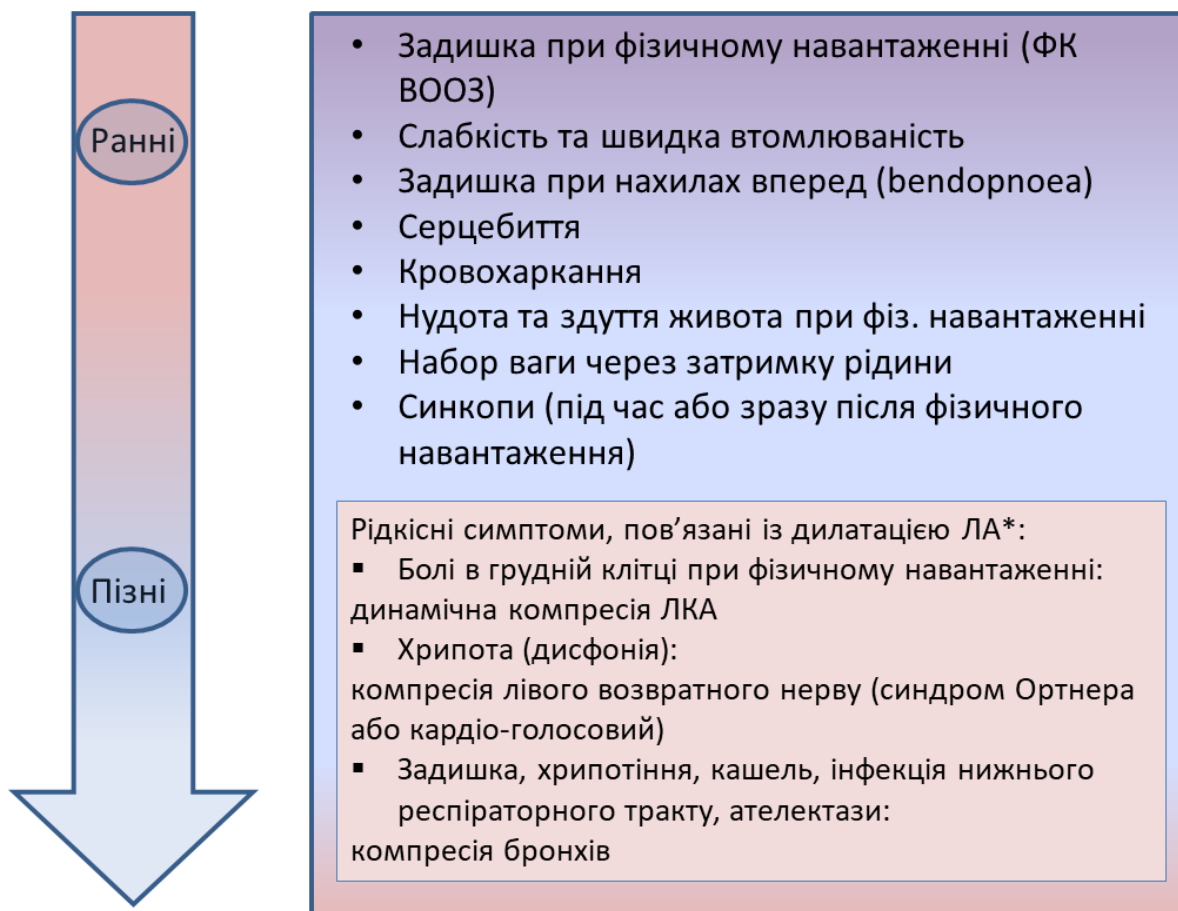


Рисунок 2. Симптоми у пацієнтів з легеневою гіпертензією

ФК ВООЗ – функціональний клас за класифікацією ВООЗ.

* – Симптоми грудної компресії зустрічаються у меншості пацієнтів з легеневою артеріальною гіпертензією із значною дилатацією легеневої артерії, можуть зустрічатися на будь-якій стадії захворювання, навіть у пацієнтів із м'якими функціональними порушеннями.

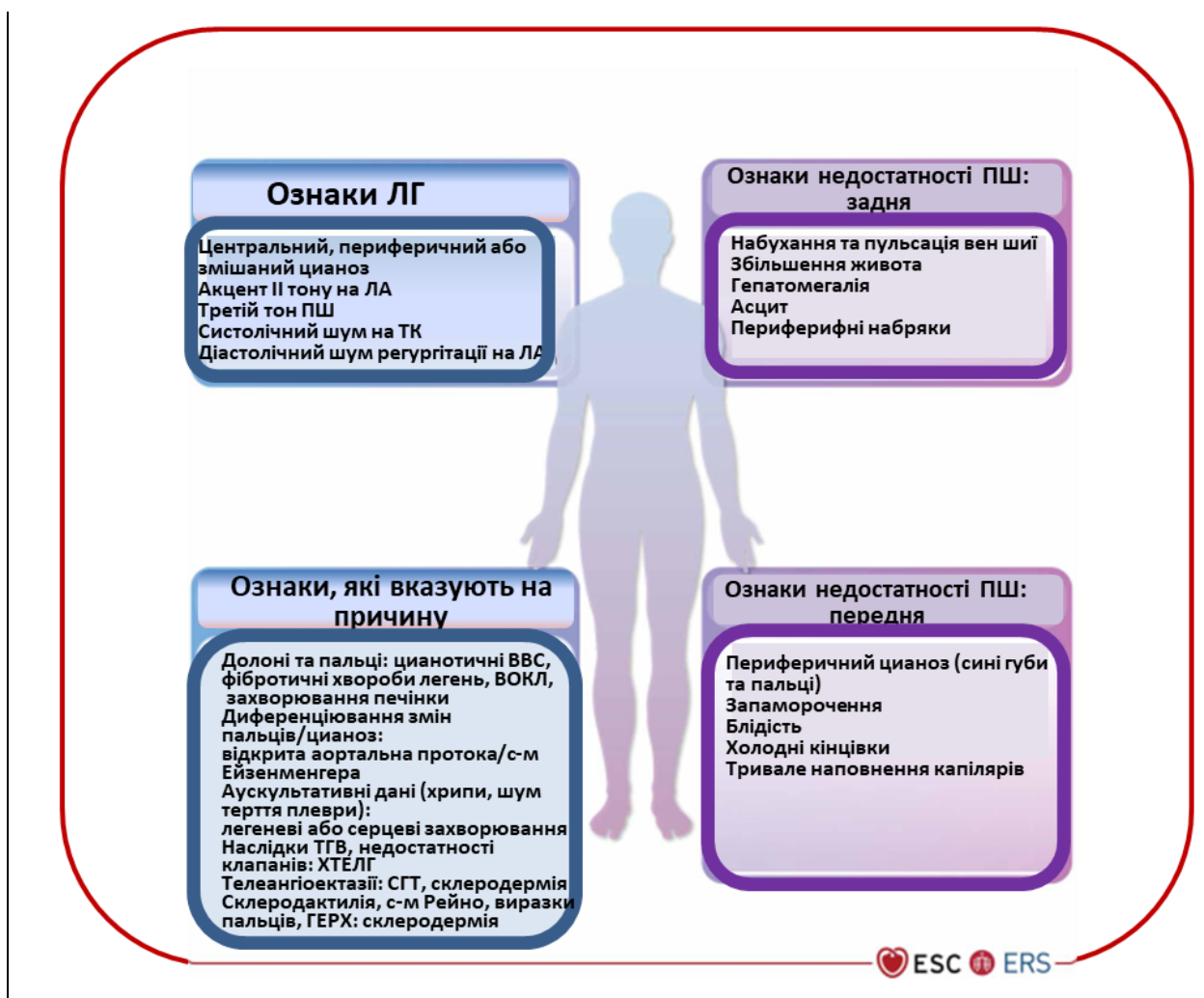


Рисунок 3. Клінічні ознаки у пацієнтів з легеневою гіпертензією

ВВС – вроджені вади серця, ВОХЛ – венооклюзійна хвороба легень, ГЕРХ – гастро-езофагеальна рефлюксна хвороба, ЛА – легенева артерія, ПШ – правий шлуночок, СГТ – спадкова геморагічна телеангіоектазія, ТГВ – тромбоз глибоких вен, ТК – тристулковий клапан, ХТЕЛГ – хронічна тромбоемболічна легенева гіпертензія.

5.1.2. Електрокардіографія

Електрокардіографічні порушення (ЕКГ) (таблиця 8) дозволяють запідозрити ЛГ, несуть прогностичну інформацію та виявляють аритмії і ознаки ЗЛВС. У дорослих з клінічними ознаками ЛГ (наприклад, нез'ясована задишка при навантаженні), відхилення електричної осі серця вправо має високе прогностичне значення при ЛГ [63]. Нормальна ЕКГ не виключає ЛГ, але нормальна ЕКГ в комбінації із нормальними біомаркерами (мозковий натрійуретичний пептид (МНУП)/N-кінцевий 78-амінокислотний про-натрійуретичний пептид) асоціюється із низькою вірогідністю ЛГ у пацієнтів, яких направляють при підозрі ЛГ або з високим ризиком ЛГ [64-65].

Таблиця 8. Електрокардіографічні порушення у пацієнтів з легеневою гіпертензією

Типові ЕКГ зміни при ЛГ [66]

- P pulmonale (зубець P>0,25 мВ у відведенні II)

- Відхилення ел. осі вправо або сагітально (QRS вісь $>90^\circ$ або не визначається)
- Гіпертрофія ПШ ($R/S >1$, з $R >0,5$ мВ у V1; R у V1 + S у V5 >1 мВ)
- Блокада правої ніжки пучка Гіса – повна або неповна (qR або rSR у відведенні V1)
- Перевантаження ПШ (ST депресія/інверсія зубця T в правих відведеннях V1-4 та нижніх II, III, aVF)*
- Подовжений QTc інтервал (неспецифічний)**

ЕКГ – електрокардіограма, ЛГ – легенева гіпертензія, ПШ – правий шлуночок, QTc, – коригований QT інтервал.

* – Наявне при прогресуючій ЛГ.

** – Пацієнти з легеневою артеріальною гіпертензією можуть мати подовжений QTc інтервал, що відображає дисфункцію ПШ та відстрочену реполяризацію міокарда, і це є незалежним предиктором смерті [67].

5.1.3. Рентгенографія органів грудної клітки

Рентгенографія органів грудної клітки показує порушення у більшості пацієнтів з ЛГ, хоча, нормальна рентгенограма не виключає діагноз ЛГ [68]. Рентгенографічні дані ЛГ включають характерну конфігурацію тіні серця через збільшення правих відділів серця (правого передсердя (ПП)/ПШ) та легеневої артерії, інколи із «обрізанням» периферичних судин. В додаток, можна знайти ознаки захворювань, які можуть бути причиною ЛГ, а саме ЗЛВС та захворювання легень (таблиця 9) [25,26,60,69,70].

Таблиця 9. Рентгенографічні ознаки легеневої гіпертензії та супутньої патології

| Ознаки ЛГ та супутні порушення | Ознаки ураження ЛВС/застійні явища в легенях | Ознаки захворювання легень |
|--|---|---|
| Збільшення правих відділів серця | Центральне затемнення повітряного простору | Сплющення діафрагми (ХОЗЛ/емфізема) |
| Розширення ЛА (включаючи аневризму ЛА) | Потовщення міждольових перегородок, В лінії Керлі | Гіперпрозорість (ХОЗЛ/емфізема) |
| Збіднення периферичних судин | Гідроторакс | Втрата легеневого об'єму (фібротичні хвороби) |
| Тінь серця у вигляді «пляшки води»* | Збільшення ЛП (включаючи, розширення каріни) | Сітчатий малюнок (фіброзні хвороби легень) |
| | Розширення ЛШ | |

ЛА – легенева артерія, ЛГ – легенева гіпертензія, ЛП – ліве передсердя, ЛШ – лівий шлуночок, ХОЗЛ – хронічні обструктивні захворювання.

* – Може бути присутнім у пацієнтів з ЛГ та прогресуючою ЛГ з помірним гідроперикардом.

5.1.4. Тести з оцінки легеневої функції та газів крові

Тести з оцінки функції легень (ОФЛ) та аналіз газів артеріальної або артеріалізованої капілярної крові є необхідними для диференціації між групами ЛГ, визначають наявність супутньої патології та необхідність кисневої терапії, визначають тяжкість захворювання. При підозрі на ЛГ спочатку проводять форсовану спірометрію, бодіплатизмографію, оцінку дифузійної здатності легень, оціненої за допомогою монооксиду вуглецю (DLCO) та визначення газів крові. У пацієнтів з ЛАГ функція дихання зазвичай нормальна або можуть

спостерігатися легкі рестриктивні, обструктивні та комбіновані порушення [71,72]. Більш тяжкі порушення інколи знаходять у пацієнтів з ЛАГ-ВВС [73] та у пацієнтів групи 3 ЛГ. DLCO може бути нормальною у пацієнтів з ЛАГ, хоча частіше вона легко знижена [71]. Значне зниження DLCO (<45% від очікуваного значення) за наявності нормальних показників інших тестів з ОФЛ можна знайти при системному склерозі, ВОХЛ, у пацієнтів групи 3 ЛГ (емфізема, інтерстиціальне захворювання легень (ІЗЛ), комбінація емфіземи з легенеvim фіброзом) і при деяких фенотипах ЛАГ [74]. Низька DLCO асоціюється з поганим прогнозом при деяких формах ЛГ [75-78].

Пацієнт з ЛАГ зазвичай мають нормальний або незначно знижений парціальний тиск в артеріальній крові (PaO_2). Значне зниження PaO_2 дозволяє запідозрити у пацієнтів відкрите овальне вікно, захворювання печінки, інші порушення з право-лівим шунтуванням (наприклад, дефекти перегородок) або стани з низькою DLCO. Парціальний тиск діоксиду вуглецю ($PaCO_2$) типово є більш низьким, ніж нормальний показник через альвеолярну гіпервентиляцію [79]. Низький $PaCO_2$ на момент встановлення діагнозу та при спостереженні є характерним для ЛАГ та асоціюється із несприятливим прогнозом [80]. Підвищений $PaCO_2$ є дуже незвичним для ЛАГ і відображає альвеолярну гіповентиляцію, яка сама по собі може бути причиною ЛГ. Нічна оксиметрія та полісомнографія повинні використовуватися якщо є підозра на порушення дихання під час сну або гіповентиляцію [81].

5.1.5. Ехокардіографія

Незалежно від етіології ЛГ призводить до підвищення тиску в ПШ з його перевантаженням та виникненням його дисфункції, яку можна виявити за допомогою ЕхоКГ [82-84]. Коли ЕхоКГ виконується правильно, можна отримати комплексну інформацію про морфологію правого та лівого відділів серця, функцію ПШ та ЛШ, клапанні аномалії та дати оцінку гемодинамічним параметрам. ЕхоКГ є цінним методом для визначення причини ЛГ, особливо у випадках з ЛГ-ЗЛВС та ЛГ-ВВС. Проте, тільки ЕхоКГ недостатньо для підтвердження діагнозу ЛГ, який потребує КПС. Враховуючи гетерогенну природу ЛГ та особливу геометрію ПШ, не існує жодного ЕхоКГ параметру, який би надійно визначав статус ЛГ та її етіологію. Тим не менш, комплексна ЕхоКГ оцінка при підозрі на ЛГ дозволяє провести розрахунок систолічного артеріального тиску в легеневій артерії (СТЛА) та визначити додаткові ознаки ЛГ, що може говорити лише про ехокардіографічний рівень вірогідності ЛГ. Показники ЕхоКГ, що характеризують ЛГ, включають розрахований СТЛА, ознаки перевантаження ПШ та/або його дисфункцію, представлені на рисунку 4.

Оцінка СТЛА базується на визначенні пікової швидкості регургітації (ПШР) на тристулковому клапані (ТК) та ТК градієнту тиску – після виключення стенозу легеневої артерії – приймаючи до уваги неінвазивну оцінку тиску в ПП. Враховуючи неточність визначення тиску в ПП та посилення похибки через вимірювання параметрів, які використовуються для оцінки цього тиску [85-87] ці рекомендації радять використовувати пікову швидкість регургітації на ТК (і не оцінювати СТЛА) як ключовий показник, що сигналізує про вірогідність ЛГ.

ПШР ТК $>2,8$ м/с може говорити про наявність ЛГ, хоча наявність або відсутність ЛГ не може базуватися лише на визначенні тільки ПШР ТК [88]. Зниження порогу ПШР ТК на теперішній момент після перегляду гемодинамічних порогів для діагностики ЛГ не є доцільним за відсутності даних досліджень (ключовий наратив 2, додаткові дані, розділ 5.1) [89-92]. ПШР ТК може бути недооціненою (наприклад, у пацієнтів з тяжкою регургітацією на ТК) [28] або переоціненою (наприклад, у пацієнтів з високим хвилинним об'ємом (ХОК) при захворюваннях печінки або при серповидно-клітинній анемії [93,94], при помилковій інтерпретації артефакту при закритті ТК, при некоректній оцінці ПШР ТК у випадку із граничними артефактами максимальної швидкості).

Додаткові показники відносно морфології та функції ПШ, що використовуються для визначення вірогідності ЛГ (таблиця 10) [82-84,95], можуть визначати низьку, середню та високу вірогідність. В клінічному контексті вірогідність використовується для визначення необхідності подальших обстежень, включаючи КПС у окремих пацієнтів (рисунок 5).

ЕхоКГ вимірювання включає оцінку функції ПШ за допомогою параметра систолічної екскурсії кільця ТК (в англomовній літературі скорочено TAPSE - the tricuspid annular plane systolic excursion); оцінку зміни фракційної площі ПШ; стрейн вільної стінки ПШ; швидкість ТК кільця (хвиля S'), яку отримують при проведенні тканинного Доплеру; потенційна ФВ ПШ, яку отримують при проведенні 3D-ЕхоКГ. Співвідношення TAPSE/СТЛА, що відображає неінвазивне вимірювання зв'язку ПШ та ЛА [96], може допомогти в діагностиці ЛГ [90,97,98]. Показник величина кровотоку у виносному тракті ПШ (середньосистолічна «виїмка») може визначати прекапілярну ЛГ [99,100]. Для розділення між групою 2 ЛГ та іншими формами ЛГ визначення вірогідності діастолічної дисфункції ЛШ за розміром ЛП, наявністю ознак гіпертрофії ЛШ та Доплер-ЕхоКГ (наприклад, співвідношення E/A, E/E') повинна завжди проводитися, навіть, при низькій надійності останнього показника [16]. Для визначення ВВС, 2D-Доплер та контрастна оцінка є корисними, однак трансезофагеальна контрастна ЕхоКГ або інші візуалізуючі методи (наприклад, комп'ютерна томографічна (КТ) ангіографія, магнітно-резонансна томографія (МРТ) серця) є необхідними в деяких випадках для визначення або виключення дефекту венозного синусу, відкритої артеріальної протоки та аномального дренажу легеневиx вен [101]. Клінічне значення показників Доплер-ЕхоКГ при фізичному навантаженні для діагностики ЛГ залишається невідомим через брак валідованих критеріїв та даних при проспективному спостереженні. У більшості випадків підвищений СТЛА під час фізичного навантаження визначається діастолічною дисфункцією ЛШ [16].

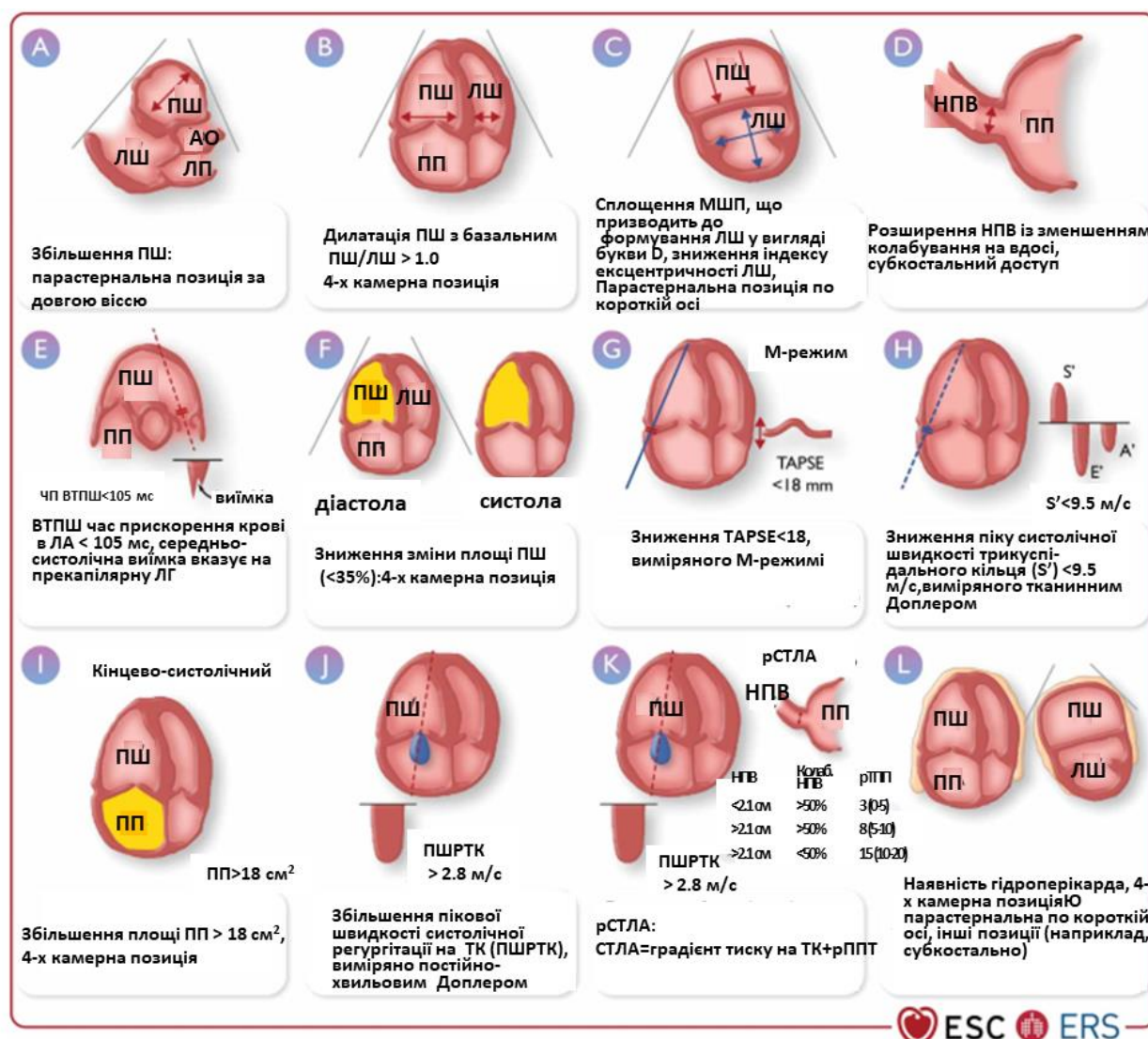


Рисунок 4. Параметри трансторакальної ЕхоКГ при визначенні легеневої гіпертензії

АО – аорта, ВТПШ – виносний тракт правого шлуночка, Колаб. – колабування, ЛП – ліве передсердя, ЛШ – лівий шлуночок, НПВ – нижня порожниста вена, ПП – праве передсердя, ПШ – правий шлуночок, ПШРТК – пікова швидкість на трикустковому клапані, рСТЛА – розрахований систоличний тиск в легеневі артерії, рПП – тиск у правому передсерді, TAPSE – систолична екскурсія трикусткового кільця.

Таблиця 10. Додаткові ехокардіографічні ознаки легеневої гіпертензії

| А: Шлуночки | В: Легенева артерія | С: Нижня порожниста вена та праве передсердя |
|---|--|--|
| Співвідношення ПШ/ЛШ базальний діаметр/площа > 1,0 | ЧП ВТПШ < 105 мс та/або середньо-систолична виїмка | Діаметр НПВ > 21 мм із зниженням колабування (< 50% на вдосі або < 20% при спокійному диханні) |
| Сплющення МШП (індекс ексцентричності > 1,1 в систолу та /або діастолу) | Рання діастолічна легенева регургітація > 2,2 м/с | ПП площа (кінець систоли) > 18 см ² |
| Співвідношення TAPSE/рСТЛА < 0,55 мм/мм рт.ст. | Діаметр ЛА > діаметр аорти Діаметр ЛА > 25 мм | |

ВТПШ – виносний тракт правого шлуночка, ЛА – легенева артерія, МШП – міжшлуночкова перетинка, НПВ – нижня порожниста вена, ПП – праве передсердя, ПШ – правий шлуночок, рСТЛА – розрахований тиск в легеневій артерії, ЧП – час прискорення.

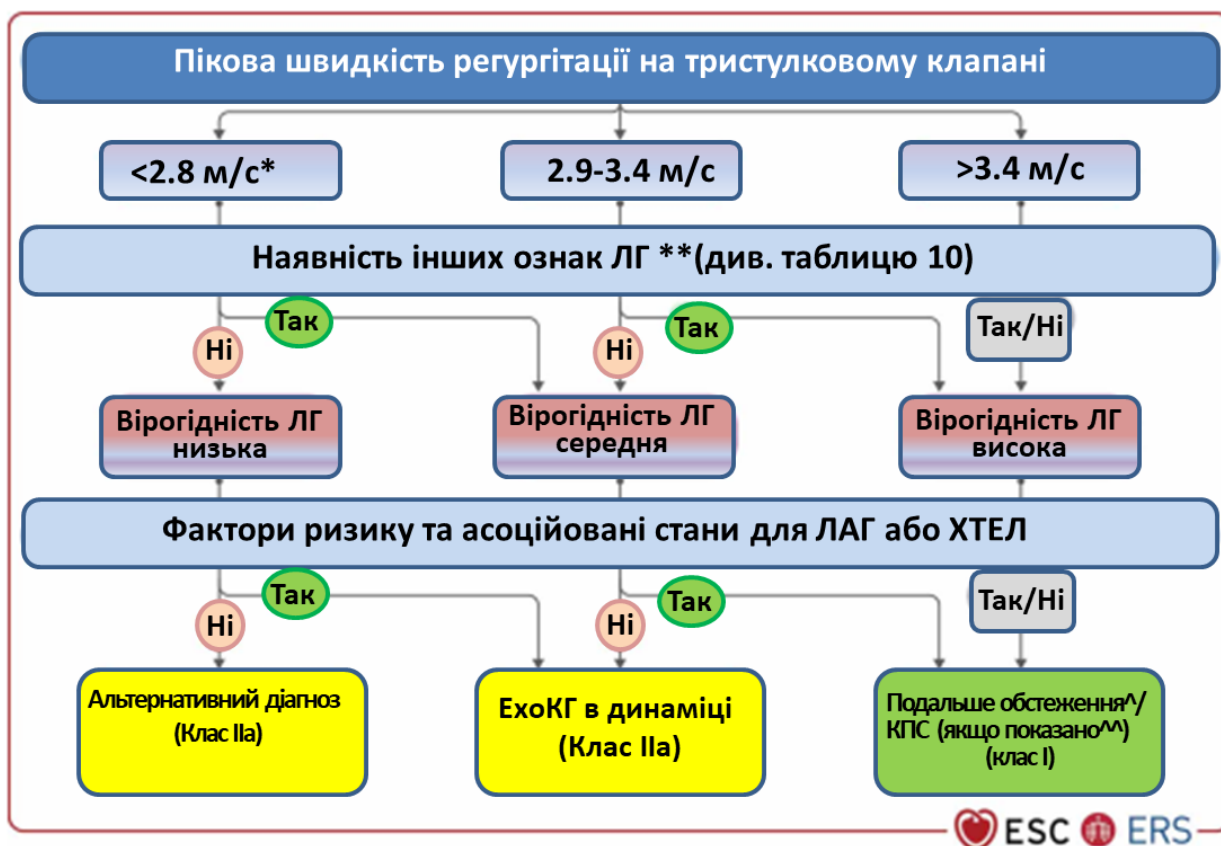


Рисунок 5. Ехокардіографічна вірогідність легеневої гіпертензії та рекомендації для подальшого обстеження

ЛАГ – легенева артеріальна гіпертензія, ЛГ – легенева гіпертензія, ХТЕЛГ – хронічна тромбоемболічна легенева гіпертензія.

* – Або не визначається. Порогова величина пікової швидкості та тристулковому клапані 2,8 м/с не змінилась в оновленій гемодинамічній класифікації ЛГ.

** – Ознаки з, що найменш, 2 категорій таблиці 10 (А/В/С) мають бути присутніми для зміни вірогідності ЛГ.

^ – Подальші обстеження необхідні (наприклад, візуалізація, комп'ютерна томографія).

^^ – КПС має виконуватися якщо очікується, що буде отримана корисна інформація/терапевтичне заключення, та вона не має проводитися у пацієнтів без факторів ризику або супутніх станів для ЛАГ або ХТЕЛГ (наприклад, коли м'яка ЛГ та домінують ознаки ураження легень)

5.1.6. Вентиляційно-перфузійне сканування

Вентиляційно-перфузійне сканування (ВПС), планарна або однофотонна емісійна комп'ютерна томографія (КТ SPECT), є рекомендованими для діагностування у пацієнтів з підозрою або вперше діагностованою ЛГ для виявлення або виключення ознак ХТЕЛГ [102,103]. ВПС SPECT має переваги над планарним зображенням і є методом вибору. ВПС SPECT більш широко використовується при гострій ТЕЛА, а при ХТЕЛГ у меншому ступені [68]. За відсутністю паренхимних захворювань легень, нормальна перфузія при скануванні виключає ХТЕЛГ з негативним прогностичним значенням 98% [104,105]. У більшості пацієнтів з ЛАГ результати ВПС є нормальними або

демонструють деякі зміни, які є не типовими для визначення їх як для гострої ТЕЛА або ХТЕЛГ. В той же час, співпадіння дефектів перфузії та вентиляції може бути виявлено при захворюваннях легень (група 3). Відсутність співпадіння перфузії та вентиляції, яке нагадує ХТЕЛГ, може спостерігатися у 7-10% пацієнтів з ВОХЛ/ЛКГ або ЛАГ [106,107]. Відкладення перфузійного агента в позалегенових органах може вказувати на серцеве або легеневе шунтування справа наліво і може спостерігатися при ВВС, гепато-легеневому синдромі та легенових артеріовенозних мальформаціях [68].

5.1.7. Комп'ютерна томографія органів грудної клітки без та з контрастуванням судин, субтракційна цифрова ангиографія

КТ може надати важливу інформацію для пацієнтів із задишкою нез'ясованої причини або підозрюваною/підтвердженою ЛГ. КТ ознаками, що вказують на наявність ЛГ, є збільшений діаметр ЛА, співвідношення розміру ЛА до аорти $>0,9$ та збільшення правих камер серця [68]. Комбінація трьох параметрів (діаметр ЛА ≥ 30 мм, товщина стінки ПШ ≥ 6 мм, відхилення перегородки $\geq 140^\circ$ (або співвідношення ПШ:ЛШ ≥ 1)) є високою прогностичною ознакою виявлення ЛГ [108]. КТ грудної клітини без контрасту може допомогти визначити причину ЛГ, якщо є дані за наявність паренхіматозного захворювання легень, а також може вказувати на наявність ВОХЛ/ЛКГ при ознаках центролобулярного помутніння у вигляді «матового скла» (також може бути виявлено при ЛАГ), септальних ліній та лімфаденопатії [68].

В основному КТ легенева ангиографія використовується для виявлення прямих або непрямих ознак ХТЕЛГ, таких як дефекти наповнення (пристінкові тромби), тромботичні маси у вигляді перетинок або смуг (стрічок) в ЛА, втягнення/розширення ЛА, мозаїчна перфузія та збільшення бронхіальних артерій. Важливо, діагностична точність КТ легеневої ангиографії при ХТЕЛГ є обмеженою (на рівні пацієнта чутливість та специфічність складають 76% та 96% відповідно) [109] але, як повідомляється, вона може бути вищою при застосуванні високоякісних мульти-детекторних КТ сканерів та при інтерпретації результатів досвідченими спеціалістами [109,110].

Також може використовуватися КТ з контрастуванням легеневої артерії для виявлення інших серцево-судинних аномалій, у тому числі внутрішньосерцевих шунтів, аномального дренажу легенових вен, відкритої артеріальної протоки та легенових артеріально-венозних шунтів.

У пацієнтів з клінічною картиною гострої ТЕЛА КТ грудної клітки може бути корисним для виявлення ознак досі не виявленої ХТЕЛГ, що включають наявність вище зазначених ознак ХТЕЛГ та гіпертрофії ПШ (ознаки хронізації) [111,112]. Виявлення «гострої» на фоні хронічної ТЕЛА є важливим, оскільки це може вплинути на лікування пацієнтів із передбачуваною гострою ТЕЛА. Двоенергетична КТ ангиографія та субтракційне картування за допомогою йоду можуть надати додаткову діагностичну інформацію шляхом створення карти накопичення йоду [113], що відображає перфузію легень, тим самим, можливо, збільшуючи діагностичну точність методу для виявлення ХТЕЛГ [114]. Не

дивлячись на все більше використання двоенергетичної КТ у пацієнтів з ЛГ, діагностичне значення цього методу ще недостатньо встановлено.

Цифрова субтракційна ангиографія (ЦСА) в основному використовується для підтвердження діагнозу ХТЕЛГ та для визначення варіантів лікування (наприклад, операція або БЛА. Більшість центрів використовують звичайні дво- або три-планарні ЦСА. Однак С-образний конусно-променевий комп'ютерний томограф може забезпечити вищу просторову роздільну здатність, потенційно ідентифікуючи більше цілей для проведення БЛА та надаючи інформацію як краще проводити процедуру [115,116].

5.1.8. Магнітно-резонансна томографія

Магнітно-резонансна томографія серця (МРТС) точно і з високою відтворюваністю оцінює розмір, морфологію та функцію передсердь і шлуночків. Додаткову інформацію про деформацію міокарда ("strain") ПШ/ЛШ можна отримати шляхом застосування міток або відстеження характеристик після обробки. Крім того, МРТС можна використовувати для вимірювання кровотоку в ПШ, аорті, та порожнистих венах, що дозволяє кількісно оцінити ударний об'єм (УО), внутрішньо-серцевий шунт і ретроградний потік. Поєднуючи контрастну магнітно-резонансну (МР) ангиографію та візуалізацію легеневої перфузії з пізньою візуалізацією міокарда з гадолінієвим підсиленням, можна отримати повну картину серця і легеневої судинної системи (див. додаткові дані, таблиця S2 для індексів МРТС і нормальних значень). Обмеженням є те, що не існує загальноприйнятого методу, за допомогою якого можна було б оцінити тиск в ЛА. Незважаючи на те, що вартість і доступність методики не дозволяє використовувати її для ранньої діагностики ЛАГ, вона є чутливою для виявлення ранніх ознак ЛГ та діагностики ВВС [117].

5.1.9. Аналіз крові та імунологічне обстеження

Початкова діагностична оцінка пацієнтів з вперше встановленим діагнозом ЛГ/ЛАГ має на меті виявити супутні захворювання та можливі причини або ускладнення ЛГ. Лабораторні аналізи, які слід отримати на момент діагностики ЛГ включають: загальний аналіз крові (включаючи гемоглобін (Hb)); електроліти сироватки крові (натрій, калій); функція нирок (креатинін, розрахункова швидкість клубочкової фільтрації та сечовина); сечова кислота, печінкові показники (аланінамінотрансфераза, аспартатамінотрансфераза та лужна фосфатаза, γ -глутамілтранспептидаза, білірубін); статус заліза (сироваткове залізо, насичення трансферину та феритин); та МНУП або НКМНУП пептид. Крім того, серологічні дослідження повинні включати тестування на віруси гепатитів та ВІЛ. Рекомендується базове імунологічне лабораторне обстеження, що включає скринінгові тести на антинуклеарні антитіла, антицентромерні антитіла та анти-Ro. Пацієнтам з ХТЕЛГ рекомендується скринінг на біологічні маркери антифосфоліпідного синдрому. Додатковий скринінг на тромбофілію, як правило, не рекомендується, за винятком випадків, коли очікуються терапевтичні наслідки [118]. ЛАГ та інші форми тяжкої ЛГ можуть супроводжуватися порушеннями функції

щитоподібної залози, що обумовлює те, що лабораторний скринінг повинен включати принаймні тиреотропний гормон.

5.1.10. Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини

Ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини має бути частиною комплексного діагностичного обстеження пацієнтів з вперше діагностованою ЛГ, особливо, при підозрі на захворювання печінки. Основною метою є пошук захворювання печінки та/або портальної гіпертензії, або портокавального шунта (мальформація Абернеті). Під час перебігу захворювання у пацієнтів з ЛГ може розвинути вторинна дисфункція органів, що переважно вражає печінку та нирки [119]. У таких пацієнтів УЗД необхідно провести для диференційної діагностики та оцінки ступеня ураження органів.

5.1.11. Кардіореспіраторний тест

Серцево-легеневий тест з фізичним навантаженням (кардіореспіраторний тест – КРТ) є корисним інструментом для оцінки основних патофізіологічних механізмів, що призводять до непереносимості фізичного навантаження. Пацієнти з ЛАГ демонструють типову картину з низьким кінцевим парціальним тиском вуглекислого газу ($PETCO_2$), високим вентиляційним еквівалентом для вуглекислого газу (VE/VCO_2), низьким кисневим пульсом (VO_2/HR) і низьким піковим споживанням кисню (VO_2) [120]. Ці дані дозволяють прискорити виявлення захворювання легеневих судин. У пацієнтів із ЛГ-ЗЛВС або ХОЗЛ така картина може вказувати на додаткове легенеve судинне ураження [121,122]. У групах ризику розвитку ЛАГ, таких як пацієнти із склеродермією, нормальне пікове споживання кисню (VO_2) виключає діагноз ЛАГ [123].

5.1.12. Катетеризація правих відділів серця, вазореактивність, фізичне навантаження та навантаження рідиною

5.1.12.1. Катетеризація правих відділів серця

Катетеризація правих відділів серця (КПС) є золотим стандартом діагностики та класифікації ЛГ. Виконання КПС вимагає досвіду і ретельного дотримання методології та стандартизованих протоколів. Окрім діагностики та класифікації ЛГ, клінічні показання для КПС включають гемодинамічну оцінку перед трансплантацією серця або легень [124] та при вроджених серцевих шунтах перед закриттям дефекту. Інтерпретація інвазивної гемодинаміки повинна проводитися в контексті клінічної картини та інших діагностичних досліджень. Коли КПС проводиться в центрах ЛГ, частота серйозних небажаних явищ (1,1%) та перипроцедурної смерті (0,055%), є низькою [125]. Відомий тромб або пухлина в ПШ або ПП, нещодавно імплантований (<1 місяця) кардіостимулятор, механічний правий клапан серця, процедура TriClip та гостра інфекція є протипоказаннями до КПС. Співвідношення ризик:користь слід оцінювати індивідуально перед кожним обстеженням і обговорювати з пацієнтом. Найстрашнішим ускладненням КПС є перфорація ЛА. Адекватна підготовка пацієнтів до КПС має велике значення. Супутні медичні стани повинні бути оптимально контрольовані на момент процедури (особливо, контроль артеріального тиску та відсутність ознак затримки рідини). У положенні лежачи на спині рекомендується використовувати середньо-

грудинний рівень як нульовий референтний рівень, який знаходиться на рівні ЛА у більшості пацієнтів [126].

Для повної оцінки серцево-легеневої гемодинаміки необхідно виміряти або розрахувати всі показники, перелічені в таблиці 11. Неповних оцінок слід уникати, оскільки це може призвести до помилкового діагнозу. Як мінімум, насичення киснем змішаної венозної крові (СvO₂) та артеріальна сатурація киснем (СаO₂) мають бути визначені. Поетапна оцінка СаO₂ повинна проводитися у пацієнтів з СvO₂ >75% і при підозрі на наявність ліво-правого шунта. Хвилинний об'єм крові (ХОК) слід оцінювати за допомогою прямого методу Фіка або методом термодилуції (середні значення щонайменше від трьох вимірювань). Непрямий метод Фіка вважається менш надійним, ніж термодилуція [127]. Метод термодилуції не застосовується при наявності шунтів. ОЛС $(= (CpTЛА - TЗЛА) / ХОК)$ слід розраховувати для кожного пацієнта. Всі вимірювання тиску, включаючи ТЗЛА, слід проводити на кінці видиху (без маневру затримки дихання). У пацієнтів з великими змінами внутрішньогрудного тиску протягом дихального циклу (наприклад, при ХОЗЛ, ожирінні, під час фізичного навантаження) доцільно усереднювати показники отримані від, принаймні, трьох-чотирьох дихальних циклів. Якщо неможливо отримати надійну криву ТЗЛА або якщо значення ТЗЛА є неправдоподібними, слід розглянути можливість додаткового вимірювання кінцевого діастолічного тиску ЛШ, щоб уникнути помилкової класифікації. Сатурація, виміряна при встановленні катетера у заклиненому положенні, може підтвердити точне значення ТЗЛА [128].

5.1.12.2. Вазореактивний тест

Метою дослідження вазореактивності при ЛАГ є виявлення пацієнтів з гострою позитивною відповіддю на вазореактивний тест, які можуть бути кандидатами на лікування високими дозами блокаторів кальцієвих каналів (БКК). Дослідження легеневої вазореактивності рекомендується проводити лише пацієнтам з ПЛАГ, спадковою ЛАГ або ЛАГ, асоційованою із токсинами та лікарськими засобами. Інгаляційний оксид азоту [129] або інгаляційний ілопрост [130,131] є рекомендованими тест-сполуками для визначення вазореактивності (таблиця 12). Існують аналогічні докази для внутрішньовенного (в/в) введення епопростенолу, але через поступове збільшення дози і необхідність повторних вимірювань, тестування займає набагато більше часу і, тому, є менш доцільним [129]. Аденозин внутрішньовенно більше не рекомендується через часті побічні ефекти [132]. Позитивна гостра реакція визначається як зниження СрТЛА на ≥ 10 мм рт.ст. до досягнення абсолютного значення ≤ 40 мм рт.ст., при підвищенні або незмінному ХОК [129].

У пацієнтів з ЛГ-ЗЛВС дослідження вазореактивності обмежується оцінкою кандидатів на трансплантацію серця (див. розділ 8.1), а у пацієнтів з ЛГ-ВВС з початковим системно-легеневим шунтуванням тестування на вазореактивність може проводитися для оцінки можливості закриття дефекту (див. розділ 7.5) [101].

Таблиця 11. Гемодинамічні показники, які визначаються під час катетеризації правих відділів серця

| Показники, що вимірюються | Нормальні значення |
|--|-----------------------------|
| Тиск у правому передсерді (ТПП), середній | 2-6 мм рт.ст. |
| Тиск в легеневій артерії, систолічний (СТЛА) | 15-30 мм рт.ст. |
| Тиск в легеневій артерії, діастолічний (ДТЛА) | 4-12 мм рт.ст. |
| Тиск в легеневій артерії, середній (СрТЛА) | 8-20 мм рт.ст. |
| Тиск заклинювання легеневої артерії (ТЗЛА), середній | ≤15 мм рт.ст. |
| Хвилинний об'єм крові (ХОК) | 4-8 л/хв |
| Сатурація змішаної венозної крові (СvO ₂)* | 65-80% |
| Сатурація артеріальна (СаO ₂) | 95-100% |
| Системний артеріальний тиск | 120/80 мм рт.ст. |
| Розраховані показники | |
| Опір легеневих судин (ОЛС) | 0,3-2,0 од. Вуда |
| Індекс опору легеневих судин | 3-3,5 од. Вуда |
| Загальний опір легеневих судин (ЗОЛС) | <3 од. Вуда |
| Серцевий індекс | 2,5-4,0 л/хв/м ² |
| Ударний об'єм (УО) | 60-100 мл |
| Індекс ударного об'єму | 33-47 мл/м ² |
| Легенево-артеріальний комплаєнс (ЛАК) | >2,3 мл/мм рт.ст. |

* – Зразок крові взято з легеневої артерії, порівняльна оксиметрія рекомендована для виключення внутрішньосерцевих шунтів коли СvO₂ більше 75%, ОЛС = (СрТЛА-ТЗЛА)/ХОК, ЗОЛС = СрТЛА/ХОК, ЛАК = УО/(СТЛА-ДТЛА).

Таблиця 12. Шляхи призначення, час напіввиведення, дозування та тривалість призначення рекомендованих лікарських засобів для проведення вазореактивного тесту при легеневій артеріальній гіпертензії

| Лікарський засіб | Шлях введення | Час напіввиведення | Дозування | Тривалість |
|--------------------|-----------------|--------------------|---------------|-------------|
| Оксид азоту [129] | інгаляційно | 15-30 с | 10-20 ппм | 5-10 хв* |
| Ілопрост [130,131] | інгаляційно | 30 хв | 5-10 мкг** | 10-15 хв*** |
| Епопростенол [129] | внутрішньовенно | 3 хв | 2-12 нг/кг/хв | 10 хв**** |

* – Вимірюється в один крок в межах коливання дози.

** – У мунштуці.

*** – Вимірюється в один крок, прискорення повного ефекту.

**** – Збільшення з інтервалом на 2 нг/кг/хв, тривалість 10 хв на кожному кроці.

Коментар робочої групи: для проведення вазореактивного тесту в Україні доступним є лише інгаляційний ілопрост.

5.1.12.3. Катетеризація правих відділів серця при фізичному навантаженні

КПС є золотим стандартом для оцінки серцево-легеневої гемодинаміки під час фізичного навантаження та визначення ЛГ при фізичному навантаженні [133]. Основною метою проведення КПС при фізичному навантаженні є дослідження пацієнтів з незрозумілою задишкою та нормальною гемодинамікою у стані спокою з метою раннього виявлення захворювань легеневих судин або

дисфункції лівих відділів серця. Крім того, гемодинаміка при фізичному навантаженні може нести важливу прогностичну та функціональну інформацію у пацієнтів з ризиком розвитку ЛАГ та ТЕЛА [22,134,135]. Щоб максимізувати кількість інформації, КПС з фізичним навантаженням можна поєднувати з КРТ. Згідно з наявними даними та досвідом, КПС з фізичним навантаженням не асоціюється з додатковим ризиком ускладнень порівняно з КПС у стані спокою та КРТ [133].

Тести із збільшенням фізичного навантаження (ступінчастий (step) або безперервний (ramp) протокол) з повторними гемодинамічними вимірюваннями надають найбільше клінічної інформації про легеневий кровообіг. Мінімально необхідні гемодинамічні параметри, що вимірюються на кожному рівні навантаження, включають СрТЛА, СТЛА, діастолічний тиск в ЛА (ДТЛА), ТЗЛА, ХОК, частоту серцевих скорочень (ЧСС) та системний АТ. Крім того, тиск у правому передсерді (ТПП), SvO_2 і CaO_2 слід вимірювати, принаймні, у стані спокою та під час пікового навантаження. Загальний опір легеневих судин, ОЛС, і серцевий індекс (СІ) слід розраховувати на кожному рівні фізичного навантаження, а також артеріовенозну різницю кисню при максимальному навантаженні. Нахил (slope) прямого співвідношення СрТЛА/ХОК та ТЗЛА/ХОК також слід розраховувати [136,137]. У пацієнтів на ранніх стадіях хвороб легеневих судин, ОЛС може бути нормальним або незначно збільшеним в стані спокою, але може змінюватися значно при фізичному навантаженні із збільшенням СрТЛА, що відображається у величині кута нахилу СрТЛА/ХОК >3 мм рт.ст./л/хв, в той час як нахил ТЗЛА/ХОК, зазвичай, залишається <2 мм рт.ст./л/хв. Пацієнти з дисфункцією лівих відділів серця, наприклад, із СН зі збереженою функцією викиду ЛШ (СНзбФВ) [23] та/або динамічною мітральною регургітацією [138] і нормальним ТЗЛА у стані спокою, зазвичай демонструють різке збільшення СрТЛА та ТЗЛА (та нахилу співвідношення СрТЛА/ХОК і ТЗЛА/ХОК) під час фізичного навантаження.

Згідно з останніми дослідженнями, нахил ТЗЛА/ХОК >2 мм рт.ст./л/хв. є критерієм для розпізнавання аномального підвищення ТЗЛА і, отже, обмеження серцевого навантаження, особливо у пацієнтів з ТЗЛА 12-15 мм рт.ст. у стані спокою [23,24,139]. Величина ТЗЛА >25 мм рт.ст. під час фізичного навантаження в положенні лежачи була рекомендована для діагностики СН із збереженою ФВ [16]. У пацієнтів із захворюваннями легень підвищений внутрішньогрудний тиск може сприяти підвищенню СрТЛА. Він стає ще більшим під час фізичного навантаження і може бути розпізнаний за супутнім збільшенням ТПП [140]. Деякі показники гемодинаміки при фізичному навантаженні залежать від віку, а саме, здорові люди похилого віку мають більш круті нахили СрТЛА/ХОК та ТЗЛА/ХОК, ніж у здорових молодих людей [9,141].

5.1.12.4. Навантаження рідиною

Навантажувальна проба з рідиною допомагає виявити діастолічну дисфункцію ЛШ у пацієнтів з ЛГ та ТЗЛА ≤ 15 мм рт.ст., які мають клінічний фенотип, що вказує на ураження лівих відділів серця. Більшість доступних даних отримано з досліджень, спрямованих на виявлення СНзбФВ (характеризується

підвищенням ТЗЛА), а не на встановлення діагнозу ЛГ-ЗЛВС (група 2) (характеризується підвищенням СТЛА, див. розділ 8.1). Загальноприйнято вважати, що швидкої інфузії (протягом 5-10 хв) 500 мл (7-10 мл/кг) фізіологічного розчину достатньо для виявлення аномального підвищення ТЗЛА до ≥ 18 мм рт.ст. (що свідчить про наявність СНЗбФВ) [142]. Проте, необхідна валідація та довгострокова оцінка цих даних [143]. Існує недостатньо даних щодо гемодинамічної реакції на навантаження рідиною у пацієнтів з ЛАГ. Останні дані свідчать про те, що пасивне підняття ніг під час КПС також може допомогти виявити приховану СНЗбФВ [144].

Рекомендаційна таблиця 1. Рекомендації для проведення катетеризації правих відділів серця та вазореактивного тесту

| Рекомендації | Клас рекомендації | Рівень доказовості |
|---|-------------------|--------------------|
| Катетеризація правих відділів серця (КПС) | | |
| КПС рекомендована для підтвердження діагнозу ЛГ (особливо у пацієнтів з ЛАГ, ХТЕЛГ) та підтримки рішення щодо лікування [25,26] | I | B |
| У пацієнтів з підозрою або відомою ЛГ рекомендовано проведення КПС в експертних центрах [125] | I | C |
| Рекомендовано, щоб при КПС проводилось визначення всіх гемодинамічних параметрів згідно стандартного протоколу [25,26,145] | I | C |
| Вазореактивний тест | | |
| Вазореактивний тест рекомендовано пацієнтам з ІЛАГ/спадковою ЛАГ/асоційованою з токсинами та лікарськими засобами для визначення пацієнтів, які можуть лікуватися високими дозами БКК [129,146] | I | B |
| Рекомендовано, щоб вазореактивний тест проводився в центрах ЛГ | I | C |
| Рекомендовано вважати вазореактивний тест позитивним при зниженні СрТЛА ≥ 10 мм рт.ст. та досягнення величини СрТЛА ≤ 40 мм рт.ст. з підвищенням або незмінним ХОК* [129] | I | C |
| Інгаляційні оксид азоту та ілопрост або в/в епопростенол рекомендовані для проведення вазореактивного тесту [129-132] | I | C |
| Вазореактивний тест для визначення кандидатів на лікування БКК не є рекомендованим для пацієнтів з іншими формами ЛАГ, окрім ІЛАГ/спадковою ЛАГ/асоційована з токсинами та лікарськими засобами, та у пацієнтів груп 2, 3, 4, 5 [124,129] | III | C |

БКК – блокатори кальцієвих каналів, ІЛАГ – ідіопатична легенева гіпертензія, КПС – катетеризація правих відділів серця, ЛАГ – легенева артеріальна гіпертензія, ЛГ – легенева гіпертензія, СрТЛА – середній тиск в легеневій артерії, ХОК – хвилинний об'єм крові, ХТЕЛГ – хронічна тромбоемболічна легенева гіпертензія.

* – Тестування також слід проводити пацієнтам із початковим СрТЛА ≤ 40 мм рт.ст., для яких застосовуються ті самі критерії відповіді.

5.1.13. Генетична консультація та тестування

Мутації в генах ЛАГ були виявлені при сімейній ЛАГ, ІЛАГ, ВОХЛ/ЛКГ та при ЛАГ, асоційованій із токсинами та лікарськими засобами (таблиця 13) [148]. Рекомендації щодо скринінгу, наведені в цьому документі, стосуються пацієнтів з а ргіогі встановленим діагнозом ЛАГ, а не для популяцій, які підлягають скринінгу на ЛАГ (див. розділ 5.3). Усі пацієнти з цими станами повинні бути проінформовані про можливість генетичного захворювання та що члени сім'ї можуть бути носіями мутації генів та це підвищує ризик розвитку в них ЛАГ і дозволяє проводити скринінг та ранню діагностику [33,148]. Навіть якщо генетичне тестування не проводиться, члени сім'ї повинні бути поінформовані про ранні ознаки та симптоми, щоб забезпечити своєчасне та належне встановлення діагнозу [148].

Генетичне консультування має проводитись підготовленими належним чином спеціалістами або генетиками перед генетичним тестуванням. Консультування має відповісти на ряд складних питань, пов'язаних з пенетрантністю генів, виявленням членів сім'ї з генетичним ризиком, репродукцією, генетичною дискримінацією та соціальними проблемами. Ретельне генетичне консультування спеціалістом з генетичного консультування, медичним генетиком або лікарем-генетиком має вирішальне значення перед генетичним тестуванням для безсимптомних членів сім'ї [148]. Якщо сімейна мутація відома, а у «неураженого» члена сім'ї тест на цю мутацію негативний, то ризик розвитку ЛАГ для цієї особи є таким же, як і для загальної популяції [148].

Багато з визначених менш поширених мутацій потенційно додають певний набір синдромальних ознак. Вони підсумовані в таблиці 13, в якій вказано специфічні дані анамнезу, фізикального обстеження та дослідження. Лікарі повинні провести ретельний збір анамнезу та обстеження, оскільки симптоми ЛАГ можуть бути пропущені, якщо не провести розпитування. Наприклад, в одному з найбільших на сьогоднішній день досліджень мутацій TBX4, ALK1 та ENG генів були представлені топ-6 найпоширеніших генетичних знахідок у дорослих з раніше діагностованим ІЛАГ [149]. Ці результати були підтверджені та розширені міжнародними генетичними консорціумами у 4241 пацієнта з ЛАГ [150]. Таким чином, очевидно, що існує фенотипова гетерогенність цих синдромів або пропущено діагностичні ознаки. Коли буде відкрито більше генів, пов'язаних з ЛАГ, буде дедалі складніше проводити індивідуальне тестування для кожного з них. Секвенування наступного покоління дозволило розробку генних панелей для одночасного дослідження декількох генів [151]. Важливо перевірити гени, включені в панелі під час тестування, оскільки їхній склад змінюється з розвитком генетичних відкриттів.

5.2. Діагностичний алгоритм

У пацієнтів з незрозумілою задишкою або симптомами/ознаками, що викликають підозру на ЛГ, слід розглянути можливість застосування багатоетапного, прагматичного підходу до діагностики. Ця стратегія детально

зображена на рисунку 6 та у таблиці 14. Діагностичний алгоритм не стосується скринінгу специфічних груп ризику розвитку ЛГ.

5.2.1. Крок 1 (підозра)

Пацієнти з ЛГ, найімовірніше, вперше звертаються до лікарів первинної ланки (переважно, до лікарів загальної практики) в основному, з неспецифічними симптомами. Початкове обстеження має включати всебічний медичний (в тому числі, сімейний) анамнез, ретельне фізикальне обстеження (включаючи вимірювання АТ, ЧСС та пульсоксиметрію), аналіз крові для визначення МНУП/ НКМНУП та ЕКГ у стані спокою. Цей перший крок дозволяє запідозрити серцеві або респіраторні порушення, що спричиняють симптоми.

5.2.2. Крок 2 (виявлення)

Другий етап включає класичні, неінвазивні дослідження легень та серця. Серед цих тестів ЕхоКГ є важливим кроком у діагностичному алгоритмі (рисунок 6), оскільки вона визначає рівень ймовірності ЛГ, незалежно від її причини. Крім того, ЕхоКГ дозволяє виявити інші серцеві розлади. На даному етапі обстеження, якщо виявлено інші, ніж ЛГ, причини поганого стану пацієнта та/або у випадку низької ймовірності ЛГ, пацієнтам необхідно відповідне лікування (в залежності від основного захворювання).

5.2.3. Крок 3 (підтвердження)

Пацієнтів слід скеровувати до центру ЛГ для подальшого обстеження у наступних ситуаціях: (1) при встановленні проміжної/високої ймовірності ЛГ; (2) за наявності факторів ризику ЛГ або ТЕЛА в анамнезі. Необхідно провести комплексне обстеження з метою проведення диференційного діагнозу та розмежування між різними причинами ЛГ згідно з чинною клінічною класифікацією. Центр ЛГ відповідає за проведення інвазивного обстеження відповідно до клінічного сценарію. Необхідно своєчасно розпізнавати тривожні ознаки, оскільки вони пов'язані з гіршими наслідками і вимагають негайного втручання. До таких ознак належать: симптоми, що швидко розвиваються або є тяжкими (III/IV ФК ВООЗ), клінічні ознаки недостатності ПШ, синкопе, ознаки низького ХОК, аритмії, що погано переносяться, а також поганий гемодинамічний статус (гіпотензія, тахікардія). В таких випадках пацієнта необхідно негайно госпіталізувати для початкового обстеження в найближчу лікарню або найближчий центр ЛГ. Наявність дисфункції ПШ за даними ЕхоКГ, підвищення рівнів серцевих біомаркерів та/або гемодинамічна нестабільність може бути підставою для скерування пацієнта безпосередньо до центру ЛГ для негайного обстеження. Цей діагностичний процес підкреслює важливість достатньої поінформованості та співпраці між первинною ланкою, спеціалізованими медичними закладами та центрами ЛГ. Ефективна та швидка співпраця між кожним учасником дозволяє проводити діагностику та лікування на більш ранніх стадіях, а також покращує результати.

Рекомендаційна таблиця 2. Рекомендації щодо діагностичної стратегії

| Рекомендації | Клас рекомендації | Рівень доказовості |
|--|-------------------|--------------------|
| Ехокардіографія | | |
| ЕхоКГ є рекомендована як перша лінія неінвазивного діагностичного обстеження при підозрі на ЛГ [82,84,91] | I | B |
| Є рекомендованим визначати ЕхоКГ вірогідність наявності ЛГ, базуючись на аномальній регургітації на ТК та наявності інших ЕхоКГ ознак ЛГ (див. таблицю 10) [91,92,162] | I | B |
| Рекомендовано залишити пороговий рівень регургітації на ТК (>2,8 м/с) для визначення ЕхоКГ вірогідності ЛГ не дивлячись на оновлення гемодинамічного визначення ЛГ [88] | I | C |
| Базуючись на вірогідності ЛГ за даними ЕхоКГ, подальше обстеження повинно обговорюватися в клінічному контексті (наприклад, симптоми, фактори ризику або асоційовані стани для ЛАГ/ХТЕЛГ) [92] | IIa | B |
| У симптомних пацієнтів з проміжною ЕхоКГ вірогідністю ЛГ кардіопульмональний тест може обговорюватися для подальшого визначення вірогідності ЛГ [123,163] | IIb | C |
| Візуалізація | | |
| Вентиляційне/перфузійне або перфузійне сканування легень є рекомендованими у пацієнтів з неясною ЛГ для виключення ХТЕЛГ [105] | I | C |
| Легенева КТ ангіографія є рекомендованою для обстеження пацієнтів з підозрою на ХТЕЛГ [104] | I | C |
| Рутинне біохімічне дослідження, загальний аналіз крові, імунологічні дослідження, ВІЛ тестування та оцінка функції щитовидної залози є рекомендованими для всіх пацієнтів з ЛАГ для визначення асоційованих станів | I | C |
| Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини є рекомендованим для скринінгу пацієнтів щодо наявності портальної гіпертензії [164] | I | C |
| Проведення рентгенографії органів грудної клітини має обговорюватися у всіх пацієнтів з ЛГ | IIa | C |
| Проведення цифрової субтракційної ангіографії має обговорюватися у пацієнтів, які обстежуються з приводу ХТЕЛГ | IIa | C |
| Інші діагностичні тести | | |
| Оцінка функції зовнішнього дихання з визначенням DLCO є рекомендованою на початкових етапах обстеження пацієнтів з ЛГ [78] | I | C |
| Проведення торакоскопічної біопсії легень не є рекомендованим для пацієнтів з ЛАГ | III | C |

ЕхоКГ – ехокардіографія, ЛАГ – легенева артеріальна гіпертензія, ЛГ – легенева гіпертензія, ХТЕЛГ – хронічна тромбоемболічна легенева гіпертензія, DLCO – дифузійна здатність легень, оцінена за допомогою монооксиду вуглецю.

Таблиця 13. Фенотипічні характеристики, асоційовані із мутаціями при легеневій артеріальній гіпертензії

| Ген | ЛГ, асоційована фенотип-асоційована | Припустимий молекулярний механізм | Наслідування | Потенційні клінічні та фізикальні характеристики | Обстеження | Популяція | Посилання |
|---------|--|--|----------------------|--|--|--|-----------|
| BMPR2 | Спадкова ЛАГ та ІЛАГ | <i>Гаплонедостатність</i> | Аутосомно-домінантне | Не описано специфічних характеристик | Не описано специфічних досліджень | Діти та дорослі | [152] |
| ATP13A3 | | Не відомий | Аутосомно-домінантне | | | Дорослі | [149] |
| AQP1 | | Не відомий | Аутосомно-домінантне | | | Дорослі | [149] |
| ABCC8 | | <i>Гаплонедостатність</i> | Аутосомно-домінантне | | | Дорослі | [153] |
| KCNK3 | | <i>Гаплонедостатність</i> | Аутосомно-домінантне | | | Дорослі | [154] |
| SMAD9 | | <i>Гаплонедостатність</i> | Аутосомно-домінантне | | | Дорослі | [155] |
| Sox17 | Спадкова ЛАГ та ІЛАГ, ЛАГ-ВВС | Не відомий | Аутосомно-домінантне | Не описано специфічних характеристик | Не описано специфічних досліджень | Діти та дорослі | [149] |
| CAV1 | Спадкова ЛАГ та ІЛАГ, ліподистрофія | Зростання функції, домінантно негативний | Аутосомно-домінантне | Дефіцит підшкірної жирової клітковини | Тригліцериди натще, рівень лептину | Діти та дорослі | [156] |
| TBX4 | Спадкова ЛАГ, ІЛАГ, Синдром малого надколінка (ісхіопателярна дисплазія), паренхимні | Не відомий | Аутосомно-домінантне | Аплазія колінних чашечок, аномалія розвитку кісток, а, особливо, | Рентгенографія скелета: таза, колін, гомілок КТ грудної клітини: паренхимні захворювання легень | Діти та дорослі (менш вірогідно дорослі) | [149,157] |

| | | | | | | | |
|---------|--|---------------------------|----------------------|---|--|-----------------------|-------|
| | захворювання легень, бронхопульмональна дисплазія, персистуюча ЛГ новонароджених | | | таза, колін та гомілок | | | |
| EIF2AK4 | ВОХЛ/ЛКГ | Втрата функції | Аутосомно-рецисивний | Дистальний фаланговий клубковий синдром | Знижена DLCO. КТ легень: міждольові септальні потовщення, медіастинальна лімфаденопатія, вузлові зміни за типом «матове скло» | Дорослі | [158] |
| KDR | Спадкова ЛАГ, ІЛАГ | Втрата функції | Аутосомно-домінантне | Не описано специфічних характеристик | Можливе зниження DLCO | Дорослі старшого віку | [159] |
| ENG | Спадкова ЛАГ, ІЛАГ, спадкова геморагічна телеангіоектазія | Не відомий | Аутосомно-домінантне | Телеангіоектазії Аномальні судинні формування Вісцеральні артеріо-венозні мальформації, геморагічний діатез | Залізодефіцитна анемія Наявність мальформацій судин легень, печінки, центрального та спінального мозку Інвазивне ендоскопічне визначення гастроінтестинальних телеангіоектазій | Діти та дорослі | [160] |
| ACVRL1 | | <i>Гаплонедостатність</i> | Аутосомно-домінантне | | | Діти та дорослі | [160] |
| GDF21 | | <i>Гаплонедостатність</i> | Аутосомно-домінантне | | | Діти та дорослі | [149] |

ВОХЛ – венооклюзійна хвороба легень, ІЛАГ – ідіопатична легенева артеріальна гіпертензія, КТ – комп’ютерна томографія, ЛАГ – легенева артеріальна гіпертензія, ЛАГ-ВВС – легенева артеріальна гіпертензія, асоційована із вродженими вадами серця, ЛКГ – легеневий капілярний гемангіоматоз, DLCO – дифузійна здатність легень, оцінена за допомогою монооксиду вуглецю.

Таблиця 14. Діагностичні характеристики пацієнтів з різними формами легеневої гіпертензії

| Діагностичне обстеження | Характеристики/ параметри | Група 1 (ЛАГ) | Група 2 (ЛГ-ЗЛВС) | Група 3 (ЛГ-ЗЛ) | Група 4 (ЛГ при обструкції ЛА) |
|--|--|---|---|---|---|
| 5.1.1 Клінічні прояви | Клінічні характеристики | Різний вік, проте частіше молодого віку, частіше жінки* [161]. Клінічні прояви залежать від асоційованих станів та фенотипу (див. розділ 5.1.1) | Частіше люди похилого віку, жінки домінують при СНзбФВ [161]. Анамнез та клінічні дані вказують на ЗЛВС | Переважно у людей похилого віку, чоловіки домінують [161]. Анамнез та клінічні дані вказують на ЗЛ. Зазвичай присутня історія куріння | Різний вік, але переважно жінки та чоловіки похилого віку. В анамнезі ТГВ (ХТЕЛГ може зустрічатися і за відсутності історії ТГВ). Фактори ризику для ХТЕЛГ (див. розділ 10.1) |
| | Необхідність в кисні при гіпоксемії | Рідко, виключення при зниженій DLCO або право-лівому шунтуванні | Рідко | Зазвичай, часто спостерігається виражена гіпоксемія при тяжкій ЛГ | Рідко, часто при тяжких випадках з домінуючою дистальною оклюзією ЛА |
| 5.1.3 Рентгенографія органів грудної клітини | | Розмір ПП/ПШ/ЛА ↑ Збідніння легеневого малюнку (обрив периферичних судин) | Розмір ЛП/ЛШ ↑ Кардіомегалія Можливі ознаки застою (інтерстиціальний набряк/лінії Керлі, альвеолярний набряк, гідроторакс) | Ознаки паренхімного захворювання легень | Розмір ПП/ПШ/ЛА ↑ Кількість та розмір периферичних судин ↓ Можливі ознаки інфаркту легень |
| 5.1.4 Оцінка функції дихання та газів крові | Спірометрія/ Тести з оцінки функції легень | Норма або м'яке погіршення | Норма або м'яке погіршення | Порушення, які визначаються основним захворюванням легень | Норма або м'яке погіршення |
| | DLCO | Норма або м'яко - помірно знижена | Норма або м'яко-помірно знижена, | Часто дуже знижена (<45% від | Норма або м'яко-помірно знижена |

| | | | | | |
|--|---|---|--|---|---|
| | | (низька DLCO при ЛАГ-СС, ВОХЛ та при деяких фенотипах ІЛАГ) | особливо при СНзбФВ | передбачуваного) | |
| | Артеріальні гази крові CaO ₂ CaCO ₂ | Норма або ↓ Знижена | Норма або ↓ Зазвичай норма | ↓ ↓, норма або ↑ | Норма або ↓ Норма або ↓ |
| 5.1.5 ЕхоКГ | | Ознаки ЛГ (підвищений рСТЛА, розширення ПП/ПШ). ВВС Див. розділ 5.1.5 | Ознаки ураження ЛВС (СНзбФВ, СНзбФВ, ураження клапанів) та ЛГ (підвищений рСТЛА, розширення ПП/ПШ) Див. розділ 8 | Ознаки ЛГ (підвищений рСТЛА, розширення ПП/ПШ) Див. розділ 5.1.5 | Ознаки ЛГ (підвищений рСТЛА, розширення ПП/ПШ) Див. розділ 5.1.5 |
| 5.1.6 Сцинтиграфія легень | Планарна – SPECT V/Q | Норма або співпадіння | Норма або співпадіння | Норма або співпадіння | Неспівпадіння перфузійних дефектів |
| 5.1.7 КТ органів грудної клітини | | Ознаки ЛГ або ВОХЛ Див. розділ 5.1.7 | Ознаки ураження лівих відділів. набряк легень. Ознаки ЛГ | Ознаки ЛГ Ознаки паренхімного ураження легень | Ознаки ЛГ Внутрішньосудинні дефекти наповнення, мозаїчна перфузія, збільшення бронхіальних артерій |
| 5.1.11 Кардіореспіраторний тест з фізичним навантаженням | | Високий VE/VCO ₂ нахил Низький PETCO ₂ , який зменшується під час навантаження Відсутність осциляторної | М'яко підвищений нахил VE/VCO ₂ Нормальний PETCO ₂ , який підвищується під час навантаження. Осциляторна | М'яко підвищений нахил VE/VCO ₂ Нормальний PETCO ₂ , який підвищується під час навантаження | Високий нахил VE/VCO ₂ Низький PETCO ₂ , який зменшується під час навантаження Відсутність осциляторної |

| | | вентиляції навантаження | вентиляція навантаження | | вентиляції навантаження |
|------------|--|----------------------------|----------------------------|--------------------|-----------------------------|
| 5.1.12 КПС | | Прекапілярна ЛГ | Посткапілярна ЛГ | Прекапілярна ЛГ | Пре- (пост) капілярна ЛГ |

ВВС – вроджена вада серця, ВОХЛ – венооклюзійна хвороба легень, ІЛАГ – ідіопатична легенева гіпертензія, КПС – катетеризація правих відділів серця, ЛА – легенева артерія, ЛАГ – легенева артеріальна гіпертензія, ЛАГ-СС – легенева артеріальна гіпертензія, асоційована із системною склеродермією, ЛГ – легенева гіпертензія, ЛП – ліве передсердя, ЛШ – лівий шлуночок, ПП – праве передсердя, ПШ – правий шлуночок, рСТЛА – розрахований систолічний тиск в легеневій артерії, СНзбФВ – серцева недостатність із збереженою фракцією викиду, СНзнФВ – серцева недостатність із зниженою фракцією викиду, ТГВ – тромбоз глибоких вен, ХТЕЛГ – хронічна тромбоемболічна легенева гіпертензія, СаО₂ – сатурація киснем, СаСО₂ – сатурація діоксидом вуглецю, DLCO – дифузійна здатність легень, оцінена за допомогою монооксиду вуглецю, РЕТСО₂ – парціальний тиск діоксиду вуглецю в кінці видиху, СПЕСТ – однофотонна емісійна комп’ютерна томографія, VE/VCO₂ – вентиляційний еквівалент діоксиду вуглецю, V/Q – вентиляційно-перфузійна сцинтиграфія.

* – Однак це може вплинути на людей будь-якого віку та статі; не слід зволікати з діагностикою у чоловіків.

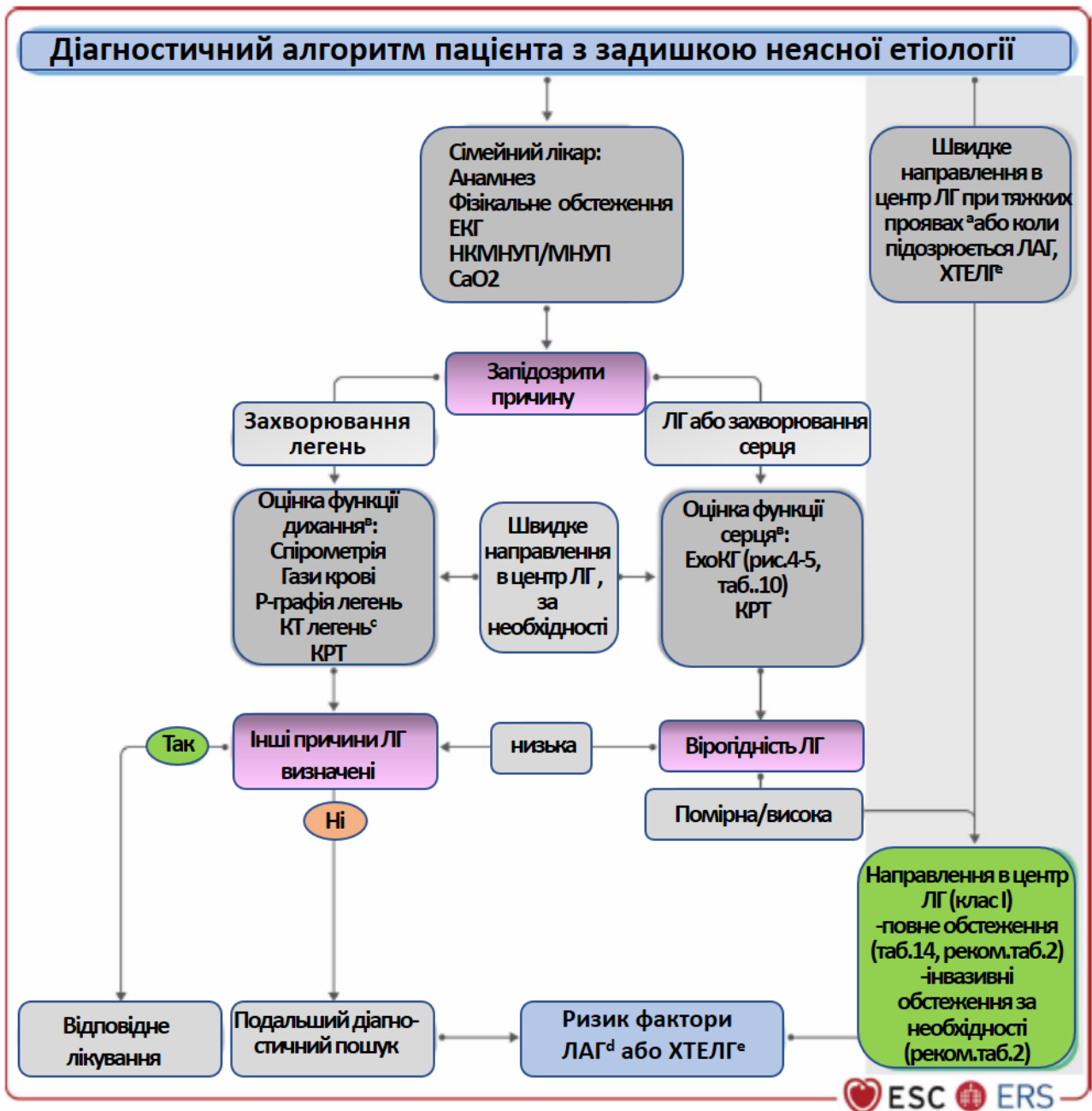


Рисунок 6. Діагностичний алгоритм для пацієнта з задишкою неясної етіології та/або підозрою на легеневу гіпертензію

ЕКГ – електрокардіографія, ЕхоКГ – ехокардіографія, КРТ – кардіореспіраторний тест, КТ – комп’ютерна томографія, ЛАГ – легенева артеріальна гіпертензія, ЛГ – легенева гіпертензія, МНУП – мозковий натрійуретичний пептид, НКМНУП – N-кінцевий 78-амінокислотний про-натрійуретичний пептид, Р-графія – рентгенографія, Реком. – рекомендації, ХТЕЛГ – хронічна тромбоемболічна легенева гіпертензія, CaO₂ – сатурація кисню.

^a – Тяжкі прояви, що викликають занепокоєння: швидке прогресування симптомів, значне зниження функціональних можливостей, пре-синкопальні або синкопальні стани при незначному фізичному навантаженні, ознаки правошлуночкової недостатності.

^b – Оцінка функції легень та серця проводиться спеціалістом згідно правил локальної практики.

^c – Як вказано, легенева КТ ангіографія рекомендована, якщо підозрюється легенева гіпертензія.

^d – Включає захворювання сполучної тканини (особливо, системний склероз), портальну гіпертензію, вірус імунодефіциту людини, обтяжений сімейний анамнез за ЛАГ.

^e – В анамнезі тромбоемболія легеневої артерії, встановлення постійних внутрішньосудинних девайсів, запальні захворювання ШКТ, есенціальна тромбоцитемія, спленектомія, застосування замісної високодозової тиреоїдної гормональної терапії гормонів та злоякісні новоутворення.

5.3. Скринінг і раннє виявлення

Не дивлячись на появу нових лікарських засобів, які попереджають клінічне погіршення, для специфічної терапії ЛАГ [166-168] і ефективних втручань при ХТЕЛГ [102], час від появи симптомів до постановки діагнозу ЛГ залишається на рівні більше 2-ох років [169,170], при цьому у більшості пацієнтів ЛГ виявляється на пізніх стадіях. Зменшення періоду до постановки діагнозу допомагає зменшити емоційну невпевненість пацієнта [171], зменшити витрати ресурсів системи охорони здоров'я, і забезпечити лікування на ранній стадії, коли терапія може бути більш ефективною [172].

Запропонований багатофакторний підхід [172] для полегшення ранньої діагностики включає: 1) скринінг безсимптомних груп високого ризику (при високій поширеності, або коли діагноз впливає на заплановану тактику ведення), включаючи осіб із системною склеродермією (поширеність 5-19%) [173,174], носіїв мутації BMPR2 (14-42%) [33], родичів першої лінії пацієнтів на спадкову ЛАГ [148], і пацієнтів, які проходять обстеження перед трансплантацією печінки (2-9%) [175]; 2) раннє виявлення симптомних пацієнтів з групи ризику з такими станами, як: портальна гіпертензія [176], ВІЛ-інфекція (0,5%) [177], захворювання сполучної тканини (не включаючи системну склеродермію), де більш низькі показники поширеності не дозволяють проводити безсимптомний скринінг; 3) застосування популяційно спрямованої стратегії шляхом використання підходів раннього виявлення пацієнтів в клініках лікування ТЕЛА [178,179], клініках для пацієнтів з розладами дихання [172], у пацієнтів групи ризику, виявлених на основі їх способу життя та/або попередніх досліджень [180].

Скринінг визначається як системне застосування тесту чи тестів для виявлення безсимптомних осіб з групи ризику. Скринінгові методи також можна поширити на осіб, які зі своїми симптомами в іншому випадку не звернулись би за медичною допомогою, щоб полегшити раннє виявлення. Параметри, що використовуються для скринінгу ЛГ оцінювались в першу чергу (але не виключно) у пацієнтів зі склеродермією [172,174], і включали: біомаркер крові (мозковий натрійуретичний пропептид), ЕКГ, ЕхоКГ (визначення СТЛА в спокої і при фізичному навантаженні) [182], функціональні тести оцінки дихання (DLCO і співвідношення форсованої життєвої ємності легень (ФЖЄЛ) до DLCO, а також тестування з фізичним навантаженням включаючи КРТ з фізичним навантаженням (який використовують в поєднанні з алгоритмами скринінгу для зменшення необхідності в КПС) [123,163].

5.3.1. Системний склероз

При системній склеродермії (СС) поширеність ЛАГ 5-19% [174] зі щорічною частотою розвитку ЛАГ 0,7-1,5% [183-185]. Докази клінічної значущості виявлення ЛАГ на ранніх стадіях системної склеродермії були забезпечені програмою скринінгу [186], що виявила менш значні гемодинамічні порушення і кращу виживаність у пацієнтів, які пройшли скринінг, порівняно з групою пацієнтів, які його не пройшли [187], що вказує на велике значення скринінгу для пацієнтів з ЛАГ і СС.

Діагностична точність винятково ЕхоКГ або використання ізольовано одного з інших методів не є оптимальним для діагностики ЛГ [173]. Було розроблено декілька алгоритмів скринінгу, що вивчали використання комбінації клінічних ознак, ЕхоКГ, функціональних дихальних проб і НКМНУП для відбору пацієнтів із СС, що потребують КПС (DETECT [173]; Australian Scleroderma Interest Group [188]). Такі комбіновані підходи дозволили підвищити точність діагностики порівняно з ізольованим використанням ЕхоКГ, або НКМНУП, або функціональних дихальних проб, і дозволяють запобігти проведенню КПС у випадках, коли це не є доцільним і ідентифікувати пацієнтів з СрТЛА 21-24 мм рт.ст. [189]. Таким чином, багатофакторний підхід є виправданим для скринінгу пацієнтів із СС і ЛГ, ЕхоКГ оцінка має відповідати стратегії, що описана в розділі 5.1.5.

Окрім первинного скринінгу, частота проведення скринінгу у безсимптомних пацієнтів із СС лишається невизначеною. Дослідження австралійської групи по вивченню склеродермії, в якому рекомендувалось проводити щорічний скринінг (частина пацієнтів проходила скринінг до 10 разів), зазначили, що у більшості пацієнтів діагностовано ЛАГ при первинному скринінгу; але ті пацієнти, у яких даний діагноз був встановлений при наступних скринінгах, мали більш низькі значення СрТЛА, ОЛС, нижчий ФК ВООЗ, і кращу виживаність, ніж ті, у кого діагноз був встановлений при первинному скринінгу [190]. На основі поточних даних можна стверджувати, що щорічного скринінгу ЛАГ у пацієнтів із СС достатньо. Враховуючи фінансові витрати і емоційну залученість, що пов'язані з регулярним скринінгом, було б доцільним стратифікувати осіб з СС на тих, хто має найвищий і найнижчий ризик виникнення ЛАГ. Фактори ризику ЛАГ включають: 1) клінічні і демографічні фактори (включаючи задишку, тривалість захворювання, симптоми сухості, виразки на пальцях, похилий вік, чоловічу стать); і 2) результати обстежень (наприклад, позитивний профіль антицентромерних антитіл, легка форма інтерстиціального захворювання легень, низький рівень DLCO, підвищене співвідношення ФЖЄЛ/DLCO або підвищений рівень НКМНУП) [174,191]. Нещодавно проведений мета-аналіз показав, що зменшення капілярної щільності, оціненої за допомогою відеокапіляроскопії, або прогресування до важкого активного/пізнього патерну ураження судин також є фактором ризику розвитку ЛГ [192]. Окрім виявлення пацієнтів з підвищеним ризиком ЛАГ, проста модель

прогнозування, що об'єднує клінічну картину, DLCO та рівень НКМНУП, дозволяє ідентифікувати осіб з дуже низькою ймовірністю ЛАГ, які потенційно могли б уникнути специфічних методів діагностики легеневої гіпертензії [183]. Окрім того, КРТ з фізичним навантаженням може допомогти виявити пацієнтів з СС і низьким ризиком розвитку ЛАГ і, таким чином, дозволяє уникнути недоцільної КПС [123].

Рекомендації щодо скринінгу пацієнтів із СС і ЛАГ були складені на основі ключового нарративного питання 3 (додаткові дані, розділ 5.2).

5.3.2. Носії мутації BMPR2

У постійно оновлюємому списку генів, які пов'язані із розвитком ЛАГ, досвід в основному обмежується носіями мутацій BMPR2, у яких ризик розвитку ЛАГ протягом життя складає 20%. При цьому, пенетрантність вища у жінок-носіїв (42%) порівняно з носіями-чоловіками (14%) [33,148,193]. На даний час не існує прийнятої стратегії скринінгу для оцінки розвитку ЛАГ у носіїв мутації BMPR2. Однак, за думкою експертів, безсимптомні родичі тих, хто має позитивний результат скринінгу на мутації, що викликають ЛАГ, підлягають щорічній скринінговій ЕхоКГ [25,26]. Дослідження DELPHI-2, в ході якого проспективно перевірялись носії і їхні родичі, нещодавно продемонструвало зростання частоти ЛАГ на 9,1% протягом 47 ± 27 місяців: у 2 з 55 діагностовано на вихідному рівні, а у 3 із 55 при подальшому спостереженні, що відповідає захворюваності 2,3% на рік [33]. План скринінгу включав ЕКГ, рівень НКМНУП, DLCO, ЕхоКГ, КРТ з навантаженням і додатково КПС, проте в жодному з випадків не була задіяна лише виключно одна ЕхоКГ. Програми скринінгу мають мати багатофакторний підхід, хоча оптимальна стратегія і частота проведення скринінгу лишаються невизначеними і потребують міжнародних і багатоцентрових досліджень.

5.3.3. Портальна гіпертензія

За оцінкою у 1-2% пацієнтів із захворюванням печінки і портальною гіпертензією розвивається Порт-ЛАГ [176,194], що особливо актуально для пацієнтів, у яких розглядається проведення трансюгулярного портосистемного шунтування чи трансплантації печінки. Таким пацієнтам рекомендовано проведення ЕхоКГ для скринінгу на ЛАГ навіть при відсутності симптомів. За допомогою ЕхоКГ СТЛА можна визначити у 80% пацієнтів з портальною гіпертензією, що допомагає прийняти рішення про проведення КПС. У пацієнтів, яких обстежували перед трансплантацією печінки, дослідження показало, що СТЛА >50 мм рт.ст. має чутливість 97% і специфічність 77% для виявлення середньої та тяжкої ЛАГ [195]. Інші дослідження рекомендують проведення КПС при СТЛА >38 мм рт.ст. [196]. Коли проводиться скринінг на Порт-ЛАГ, необхідно оцінити ЕхоКГ ймовірність ЛГ (див. розділ 5.1.5). Згідно з Міжнародним товариством трансплантації печінки пацієнтам, які очікують на трансплантацію печінки, рекомендується щорічно проходити повторне обстеження на ЛАГ, хоча оптимальний інтервал лишається неуточненим [175].

5.3.4. Легенева емболія

ХТЕЛГ зустрічається рідко і є досить часто недіагностованим ускладненням гострої емболії [112]. Відома загальна захворюваність на ХТЕЛГ після перенесеної гострої симптомної ТЕЛА коливається в межах 0,1-11,8% в залежності від досліджуваної вибірки [112,178,197-199].

Систематичний огляд і мета-аналіз повідомили про частоту ХТЕЛГ 0,6% серед всіх випадків пацієнтів з гострою ТЕЛА, 3,2% – серед тих, хто вижив, 2,8% – серед тих, хто вижив без серйозних супутніх захворювань [178]. В багатоцентровому обсерваційному скринінговому дослідженні продемонстровано, що захворюваність на ХТЕЛГ становить 3,7/1000 пацієнтів/рік, а загальна захворюваність становить 0,79% протягом двох років після гострої ТЕЛА [200]. Нещодавнє проспективне обсерваційне дослідження (FOCUS, Follow-up After Acute Pulmonary Embolism) показало, що за дворічний період спостереження частота виникнення ХТЕЛГ і пост-емболічних легеневих порушень складає 2,3% і 16,0% відповідно, в обох випадках дані пов'язані з більш високим ризиком госпіталізації і смерті [201]. Через недостатню обізнаність деяких пацієнтів діагноз ХТЕЛГ може бути встановлений пізно, оскільки першочергово її можна класифікувати, як гостру ТЕЛА [112]. В даному контексті поточні рекомендації не пропонують рутинне спостереження за пацієнтами з ТЕЛА за допомогою методів візуалізації легеневого судинного дерева, але пропонують оцінити індексний візуалізаційний тест, який використовують для діагностики гострої ТЕЛА на наявність ознак ХТЕЛГ. ЕхоКГ є найкращим діагностичним методом першої лінії у пацієнтів з підозрою на ХТЕЛГ [103].

До 50% пацієнтів мають стійкі порушення перфузії після гострої ТЕЛА, але їхня клінічна значимість не уточнена [202-204]. Усіх пацієнтів, у яких симптоми можуть бути пов'язані з посттромботичними відкладеннями в легеневих артеріях, класифікують як осіб, що мають хронічне тромбоемболічне захворювання легень (ХТЕЗЛ) з або без легеневої гіпертензії [54]. І хоча стійка задишка є звичним явищем після гострої ТЕЛА [205], її поширеність у пацієнтів з ХТЕЗЛ без легеневої гіпертензії потребує подальшого вивчення (див. розділ 10.1). Дослідження присвячене скринінгу ХТЕЛГ після гострої ТЕЛА, що проведено за допомогою ЕхоКГ, визначило низьку кількість діагнозів ХТЕЛГ (що не були встановлені раніше) у безсимптомних пацієнтів [206]. Діючі рекомендації з легеневої емболії рекомендують проводити подальшу діагностичну оцінку у безсимптомних пацієнтів з факторами ризику ХТЕЛГ протягом 3-6 місяців [103,207]. Підходи щодо раннього виявлення ХТЕЛГ після гострої ТЕЛА базуються на виявленні пацієнтів з підвищеним ризиком [208]. У пацієнтів з персистуючою задишкою або задишкою, яка виникла вперше після ТЕЛА, у якості неінвазивного методу використовують ЕхоКГ для оцінки вірогідності ЛГ і візуалізацію в поперечних зрізах для оцінки стійких дефектів перфузії. Існує обмежена кількість даних щодо стратегій використання двоенергетичної КТ, КТ-субтракційного йодного картування чи 3D МР - перфузійної візуалізації. Системи оцінки, включаючи критерії виключення

ХТЕЛГ за Leiden [206,209], можуть використовуватись для обґрунтування діагностичних стратегій. КРТ з фізичним навантаженням може виявити характерні особливості обмеження фізичного навантаження при хворобах легеневих судин або дозволяє допустити альтернативний діагноз. Оптимальний час для оцінки симптомів, що сприяє ранньому виявленню ХТЕЛГ, може складати 3-6 місяців після гострої ТЕЛА, що співпадає з рутинною оцінкою ефективності лікування антикоагулянтами, але може виникнути необхідність більш ранньої оцінки при вираженій симптоматиці чи погіршенні стану [54,103].

Рекомендаційна таблиця 3. Рекомендації щодо скринінгу і покращення виявлення легеневої артеріальної гіпертензії і хронічної тромбоемболічної легеневої гіпертензії

| Рекомендації | Клас рекомендації | Рівень доказовості |
|--|-------------------|--------------------|
| Системна склеродермія | | |
| У пацієнтів із системною склеродермією рекомендована щорічна оцінка ризику наявності легеневої артеріальної гіпертензії [183,186] | I | B |
| У дорослих пацієнтів із системною склеродермією, що хворіють >3 років, з форсованою життєвою ємністю легень $\geq 40\%$ і дифузійною здатністю легень <60% рекомендовано виявляти безсимптомних пацієнтів з легеневою артеріальною гіпертензією за алгоритмом DETECT [173,186] | I | B |
| Пацієнтам із системною склеродермією, при якій зберігається задишка, яку неможна пояснити після неінвазивної оцінки, рекомендується проводити катетеризацію правих відділів серця для виключення легеневої артеріальної гіпертензії [185-187] | I | C |
| Оцінку ризику наявності ЛАГ, що базується на наявності задишки в поєднанні з ЕхоКГ або функціональними легенежими пробами та рівня МНУП/НКМНУП, варто враховувати у пацієнтів із системною склеродермією [172,173,186,188,190] | IIa | B |
| У лікарнях, які ведуть пацієнтів із системною склеродермією, слід розглянути алгоритм оцінки ризику легеневої артеріальної гіпертензії | IIa | C |
| У симптомних пацієнтів із системною склеродермією можна розглянути можливість проведення ЕхоКГ з фізичним навантаженням, кардіореспіраторний тест з фізичним навантаженням або МРТ серця для подальшого прийняття рішення щодо проведення катетеризації правих відділів серця | IIb | C |
| У пацієнтів із захворюваннями сполучної тканини з оверлеп-синдромом, схожим на системну склеродермію, можна розглядати проведення щорічної оцінки ризику легеневої артеріальної гіпертензії | IIb | C |
| Хронічна тромбоемболічна легенева гіпертензія/хронічне тромбоемболічне захворювання легень | | |

| | | |
|--|-----|---|
| У пацієнтів із персистою або вперше виниклою задишкою або обмеженнями при фізичному навантаженні після ТЕЛА рекомендована подальша діагностика для оцінки ХТЕЛГ/ХТЕЗЛ [103] | I | C |
| Симптомних пацієнтів з невідповідністю перфузійних дефектів при обстеженні легень після 3 місяців антикоагулянтної терапії з приводу гострої ТЕЛА необхідно направити в центр ЛГ/ХТЕЗЛ після оцінки результатів ЕхоКГ, МНУП/НКМНУП і кардіореспіраторного тесту з фізичним навантаженням [203,206] | I | C |
| Інші | | |
| Консультації з приводу ризику ЛАГ і щорічний скринінг рекомендовано пацієнтам з позитивним результатом тесту на мутації, що викликають ЛАГ, а також родичам першої лінії пацієнтів зі спадковою ЛГ [33] | I | B |
| Пацієнтам, які направлені на трансплантацію печінки, в якості скринінгу рекомендовано проведення ЕхоКГ для оцінки наявності ЛГ | I | C |
| Подальші дослідження (ЕхоКГ, рівень МНУП/НКМНУП, функціональні дихальні тести і/або кардіореспіраторний тест) варто розглянути у симптомних пацієнтів із системним захворюванням сполучної тканини, портальною гіпертензією або ВІЛ-інфекцією для скринінгу на наявність ЛАГ [172] | IIa | B |

ВІЛ – вірус імунодефіциту людини, ЕхоКГ – ехокардіографія, ЛАГ – легенева артеріальна гіпертензія, ЛГ – легенева гіпертензія, МНУП – мозковий натрійуретичний пептид, МРТ – магнітно-резонансна томографія, НКМНУП – N-кінцевий мозковий про-натрійуретичний пептид, ТЕЛА – тромбоемболія легеневої артерії, ХТЕЗЛ – хронічне тромбоемболічне захворювання легень, ХТЕЛГ – хронічна тромбоемболічна легенева гіпертензія.

6. ЛЕГЕНЕВА АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ (група 1)

6.1. Клінічна характеристика

Симптоми ЛАГ є неспецифічними і, в основному, пов'язані із прогресуючою дисфункцією ПШ (див. розділ 5.1.1), що, в свою чергу, є наслідком прогресування легеневої васкулопатії (рисунок 7). Прояви ЛАГ можуть змінюватись залежно від захворювання, з яким пов'язана ЛАГ, а також залежно від супутніх станів. Більш детальний опис окремих підгруп наданий в розділі 7.

6.2. Оцінка тяжкості та ризику

6.2.1. Клінічні параметри

Клінічне оцінювання – це ключова частина оцінки пацієнта з ЛАГ, оскільки надає цінну інформацію для визначення тяжкості захворювання, поліпшення, погіршення чи стабільності стану в динаміці. Важливу інформацію при спостереженні дає зміна в ФК ВООЗ (таблиця 15) та наявність епізодів загроудинних болей, аритмій, кровохаркання, синкопальних станів і ознак правошлуночкової недостатності. При фізикальному огляді варто оцінювати частоту серцевих скорочень, ритм, артеріальний тиск, ціаноз, розширення яремних вен, набряки, асцит і плевральний випіт. ФК ВООЗ є одним із самих надійних предикторів

виживаності, як під час встановлення діагнозу, так і при подальших спостереженнях [210-212], а погіршення за оцінкою ФК ВООЗ є одним із найбільш тривожних показників прогресування захворювання і має спонукати до проведення подальших досліджень для виявлення причини/причин клінічного погіршення [210,213,214].

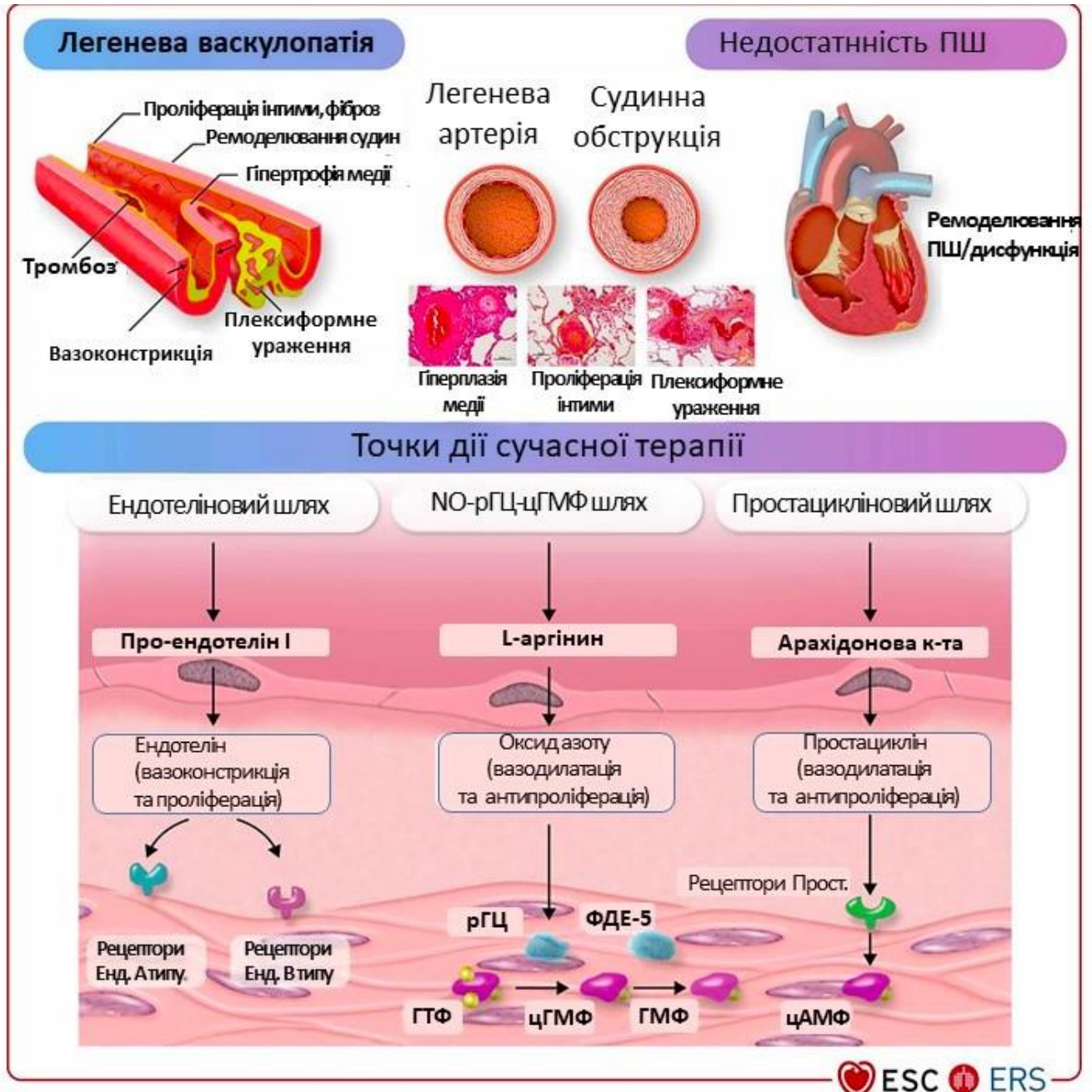


Рисунок 7. Патофізіологія і точки дії сучасної терапії легеневої артеріальної гіпертензії (група 1)

ГМФ – гуанозинмонофосфат, ГТФ – гуанозин-5-трифосфат, Енд. – ендотелін, Прост. – простациклін, ПШ – правий шлуночок, рГЦ – розчинна гуанілатциклаза, ФДЕ-5 – фосфодіестераза 5, цАМФ – циклічний аденозин монофосфат, цГМФ – циклічний гуанозинмонофосфат.

Таблиця 15. Класифікація Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) функціонального статусу пацієнта з легеневою гіпертензією

| Клас | Опис* |
|-------------|---|
| I ФК ВООЗ | Пацієнти з ЛГ, але без обмежень у фізичній активності. Звичайна фізична активність не викликає надмірну задишку або слабкість, болі за грудиною або пресинкопальні стани. |
| II ФК ВООЗ | Пацієнти з ЛГ, що зумовлює незначне обмеження фізичної активності. Комфортно в стані спокою. Звичайна фізична активність викликає надмірну задишку або слабкість, болі за грудиною, пресинкопальні стани. |
| III ФК ВООЗ | Пацієнти з ЛГ, що зумовлює виражене обмеження фізичної активності. Комфортно в стані спокою. Навантаження, що є меншими за звичні, викликають надмірну задишку і слабкість, болі за грудиною чи пресинкопальні стани. |
| IV ФК ВООЗ | Пацієнти з ЛГ, що нездатні виконувати будь-які фізичні навантаження без виникнення симптомів. Пацієнти з вираженими ознаками правошлуночкової СН. Задишка і/або слабкість можуть виникнути навіть в спокої. Дискомфорт посилюється при будь-якій фізичній активності. |

* – Функціональна класифікація легеневої гіпертензії є модифікованою ВООЗ у 1998 році функціональною класифікацією Нью-Йоркської асоціації серця.

6.2.2. Візуалізація

Візуалізаційна оцінка серця відіграє важливу роль в спостереженні за пацієнтами з ЛАГ. Деякі параметри ЕхоКГ і МРТ були запропоновані для моніторингу функції правого шлуночку при оцінці перебігу ЛАГ. У таблиці S2 наведено перелік параметрів візуалізації і їх відносних порогових значень, асоційованих з підвищеним і зниженим ризиком несприятливих подій.

6.2.2.1. Ехокардіографія

ЕхоКГ – широкодоступний метод візуалізації і легко виконується біля ліжка пацієнта. Вкрай важливо, щоб спеціалісти з ЛГ проводили високоякісну ЕхоКГ оцінку, таким чином зменшуючи варіабельність показників через проведення дослідження різними операторами або в різний час. Необхідно відмітити, що оцінка СТЛА в спокої не впливає на прийняття терапевтичного рішення [212,215,216]. Підвищення рівня СТЛА не обов'язково відображає прогресування захворювання і зниження СТЛА не обов'язково відображає покращення стану.

Не дивлячись на складну геометрію правих відділів серця, ЕхоКГ показники розмірів правих відділів серця, включаючи площу ПШ і ПП, індекс ексцентричності ЛШ, надають важливу клінічну інформацію в діагностиці ЛАГ [217,218]. Дисфункцію ПШ можна оцінити за допомогою таких параметрів як: фракційна

змінна площі, систолічна екскурсія кільця трикуспідального клапана (TAPSE), міокардіальний стрейн вільної стінки ПШ при проведенні тканинної доплерографії і 2D-спекл-трекінг ЕхоКГ [219-224]. Всі вказані показники є ізоволюметричні та фази вигнання індексами, які відображають недостатність ПШ при індукованому навантаженні. Обґрунтування для проведення даних вимірювань є досить переконливими, оскільки показники систолічної функції ПШ оцінюють адаптацію скоротливої здатності ПШ до збільшення постнавантаження, а збільшення розмірів правих відділів серця і розширення нижньої порожнистої вени відображають неспроможність цього механізму, вказуючи на дезадаптацію [225]. Перикардіальний випіт і трикуспідальна регургітація також оцінюються при визначенні перевантаження правого шлуночку і мають прогностичне значення у цих пацієнтів [218,226-228]. Усі ці показники є взаємопов'язаними, а їх оцінка в комплексі надає додаткову прогностичну інформацію в порівнянні з окремою оцінкою певних параметрів [223].

ЕхоКГ також дозволяє виміряти комбіновані параметри, такі як співвідношення TAPSE/СТЛА, яке тісно пов'язане з оцінкою взаємозв'язку між ПШ і ПП, і має прогностичне значення [96,97]. ЕхоКГ вимірювання розмірів ПШ та ПП у поєднанні з індексом ексцентричності ЛШ мають вирішальне значення для оцінки зворотнього ремоделювання ПШ, як нового маркера ефективності лікування [220,229]. Трьохвимірний ЕхоКГ може надати можливість проводити кращу оцінку в порівнянні із стандартною 2D оцінкою, проте існують дані щодо недооцінки об'ємів і фракції викиду, і деякі технічні питання поки залишаються невирішеними [230].

6.2.2.2. МРТ серця

Роль МРТ серця у пацієнтів з ЛАГ була розглянута в кількох дослідженнях і об'єм ПШ, ФВ ПШ і ударний об'єм визначені важливими прогностичними факторами у пацієнтів з ЛАГ [225,231-236]. У пацієнтів з ЛАГ проведення МРТ на початкових етапах обстеження додали прогностичне значення до поточних показників ризику [231,232]. Окрім того, оцінка ризику через 1 рік спостереження за даними МРТ співпадала з оцінкою ризику на основі КПС [237]. Критерії оцінки ризику на основі МРТ, що висвітлені в даних рекомендаціях, включено до таблиці 16 [117,225,231-235,237]. Референтні значення індексу ударного об'єму визначено на основі літературних даних [238]; зміна ударного об'єму на 10 мл (кінцево-діастолічний об'єм ЛШ - кінцево-систолічний об'єм ЛШ) під час спостереження вважається клінічно значущим [239]. Значення використання МРТ серця при спостереженні за пацієнтами було показане в кількох дослідженнях, МРТ серця дозволяє контролювати ефект лікування і вчасно корегувати стратегію лікування, щоб попередити клінічну невдачу [240-242].

Таблиця 16. Комплексна оцінка ризику ЛАГ (трьохрівнева модель)

| Показники прогнозу (оцінка смертності протягом 1 року) | Низький ризик (<5%) | Проміжний ризик (5-20%) | Високий ризик (>20%) |
|--|---|--|--|
| Клінічні показники і референтні значення | | | |
| Ознаки правошлуночкової недостатності | Відсутній | Відсутній | Наявний |
| Прогресування симптомів і клінічних проявів | Немає | Повільно | Швидко |
| Синкопальні стани | Немає | Поодинокі епізоди втрати свідомості* | Повторні епізоди втрати свідомості** |
| ФК ВООЗ | I, II | III | IV |
| 6-ХТ*** | >440 м | 165-440 м | <165 м |
| Кадіореспіраторний тест з фізичним навантаженням | Пікове значення $VO_2 >15$ мл/хв/кг (>65% перед.) $VE/VCO_2 <36$ | Пікове значення VO_2 11-15 мл/хв/кг (35-65% перед.) VE/VCO_2 36-44 | Пікове значення $VO_2 <11$ мл/хв/кг (<35% перед.) $VE/VCO_2 >44$ |
| Біомаркери: МНУП НКМНУП**** | МНУП <50 нг/л НКМНУП <300 нг/л | МНУП 50-800 нг/л НКМНУП 300-1100 нг/л | МНУП >800 нг/л НКМНУП >1100 нг/л |
| Ехокардіографія | Площа ПП <18 см ² TAPSE/СТЛА >0,32 мм/мм рт.ст. Відсутній перикардіальний випіт | Площа ПП 18-26 см ² TAPSE/СТЛА 0,19-0,32 мм/мм рт.ст. Мінімальний перикардіальний випіт | Площа ПП >26 см ² TAPSE/СТЛА <0,19 мм/мм рт.ст. Помірний чи значний перикардіальний випіт |
| МРТ серця***** | ФВПШ >54% ІУО >40 мл/м ² ІКСОПШ <42 мл/м ² | ФВПШ 37-54% ІУО 26-40 мл/м ² ІКСОПШ 42-54 мл/м ² | ФВПШ <37% ІУО <26 мл/м ² ІКСОПШ >54 мл/м ² |
| Гемодинаміка | ТПП <8 мм рт.ст. СІ ≥2,5 л/хв/м ² ІУО >38 мл/м ² СвО ₂ >65% | ТПП 8-14 мм рт.ст. СІ 2,0-2,4 л/хв/м ² ІУО 31-38 мл/м ² СвО ₂ 60-65% | ТПП >14 мм рт.ст. СІ <2,0 л/хв/м ² ІУО <31 мл/м ² СвО ₂ <60% |

ІКСОПШ – індекс кінцево-систолічного об'єму правого шлуночка, ІУО – індекс ударного об'єму, МНУП – мозковий натрійуретичний пептид, МРТ – магнітно-резонансна томографія, НКМНУП – N-термінальний мозковий натрійуретичний пропептид, перед. – передбачуваний, ПП – праве передсердя, ПШ – правий шлуночок, СвО₂ – насичення киснем змішаної венозної крові, СІ – серцевий індекс, СТЛА – систолічний тиск в легеневій артерії, ТПП – тиск у правому передсерді, ФВПШ – фракція викиду ПШ, ФК ВООЗ – функціональний клас за класифікацією Всесвітньої організації охорони здоров'я, TAPSE – систолічна екскурсія фіброзного кільця трикуспідального клапана, VE/VCO_2 – вентиляційний еквівалент до виділеного вуглекислого газу, VO_2 – поглинання кисню, 6-ХТ – тест шестихвилинної ходьби.

* – Випадковий синкопальний стан під час важких вправ або випадковий ортостатичний синкопе у стабільного пацієнта.

** – Повторні епізоди синкопе навіть при невеликих або регулярних фізичних навантаженнях.

*** – Зауважте, що результати 6-ХТ залежать від віку, зросту та тяжкості супутніх захворювань.

**** – Щоб адаптувати таблицю з 4-х рівневою моделлю, що продемонстрована в таблиці 18, порогові рівні МНУП і НКМНУП були оновлені порівняно з 2015 роком на основі даних реєстру REVEAL, враховуючи, що європейські валідаційні дослідження використовували початкові референтні значення [274,292,293,295,296,302].

***** – Параметри МРТ серця адаптовані відповідно до розділу 6.2.2.2.

6.2.3. Гемодинаміка

Серцево-легенева гемодинаміка, що оцінюється за допомогою КПС надає важливу прогностичну інформацію як на момент постановки діагнозу, так і при подальшому спостереженні [129,212,213,216,238,243-245,247,248]. Наразі доступні такі показники гемодинаміки, що використовують для стратифікації ризику і прогнозування: тиск в ПП і ОЛС при оцінці ризику за REVEAL [213,249,250], та тиск в ПП, серцевий індекс і рівень сатурації венозної крові при стратифікації ризику за ЄТК/ЄРТ [25,26]. СртЛА надає мало прогностичної інформації, окрім пацієнтів з позитивною відповіддю на гострий вазореактивний тест [129]. Нещодавнє дослідження із Франції, яке об'єднало клінічні та гемодинамічні параметри і виявило, що ФК ВООЗ, результат 6-ХТ, тиск в ПП та індекс ударного об'єму (але не ударний об'єм і рівень сатурації в венозній крові) були незалежними предикторами кінцевих точок [238].

Для конкретизації показника індексу ударного об'єму до таблиці стратифікації ризику (таблиця 16) були додані порогові значення показника – >38 мл/м² та <31 мл/м² для визначення низького і високого ризику відповідно [238].

Оптимальні терміни для наступного проведення КПС не визначені. В той час, як деякі центри регулярно проводять інвазивне вимірювання, інші проводять його лише за клінічними показами і відсутні докази, що будь-яка із цих стратегій пов'язана з кращими результатами (таблиця 17).

Таблиця 17. Запропонована оцінка та терміни спостереження за пацієнтами з легеневою артеріальною гіпертензією

| | На вихідному рівні | Через 3-6 міс. після зміни терапії* | Кожні 3-6 міс. після стабілізації стану* | В разі клінічного погіршення |
|---|--------------------|-------------------------------------|--|------------------------------|
| Обстеження (включаючи оцінку ФК ВООЗ) | | | | |
| Тест з 6-хвилинною ходьбою | | | | |
| Аналіз крові (в тому числі МНУП/НКМНУП) ^{*, **} | | | | |
| ЕКГ | | | | |
| ЕхоКГ або МРТ серця | | | | |
| Газовий аналіз артеріальної крові або пульсоксиметрія ^{****} | | | | |

| | | | | |
|--|--|--|--|--|
| Зміна якості життя, обумовлена діагнозом | | | | |
| КРТ з фізичним навантаженням | | | | |
| КПС | | | | |

ЕКГ – електрокардіографія, ЕхоКГ – ехокардіографія, КПС – катетеризація правих відділів серця, КРТ – кардіореспіраторний тест, МНУП – мозковий натрійуретичний пептид, МРТ – магнітно-резонансна томографія, НКМНУП – N-кінцевий мозковий про-натрійуретичний пептид.

* – Інтервали, які слід коригувати відповідно до потреб пацієнта, етіології легеневої артеріальної гіпертензії, категорії ризику, демографії та супутніх захворювань.

** – Основні лабораторні дослідження, включаючи загальний аналіз крові, МНВ (у пацієнтів, які отримують антагоністи вітаміну К), креатинін, натрій, калій, АСТ/АЛТ, білірубін, мозковий натрійуретичний пептид/мозковий натрійуретичний пропептид.

*** – Розширені лабораторні дослідження (наприклад, тиреотропний гормон, тропонін, сечова кислота, стан заліза тощо) відповідно до клінічних даних.

**** – Газовий аналіз артеріальної крові проводити лише при первинному обстеженні, але у стабільних пацієнтів він може бути замінений на пульсоксиметрію під час подальших спостережень.

6.2.4. Толерантність до фізичних навантажень

Тест з 6-хвилинною ходьбою – це фізичне навантаження, яке найбільш часто використовується в центрах ЛГ. 6-ХТ простий в виконанні, не дорогий і добре сприймається пацієнтами, медичними співробітниками та медичними закладами, як важливий і валідований критерій оцінки стану при ЛГ. Як і всі інші критерії оцінки стану пацієнтів з ЛГ, результати 6-ХТ варто інтерпретувати в клінічному контексті. На результат 6-ХТ впливають такі фактори, як стать, вік, зріст, вага, супутні захворювання, потреба в кисні, інструктаж і мотивація. Результати тесту зазвичай представляються у вигляді абсолютних значень (в метрах), а не у вигляді відсотків від прогнозованого значення. Зміни в результатах 6-ХТ – це параметр, який найбільш часто використовують в клінічних дослідженнях ЛГ як основну кінцеву точку, ключову вторинну кінцеву точку або компонент для визначення клінічного погіршення [251]. Нещодавнє дослідження показало, що кращі абсолютні порогові значення для визначення 1-річної смертності та 1-річного виживання відповідно були 165 м і 440 м [252]. На основі клінічних результатів виявлено, що поліпшення результату 6-ХТ мало меншу прогностичну цінність, ніж його погіршення (смертність і виживання) [250,252,253]. Ці результати відповідають спостереженням з клінічних випробувань та реєстрів [254,255]; однак, немає єдиного порогу, що застосовується до всіх пацієнтів [256]. Деякі дослідження також показали, що додавання до результатів CaO_2 артеріальної крові (вимірюного пульсоксиметром) та частоти серцевих скорочень можуть покращити прогностичну цінність [246,257]. Гіпоксемія під час тесту з 6-ХТ пов'язана з гіршим виживанням, але ці висновки все ще чекають підтвердження у великих багатоцентрових дослідженнях.

Ступінчастий тест човникової ходьби (СТЧХ) – це максимально наближений альтернативний тест для оцінки пацієнтів з ЛАГ. Він має потенційну перевагу перед 6-ХТ в тому, що він не має ефекту межі; крім того, він зберігає простоту у виконанні

тесту «на місці», на відміну від КРТ. Однак досвід використання СТЧХ при ЛАГ на даний час обмежений [258].

КРТ з фізичним навантаженням – неінвазивний метод оцінки функціональних можливостей та обмежень при фізичних навантаженнях. Він зазвичай виконується з максимальним фізичним навантаженням і безпечний навіть у пацієнтів з важкими обмеженнями у фізичних навантаженнях [259,260]. Більшість центрів ЛГ використовують додатковий протокол ступінчастого наростання навантаження, хоча тест ще не був стандартизований для цієї популяції пацієнтів. Надійні прогностичні дані щодо VO_2 і VE/VCO_2 було виявлено в трьох дослідженнях, всі вони були розраховані при багатофакторному аналізі [261-263]. Якщо VO_2 пов'язати з ІУО, то показник надасть корисну інформацію для подальшої стратифікації пацієнтів з ЛАГ і проміжним ризиком [264]. Однак значення КРТ з фізичним навантаженням в комбінації з клінічними та гемодинамічними показниками залишається в більшості недослідженим.

6.2.5. Біохімічні маркери

Були зроблені значні зусилля для виявлення додаткових біомаркерів захворювань легеневих судин, які можна використовувати для оцінки прогнозу [265-272], для діагностики та розподілу на підтипи пацієнтів з ЛГ [270,273-276], а також для визначення відповіді на лікування ЛАГ [266]. Нові білки, пов'язані з ЛАГ та ремоделюванням судин, включають кісткові морфогенетичні білки 9 і 10 і трансляційно контрольований білок пухлини [270,277,278]. Протеомний скринінг при ІЛАГ та СЛАГ визначив мультимаркерну панель з прогностичною інформацією на додаток до шкали ризику REVEAL [271]. Інше дослідження показало, що ранній розвиток ЛАГ, асоційованої з системною склеродермією, був передбачений високим рівнем циркулюючого хемокіну 4 [276]. Однак жоден з цих біомаркерів не був впроваджений в клінічну практику.

МНУП і НКМНУП залишаються єдиними біомаркерами, які рутинно використовують в клінічній практиці в центрах ЛГ, корелюючи із міокардіальним стресом та забезпечуючи прогностичну інформацію [279]. МНУП і НКМНУП не є специфічними для ЛГ, оскільки вони можуть бути підвищеними при інших формах серцевих захворювань, проявляючи значну варіабельність. Запропоновані раніше референтні значення МНУП (<50, 50-300 і >300 нг/л) і НКМНУП (<300, 300-1400, і >1400 нг/л) для низького, середнього і високого рівнів ризику відповідно в моделі оцінки ризиків ЄТК/ЄРТ на вихідному рівні та під час спостереження є прогностичними для виникнення довгострокових подій і можуть використовуватися для прогнозування ефективності лікування [266]. Уточнені порогові значення для МНУП (<50, 50-199, 200-800, і >800 нг/л) і НКМНУП (<300, 300-649, 650-1100, і >1100 нг/л) для низького, середньо-низького, середньо-високого і високого рівнів ризику відповідно, нещодавно були введені для чотирьохрівневої стратегії оцінки ризику (див. розділ 6.2.7) [280].

6.2.6. Показники результатів, про які повідомляє пацієнт

Показник результату, про який повідомляється пацієнтом (ПРПП) – це термін, що означає результати стану здоров'я, які «самостійно повідомляються» пацієнтом. Це досвід життя пацієнта з ЛГ і його вплив на оточуючих, які піклуються про нього, включаючи симптоматичні, інтелектуальні, психосоціальні, духовні та цілеспрямовані аспекти захворювання і його лікування. Незважаючи на успіхи в лікуванні, що покращують виживаність, у пацієнтів з ЛАГ є низка неспецифічних, але виснажливих симптомів, які впливають на якість життя [281,282].

ПРПП залишаються недостатньо використаними показниками. Засоби валідовані у пацієнтів з ЛГ мають використовуватися для оцінки якості життя у окремих пацієнтів [282,283]. Раніше спиралась на типові ПРПП, які вивчалися у пацієнтів з ЛАГ, але, можливо, через недостатню чутливість не було виявлено змін при ЛАГ [284,285]. Для вирішення цієї проблеми розроблено і валідовано ряд специфічних для ЛГ методів оцінки зміни якості життя (наприклад, Кембріджський огляд результатів легеневої гіпертензії (CAMPHOR) [286], emPHasis-10 [282,287], Життя з легеневою гіпертензією [288] і Симптоми легеневої гіпертензії та вплив (PAIN-SYMPLAST) [289]. Ці ПРПП специфічні для хвороби та дозволяють прослідкувати функціональний статус, клінічне погіршення та прогноз при ЛАГ, і вони є більш чутливими до відмінностей у статусі ризику, ніж загальні типові ПРПП [290,291]. Крім того, шкали якості життя забезпечують незалежну прогностичну інформацію [287].

6.2.7. Комплексна прогностична оцінка, оцінка ризиків та цілі лікування

У рекомендаціях ЄТК/ЄРТ-2015 з діагностики та лікування ЛГ оцінка ризику базувалась на мультифакторному підході з використанням трьохрівневої моделі для класифікації пацієнтів з низьким, середнім або високим ризиком смерті. Спочатку ці рівні визначали ймовірності смерті протягом 1 року – <5%, 5-10% і >10%, відповідно [25,26]. З тих пір дані реєстру показали, що рівень смерті протягом 1-го року серед осіб проміжного та високого ризику іноді були вищими, ніж прогнозувалося (тобто до 20% у групі проміжного ризику та >20% у групі високого ризику). Ці цифри були оновлені у переглянутій трьохрівневій моделі ризику (таблиця 16) [292-294].

Декілька скорочених підходів щодо стратифікації ризиків ЄТК/ЄРТ 2015 року були представлені і незалежно перевірені за допомогою Реєстру легеневої артеріальної гіпертензії Швеції (SPANR) [292], порівняльного, перспективного реєстру нещодавно розпочатої терапії легеневої гіпертензії (COMPERA) [293] та Французького реєстру ЛГ (FPHR) [295]. Інші інструменти стратифікації ризиків були розроблені на основі американського REVEAL, включаючи калькулятор оцінки ризику REVEAL 2.0 та скорочену версію (REVEAL Lite 2) [249,296]. У всіх цих дослідженнях ФК ВООЗ, дистанція 6-ХТ і рівень МНУП або НКМНУП виявились показниками з найбільшою прогностичною цінністю.

Основним обмеженням трьохрівневої оцінки ризику ЄТК/ЄРТ 2015 року є те, що 60-70% пацієнтів класифікуються як з проміжним ризиком [292-295,297-303]. Зроблена початкова спроба субстратифікувати групу проміжного ризику з використанням модифікованої середньої оцінки у рівнянні SPANR (з середньо-низьким 1,5-1,99 та середньо-високим 2,0-2,49 в якості порогових значень) показала, що група середньо-високого ризику була пов'язана з гіршою виживаністю [302]. Також були зроблені спроби подальшого покращення стратифікація ризику шляхом вивчення додаткового значення нових біомаркерів [304], або шляхом визначення структури і функції ПШ за допомогою ЕхоКГ та МРТ [231,305,306]. Інші стратегії включали оцінку функції нирок [307] або поєднання дистанції 6-ХТ зі співвідношенням TAPSE/СТЛА [96,97]; проте, всі ці стратегії повинні бути додатково підтвержені.

Два недавніх реєстрових дослідження оцінили чотирьохрівневий метод визначення ризику базуючись на уточнених порогових рівнях для ФК ВООЗ, дистанції 6-ХТ та НКМНУП (таблиця 18) [280,308]. Пацієнтів класифікували як: із низьким ризиком, середньо-низьким, середньо-високим або високим. Разом ці дослідження включали >4000 пацієнтів з ЛАГ і вони показали, що модель з чотирма рівнями працює для прогнозування смерті, принаймні, так само добре, як модель з трьома рівнями. Чотирьохрівнева модель передбачала виживання у пацієнтів з ІЛАГ, СЛАГ, ЛАГ, асоційованою з лікарськими засобами та токсинами, ЛАГ-ЗСТ (включаючи підгрупу із системною склеродермією), і пацієнтів з Порт-ЛАГ. Показники смертності протягом 1-го року у чотирьох групах ризику становили 0-3%, 2-7%, 9-19% та >20% відповідно. У порівнянні з трьохрівневою моделлю, чотирьохрівнева була більш чутлива до змін ризику від вихідного рівня до подальшого спостереження і ці зміни були пов'язані зі змінами довгострокового ризику смертності. Основною перевагою чотирьохрівневої моделі над трьохрівневою моделлю є краще розподілення всередині групи проміжного ризику, що допомагає керувати прийняттям терапевтичних рішень (див. розділ 6.3.4). З цих причин, чотирьохрівнева модель включена в оновлений алгоритм лікування (рисунок 9). Однак трьохрівнева модель зберігається для початкової оцінки, яка повинна бути комплексною і включати в себе ЕхоКГ та гемодинамічні показники, для яких граничні значення для чотирьохрівневої моделі ще не встановлені.

Кілька досліджень визначили ФК ВООЗ, дистанцію 6-ХТ і рівень МНУП/НКМНУП як найсильніші прогностичні предиктори [293,295,296]. При використанні скорочених методів оцінки ризиків відсутність результатів даних обстежень є важливим обмеженням. REVEAL Lite 2 забезпечує точний прогноз, коли один із ключових показників (ФК ВООЗ, дистанція 6-ХТ або рівень МНУП/НКМНУП) відсутній, але втрачає точність, коли відсутні два вищевказані показники [293,296]. Базовий трьохрівневий метод оцінки ризику SPANR/COMPERA був розроблений за умови використання принаймні двох показників, а чотирьохрівнева модель розроблена і перевірена на пацієнтах, для

яких доступні всі три показники. Тому рекомендується використовувати принаймні ці три параметри для стратифікації ризику. Проте, два компоненти все ж таки можуть бути використані за відсутності даних одного з обстежень, а особливо у випадках, коли один функціональний критерій (ФК ВООЗ або дистанція 6-ХТ) поєднується з значенням МНУП або НКМНУП [296].

В сукупності, наявні дослідження підтримують оснований на оцінці ризику цілеспрямований підхід для лікування пацієнтів з ЛАГ, коли досягнення та/або підтримка статусу низького ризику є сприятливим та рекомендованим (ключовий наратив 4, додаткові дані, розділ 6.1) [298,300,303,309,310]. Для стратифікації ризику на етапі діагностики використання трьохрівневої моделі рекомендується з урахуванням якомога більшої кількості факторів (таблиця 16), з акцентом на тип захворювання, ФК ВООЗ, дистанцію 6-ХТ, рівень МНУП або НКМНУП та показники гемодинаміки. Надалі, чотирьохрівневу модель (таблиця 18) рекомендується розглядати як основний інструмент стратифікації ризику, але при необхідності використовувати інші методи, особливо візуалізацію правих відділів серця та гемодинамічні показники. На будь-якому етапі повинні також розглядати індивідуальні фактори, такі як вік, стать, тип захворювання, супутні захворювання і функція нирок.

Таблиця 18. Комплексна оцінка ризику легеневої артеріальної гіпертензії (чотирьохрівнева модель)

| Показники прогнозу | Низький ризик | Проміжний-низький ризик | Проміжний-високий ризик | Високий ризик |
|--------------------------------|---------------|-------------------------|-------------------------|---------------|
| Нараховані бали | 1 | 2 | 3 | 4 |
| ФК ВООЗ | I чи II* | - | III | IV |
| Дистанція при 6-ХТ, м | >440 | 320-440 | 165-319 | <165 |
| Рівень МНУП або НКМНУП, * нг/л | <50 <300 | 50-199 300-649 | 200-800 650-1100 | >800 >1100 |

МНУП – мозковий натрійуретичний пептид, НКМНУП – N-кінцевий мозковий про-натрійуретичний пептид, ФК ВООЗ – функціональний клас за класифікацією Всесвітньої організації охорони здоров'я, 6-ХТ – тест шестихвилинної ходьби.

* – ФК ВООЗ I і II надає 1 бал, що пов'язано з хорошим довгостроковим виживанням.

6.3. Лікування

Згідно з переглянутим гемодинамічним визначенням, ЛАГ може бути діагностована у пацієнтів із СрТЛА >20 мм рт.ст. і ОЛС >2 од. Вуда. Проте ефективність лікарських засобів, схвалених для лікування ЛАГ, була продемонстрована лише у пацієнтів з СрТЛА \geq 25 мм рт.ст. та ОЛС >3 од. Вуда (див. додаткові дані, таблиця S1). Немає даних про ефективність терапії у пацієнтів з СрТЛА <25 мм рт.ст. і ОЛС <3 од. Вуда. Отже, для таких пацієнтів ефективність специфічних лікарських засобів, схвалених для ЛАГ, не встановлено. Те ж саме стосується і ЛГ на фоні фізичного навантаження, що по визначенню не відповідає

діагностичним критеріям легеневої артеріальної гіпертензії. Пацієнти з високим ризиком розвитку ЛАГ, наприклад, пацієнти з системною склеродермією або родичі пацієнтів з СЛАГ, повинні бути направлені до центру ЛГ для персоніфікованого прийняття рішень.

6.3.1. Загальні заходи

Ведення пацієнтів з ЛАГ вимагає комплексної стратегії лікування та мультидисциплінарного підходу. Окрім застосування ЛАГ-специфічних лікарських засобів, загальні заходи і догляд в особливих ситуаціях є невід'ємними компонентами оптимізованої допомоги. У цьому контексті системні наслідки ЛГ і правошлуночкової СН, які часто сприяють прогресуванню захворювання, що слід контролювати [119].

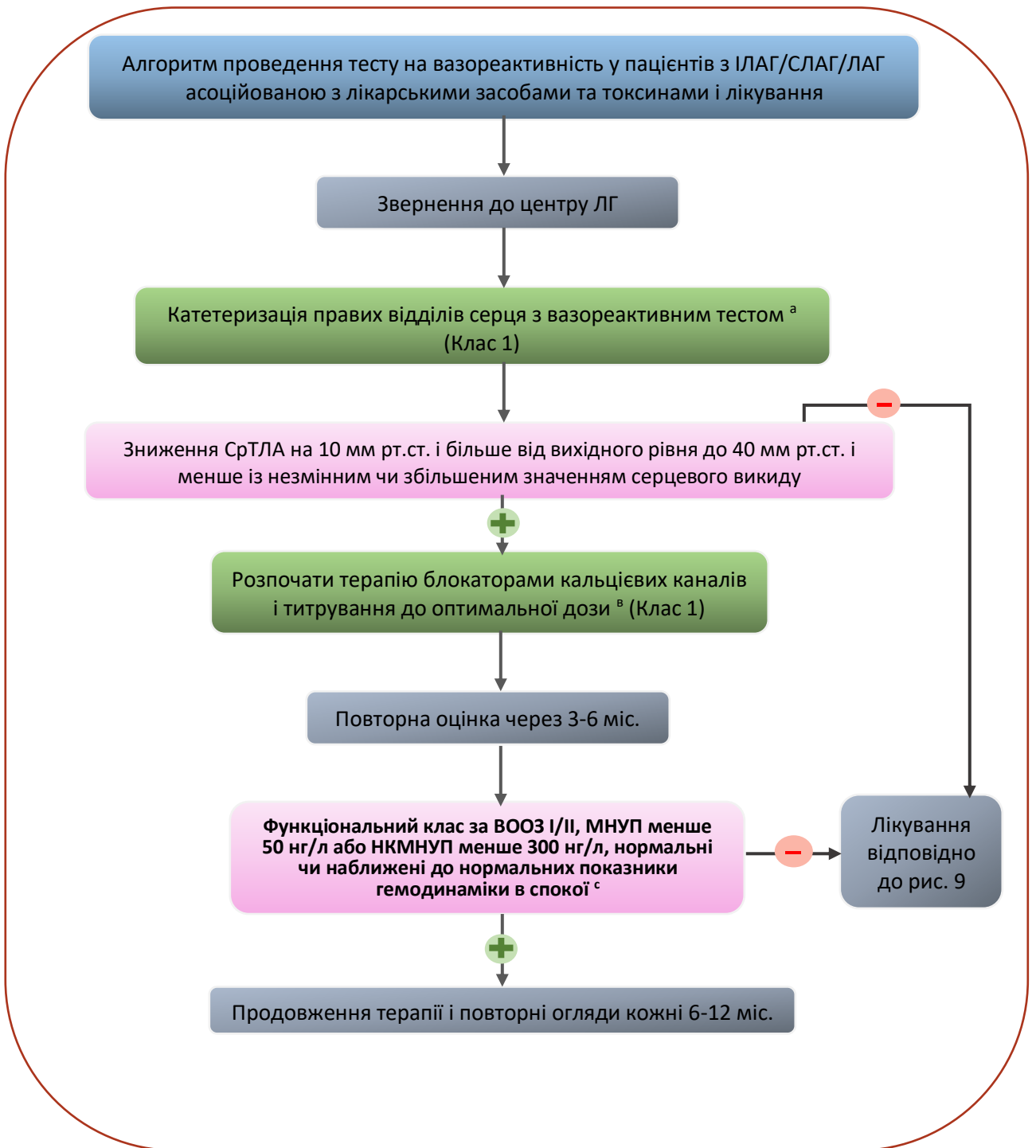


Рисунок 8. Алгоритм тестування на вазореактивність пацієнтів з передбачуваним діагнозом ідіопатичної, спадкової або асоційованої з лікарськими засобами легеневої артеріальної гіпертензії

ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я, ЛАГ – легенева артеріальна гіпертензія, МНУП – мозковий натрійуретичний пептид, НКМНУП – N-кінцевий про-мозковий натрійуретичний пептид, СрТЛА – середній тиск в легеневій артерії.

^a – Інгаляційний оксид азоту та інгаляційний ілопрост є рекомендованими; внутрішньовенний епопростенол може використовуватися, якщо інгаляційні оксид азоту або ілопрост недоступні.

^b – Дивись деталі в тексті.

^c – СрТЛА ≤30 мм рт.ст. та ОЛС ≤4 од. Вуда.

Рекомендаційна таблиця 4. Рекомендації щодо оцінки тяжкості захворювання та ризику смерті у пацієнтів з легеневою артеріальною гіпертензією

| Рекомендації | Клас рекомендації | Рівень доказовості |
|---|-------------------|--------------------|
| Рекомендується оцінювати тяжкість захворювання у пацієнтів з ЛАГ за допомогою панелі даних, отриманих при клінічній оцінці, з тестів з фізичним навантаженням, біохімічних маркерів, ЕхоКГ і гемодинамічних параметрів [212,213,216,249,292,293,295,296,302,307] | I | B |
| Рекомендується досягнення та підтримка профілю низького ризику на фоні оптимізованої медикаментозної терапії, що є основною метою лікування у пацієнтів з ЛАГ [210,212,213,216,298,300,303,309,310] | I | B |
| Для стратифікації ризику на момент діагностики рекомендується використовувати трьохрівневу модель (низький, проміжний і високий ризик) з урахуванням всіх наявних даних, включаючи гемодинаміку [292,293,295] | I | B |
| Для стратифікації ризику при спостереженні використовують чотирьохрівневу модель (низький, проміжний-низький, проміжний-високий та високий ризик) базуючись на ФК ВООЗ, дистанції 6-ХТ та рівні МНУП/НКМНУП, при необхідності враховуються додаткові дані [280,308] | I | B |
| При деяких патологіях, асоційованих з ЛАГ, та у пацієнтів із супутніми захворюваннями оптимізація терапії повинна розглядатися на індивідуальній основі, враховуючи, що профіль низького ризику не завжди досяжний [293,294,299,311] | IIa | B |

ФК ВООЗ – функціональний клас за класифікацією Всесвітньої організації охорони здоров'я, ЕхоКГ – ехокардіографія, ЛАГ – легенева артеріальна гіпертензія, МНУП- мозковий натрійуретичний пептид, НКМНУП - N-кінцевий мозковий про-натрійуретичний пептид, 6-ХТ – тест шестихвилинної ходьби.

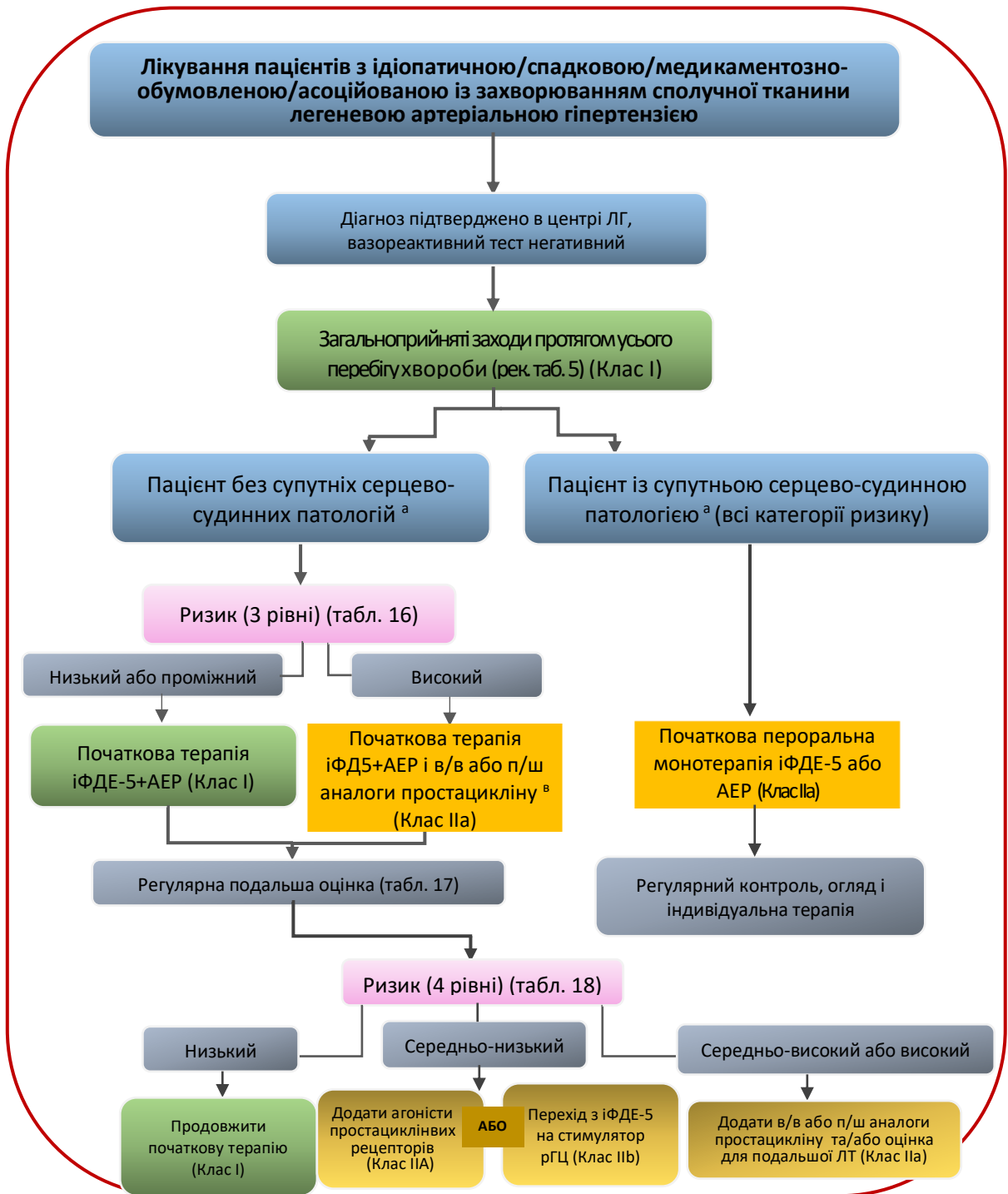


Рисунок 9. Алгоритм лікування пацієнтів з ідіопатичною, спадковою, асоційованою з захворюванням сполучної тканини або лікарським засобом легеневою артеріальною гіпертензією

АЕР – антагоністи ендотелінових рецепторів, іФДЕ-5 – інгібітори фосфодіестерази 5, ЛАГ – легенева артеріальна гіпертензія, ЛТ – трансплантація легень, в/в – внутрішньовенно, п/ш – підшкірно, рек. – рекомендації, рГЦ – розчинна гуанілатциклаза.

^a – Супутні серцево-судинні патології – стани, пов’язані з підвищеним ризиком діастолічної дисфункції лівого шлуночка, включають ожиріння, гіпертензію, цукровий діабет та ішемічну хворобу серця; супутні захворювання легень можуть включати ознаки паренхіматозного захворювання легень легкого ступеня і часто пов’язані з низькою DLCO (<45% від прогнозованого значення).

^b – Аналоги простацикліну: внутрішньовенний епопростенол або в/в чи п/ш трепростиніл.

6.3.1.1. Фізична активність та контрольована реабілітація

Рекомендації ЄТК/ЄРТ 2015 з діагностики та лікування ЛГ пропонують заохочувати пацієнтів до активності в межах їхніх функціональних можливостей [25,26]. Оскільки додаткові дослідження показали позитивний вплив фізичних вправ на толерантність до фізичних навантажень (дистанція 6-ХТ) та якість життя [312-316]. Велике рандомізоване контрольоване дослідження (РКД) в 11 центрах у 10 європейських країнах, включаючи 116 пацієнтів з ЛАГ/ХТЕЛГ на ЛАГ-специфічній терапії, показали значне поліпшення: результату 6-ХТ на $34,1 \pm 8,3$ м, якості життя, ФК VOO_3 , і піку VO_2 в порівнянні зі стандартною медичною допомогою [315]. Оскільки до більшості досліджень були включені пацієнти, які були стабільними, пацієнти з ЛАГ повинні лікуватися стандартною фармакологічною терапією і бути в стабільному клінічному стані перед початком контрольованої програми реабілітації. Створення спеціалізованих реабілітаційних програм для пацієнтів з ЛГ ще більше розширить доступ пацієнтів до цього методу [317].

6.3.1.2. Антикоагулянти

Існує декілька причин щодо застосування антикоагулянтів у пацієнтів з ЛАГ. Гістопатологічні зразки, отримані з легень пацієнтів з ЛАГ, показали наявність тромбозу на місці (in situ) в легеневиких судинах. Пацієнти з ВВС або аневризмами ЛА можуть мати тромбоз в центральних легеневиких артеріях. Порушення коагуляційної та фібринолітичної систем вказує на про-коагуляційний стан у пацієнтів з ЛАГ [318].

Найбільший на даний момент аналіз даних реєстру показав потенційне збільшення виживаності пов’язане з антикоагулянтною терапією на фоні ІЛАГ [319], але цей висновок не було підтверджено [320]. Два останніх мета-аналізи також підтвердили висновок, що використання антикоагулянтів може поліпшити виживаність у пацієнтів з ІЛАГ [321,322]. Однак, жодне з включених досліджень не було методологічно надійним. Незважаючи на відсутність доказів, дані реєстру отримані в період з 2007 по 2016 роки показали, що антикоагулянти були використані у 43% пацієнтів з ІЛАГ [293]. При ЛАГ, пов’язаній з системною склеродермією, дані реєстру та мета-аналіз рівномірно вказали, що антикоагулянти можуть бути шкідливими [320-322]. При ВВС також не проводились РКД щодо прийому антикоагулянтів. Також немає єдиної думки щодо застосування антикоагулянтів у пацієнтів, яким проводять постійну внутрішньовенну терапію аналогами простацикліну; вирішення цього питання залишається на розсуд місцевим центрам.

Оскільки антикоагулянти пов'язані з підвищеним ризиком кровотечі і за відсутності надійних даних не було введено ніяких загальних рекомендацій щодо за або проти застосування антикоагулянтів у пацієнтів з ЛАГ, тому це питання потребує індивідуального прийняття рішення.

6.3.1.3. Діуретики

Правошлуночкова серцева недостатність, пов'язана із затримкою рідини у великому колі кровообігу, зниженням ниркового кровотоку та активацією ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Підвищений тиск наповнення правих відділів передається в ниркові вени, підвищення інтерстиціального та каналцевого гідростатичного тиску всередині ниркової капсули зменшує швидкість клубочкової фільтрації та доставку кисню [119].

Уникнення затримки рідини є однією з ключових цілей у веденні пацієнтів з ЛГ. Як тільки у пацієнтів виникають ознаки серцевої недостатності правих відділів серця і набряки, рекомендується обмеження споживання рідини і використання сечогінних засобів.

Три основні класи діуретиків - петльові діуретики, тіазиди та антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів - використовуються як монотерапія або в комбінації, що визначається клінічною потребою пацієнта і нирковою функцією. Пацієнтам, які потребують прийому діуретиків, необхідно регулярно слідкувати за масою тіла і звернутися до лікаря у разі збільшення ваги. Тісна співпраця між пацієнтами, центрами легеневої гіпертензії, медсестрами та лікарями первинної ланки відіграють важливу роль.

Функцію нирок і сироваткові електроліти слід регулярно контролювати, а також слід уникати внутрішньосудинного об'ємного виснаження, оскільки це може призвести до подальшого зниження серцевого викиду і системного артеріального тиску. Лікарі повинні мати на увазі, що затримка рідини і набряк може не обов'язково сигналізувати про серцеву недостатність правих відділів, але також може бути побічним ефектом терапії легеневої артеріальної гіпертензії [323].

6.3.1.4. Кисень

Хоча застосування кисню зменшує ОЛС і покращує толерантність до фізичного навантаження у пацієнтів з ЛАГ, немає даних, які свідчать про те, що довгострокова киснева терапія має стійкий вплив на перебіг захворювання. Більшість пацієнтів з ЛАГ, окрім пацієнтів з ВВС та легенево-системними шунтами, мають незначну артеріальну гіпоксемію в стані спокою, якщо тільки вони не мають відкритого овального вікна. Дані показують, що нічна киснева терапія не змінює перебіг прогресування синдрому Ейзенменгера [324]. При відсутності надійних даних щодо застосування кисню у пацієнтів з ЛАГ, рекомендації базуються на доказах, отриманих у пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень [325].

При $PaO_2 < 8$ кПа (60 мм рт.ст.; в якості альтернативи, $CaO_2 < 92\%$) визначеному принаймні два рази, пацієнтам рекомендується отримувати кисень для досягнення

$\text{PaO}_2 > 8$ кПа. Можна розглядати амбулаторне застосування кисню, коли є докази користі щодо покращення симптомів та корекції десатурації на фоні фізичних вправ [326,327]. Нічну кисневу терапію слід розглядати у випадку десатурації під час сну [328].

6.3.1.5. Серцево-судинні лікарські засоби

Не існує даних переконливих клінічних випробувань щодо користі і безпеки лікарських засобів, які є ефективними при системній гіпертензії або недостатності лівих відділів серця, наприклад інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ), блокаторів рецепторів ангіотензину II (БРАП), комбінації інгібітора рецепторів ангіотензину II та неприлізину (АРНІ), інгібіторів натрій-залежного котранспортеру глюкози-2 (ІНЗКТГ2), бета-адреноблокаторів або івабрадину у пацієнтів з ЛАГ. У цій групі пацієнтів дані лікарські засоби можуть призвести до потенційно небезпечного зниження артеріального тиску, частоти серцевих скорочень або і того, і іншого. Окрім того, ефективність дигоксину/дигітоксину не була задокументована при ЛАГ, але ці лікарські засоби можуть використовуватися для сповільнення частоти шлуночкових скорочень у пацієнтів з ЛАГ, у яких розвивається тахіаритмія передсердь.

Коментар робочої групи: на момент розробки клінічної настанови лікарський засіб дигітоксин в Україні не зареєстрований.

6.3.1.6. Анемія і залізодефіцитний стан

Дефіцит заліза часто зустрічається у пацієнтів з ЛАГ і визначається сироватковим феритином < 100 мкг/л; або сироватковим феритином 100-299 мкг/л і насиченням трансферину $< 20\%$ [329]. Основні патологічні механізми виникнення цього стану є комплексними [330-333]. У пацієнтів з ЛАГ дефіцит заліза асоціюється із порушенням функції міокарда, загостренням симптомів, а також підвищеним ризиком смертності [333,334]. На основі цих даних необхідно проводити регулярний моніторинг стану заліза (сироваткове залізо, феритин, насичення трансферину, розчинні трансферинові рецептори) всім пацієнтам з ЛАГ.

У пацієнтів з тяжкою залізодефіцитною анемією ($\text{Hb} < 7-8$ г/дл) рекомендується внутрішньовенне введення заліза [335-337]. Пероральні препарати заліза, що містять сульфат заліза (Fe^{2+}), глюконат заліза та фумарат заліза, часто погано переносяться, і ефективність лікарського засобу може бути недостатня у пацієнтів з ЛАГ [330,331]. Мальтол трьохвалентного заліза – нова перорально доступна форма заліза і мальтолу. Одне невелике відкрите дослідження показало хорошу переносимість та ефективність у пацієнтів з тяжким перебігом легеневої гіпертензії з дефіцитом заліза легкого та середнього ступеня тяжкості та анемією [338]. На відміну від цього, два невеликих, 12-тижневих, рандомізованих перехресних випробувань, що вивчали додавання препаратів заліза у пацієнтів з ЛАГ без анемії, не виявило значної клінічної користі [339]. Рандомізовані контрольовані

дослідження, що порівнюють пероральний і внутрішньовенний прийом препаратів заліза при ЛАГ, відсутні.

6.3.1.7. Вакцинація

Як загальний захід системи охорони здоров'я, рекомендується вакцинувати пацієнтів з ЛАГ принаймні проти грипу, *Streptococcus pneumoniae* і SARS-CoV-2.

6.3.1.8. Психосоціальна підтримка

Сам факт встановлення діагнозу ЛГ, яке часто відбувається із запізненням і супроводжується вже значними обмеженнями фізичної активності, істотно впливає на психологічні, емоційні та соціальні аспекти життя пацієнтів та членів їх сімей. Симптоми депресії і тривоги, а також розлади адаптації мають високу поширеність у пацієнтів з ЛАГ. ЛАГ також має серйозні наслідки для працездатності та доходу [281,340-344].

Емпатичне та сповнене надії спілкування є важливим для лікарів, які ведуть пацієнтів з ЛАГ. Усвідомлення і знання про хворобу та варіанти її лікування дозволяють пацієнтам брати участь у спільному прийнятті рішень. Адекватні методи діагностичного скринінгу є ключем до виявлення пацієнтів, які потребують направлення для психологічної/психіатричної підтримки, включаючи психофармакологічні лікарські засоби [345], або соціальну допомогу. Групи підтримки пацієнтів можуть відігравати важливу роль, і пацієнтам слід порадити приєднатися до таких груп. Враховуючи обмеження тривалості життя при ЛАГ, розширене планування ведення пацієнтів із направленням до фахівця з послуг паліативної допомоги слід проводити своєчасно [346].

6.3.1.9. Прихильність до лікування

Прихильність до лікування є ключем до успішного ведення ЛАГ. Загалом фактори, які впливають на прихильність, пов'язані з пацієнтом (наприклад, демографія, когнітивні порушення, поліфармація, побічні реакції/побічні ефекти, психологічне здоров'я, медична грамотність, розуміння пацієнтом основ лікування та супутні захворювання), пов'язані з лікарем (досвідченість, обізнаність щодо сучасних рекомендацій та мультидисциплінарний командний підхід) та системою охорони здоров'я (налаштування роботи, доступність до лікування та його прийнятна вартість) [347].

Останні дослідження показали, що прихильність до медикаментозної терапії у пацієнтів з ЛАГ може бути досить низькою [348,349]. Враховуючи складність лікування ЛАГ, потенційні побічні ефекти та ризики, пов'язані з перериванням лікування, членам мультидисциплінарної команди слід періодично моніторувати пацієнтів, щоб виявити невідповідність і будь-які зміни в схемі лікування допущені пацієнтом або непрофесійним лікарем. Для підвищення прихильності важливо забезпечити залучення пацієнтів в рішення щодо ведення і належним чином інформувати про варіанти лікування і обґрунтування їх призначення, наслідки та потенційні несприятливі події. Пацієнти повинні знати, що будь-які зміни в лікуванні повинні прийматись сумісно з центрами ЛГ.

6.3.2. Особливі обставини

6.3.2.1. Вагітність і народження дитини

6.3.2.1.1. Вагітність

Історично склалося так, що вагітність у жінок з ЛАГ та іншими формами тяжкої ЛГ асоціювалася з материнською летальністю до 56% і неонатальною смертністю до 13% [350]. Завдяки вдосконаленню лікування ЛАГ і новим підходам до ведення жінок під час вагітності та в передпологовому періоді материнська смертність знизилася, але залишається високою і становить 11-25% [351-355]. З цієї причини попередні рекомендації ЄТК/ЄРТ щодо діагностики та лікування ЛГ рекомендували пацієнткам із ЛАГ уникати вагітності [25,26]. Проте є повідомлення про сприятливі результати вагітності у жінок з ЛГ, включаючи, але не обмежуючись, жінок з ІЛАГ, які позитивно відповіли на терапію БКК [353-357]. Незважаючи на це, вагітність залишається станом, що пов'язаний зі складно прогнозованими ризиками та може прискорити прогресування ЛГ [358]. У жінок з ЛАГ стан може погіршитися в будь-який момент під час або після вагітності. Тому лікарі зобов'язані інформувати пацієток про ризики вагітності, щоб жінки та їхні сім'ї могли ухвалювати обґрунтовані рішення.

Жінки з погано контрольованим захворюванням, про що свідчить наявність профілю середнього або високого ризику та ознаки дисфункції ПШ, мають високий ризик несприятливих результатів; у разі настання вагітності їх слід ретельно проконсультувати та порадити її перервати. Пацієнткам із добре контрольованим захворюванням, що визначається профілем низького ризику та нормальною або майже нормальною гемодинамікою в стані спокою, які планують завагітніти, рекомендується індивідуальне консультування та спільне ухвалення рішень. У таких випадках також можуть бути розглянуті такі альтернативи, як усиновлення та сурогатне материнство. Генетичне консультування до зачаття також слід розглянути у разі СЛАГ.

Жінки з ЛАГ, які завагітніли або мають під час вагітності вперше діагностовану ЛАГ, повинні проходити лікування, коли це можливо, у центрах, де є багатопрофільна команда, яка має досвід ведення ЛГ під час вагітності. Якщо вагітність зберігається, можливо, доведеться скорегувати терапію ЛАГ. Рекомендується припинити прийом АЕР, ріоцигуату та селексипагу через потенційну або невідому тератогенність [359]. Незважаючи на обмежені докази, БКК, іФДЕ-5 і інгаляційні/в/в/підшкірні аналоги простацикліну вважаються безпечними під час вагітності [356,360].

Вагітність при ЛГ є дуже делікатною темою і вимагає емпатичного спілкування. Психологічну підтримку іноді слід пропонувати, коли це необхідно.

6.3.2.1.2. Контрацепція

Жінкам із ЛГ дітородного віку слід надати чіткі рекомендації щодо контрацепції, враховуючи індивідуальні потреби жінки, але визнаючи, що наслідки неефективності контрацепції є значними для легеневої гіпертензії. За правильного

використання багато видів контрацепції, включаючи пероральні контрацептиви, є високоефективними. У пацієнтів, які отримують бозентан, слід врахувати можливе зниження ефективності гормональних контрацептивів [361]. Використання гормональних імплантатів або внутрішньоматкових систем є альтернативними варіантами з низьким рівнем невдач. Можна розглянути хірургічну стерилізацію, але вона пов'язана з периопераційними ризиками. Екстрена посткоїтальна гормональна контрацепція безпечна при легеневій гіпертензії.

6.3.2.2. Хірургічні втручання

Хірургічні процедури у пацієнтів з ЛГ пов'язані з підвищеним ризиком правошлуночкової серцевої недостатності і смерті. У проспективному багатонаціональному реєстрі, що включав 114 пацієнтів з ЛАГ, які перенесли несерцеві та неакушерські операції, периопераційна смертність становила 2% при планових втручаннях і 15% при невідкладних втручаннях [362]. Ризик смерті був пов'язаний із тяжкістю ЛГ. Рішення про проведення хірургічного втручання має прийматися міждисциплінарною командою за участю лікаря спеціаліста з ЛГ і ґрунтуватися на індивідуальній оцінці ризику: користі з урахуванням різних факторів, включаючи показання, терміновість, тяжкість ЛГ та переваги пацієнта. Оцінки ризику для прогнозування периопераційного ризику смерті були розроблені, але потребують подальшої валідації [363]. Загальні рекомендації дати неможливо. Те ж саме стосується бажаного режиму анестезії. Передопераційна оптимізація терапії ЛАГ повинна бути зроблена, коли це можливо (див. також рекомендації ЄТК 2022 щодо оцінки серцево-судинної системи та ведення пацієнтів, яким проводять некардіальні операції) [364].

6.3.2.3. Подорожі та високогір'я

Гіпобарична гіпоксія може викликати артеріальну гіпоксемію, додаткову гіпоксичну легеневу вазоконстрикцію та збільшення навантаження на ПШ при ЛАГ [365,366]. Тиск у кабіні літака еквівалентний висоті до 2438 м, на якій PaO_2 зменшується до 15,1% частки O_2 , що вдихається, на рівні моря. Проте дані свідчать про те, що короткочасна (менше 1 дня) нормобарична гіпоксія зазвичай добре переноситься клінічно стабільними пацієнтами з ЛАГ [365-372]. Оксигенотерапія під час польоту рекомендується пацієнтам, які використовують кисень на рівні моря, а також пацієнтам із $PaO_2 < 8$ кПа (60 мм рт.ст.) або $CaO_2 < 92\%$ [25,26,325,369,372]. Швидкість потоку кисню 2 л/хв підвищить тиск кисню, що вдихається, до значень на рівні моря, і пацієнти, які вже використовують кисень на рівні моря, повинні збільшити швидкість потоку кисню на цю величину [25,26,373].

Оскільки наслідки помірної та тривалої (години-дні) дії гіпоксії при ЛАГ залишаються в основному невивченими [374,375], пацієнтам слід уникати висоти понад 1500 м без додаткового кисню [25,26,369]. Однак пацієнти з ЛАГ, у яких немає гіпоксемії на рівні моря, досить добре переносили одноденні поїздки на висоті 2500 м [376]. Пацієнти повинні подорожувати з письмовою інформацією про своє захворювання, включаючи список лікарських засобів, брати з собою додаткові

дозі своїх лікарських засобів і бути поінформованими про місцеві центри ЛГ поблизу місця подорожі [25,26].

Рекомендаційна таблиця 5. Рекомендації щодо загальних заходів та особливих обставин

| Рекомендації | Клас рекомендації | Рівень доказовості |
|--|-------------------|--------------------|
| Загальні заходи | | |
| Пацієнтам з ЛАГ на фоні медикаментозної терапії рекомендуються фізичні вправи під наглядом [314,315,316] | I | A |
| Пацієнтам із ЛАГ рекомендована психосоціальна підтримка | I | C |
| Рекомендується імунізація пацієнтів з ЛАГ проти SARS-CoV-2, грипу та <i>Streptococcus pneumoniae</i> | I | C |
| Лікування діуретиками рекомендовано пацієнтам із ЛАГ і ознаками недостатності правого шлуночка та затримкою рідини | I | C |
| Довготривала киснева терапія рекомендована пацієнтам з ЛАГ, у яких тиск кисню в артеріальній крові становить <8 кПа (60 мм рт.ст.)* | I | C |
| При наявності залізодефіцитної анемії пацієнтам із ЛАГ рекомендована корекція статусу заліза | I | C |
| За відсутності анемії у пацієнтів з ЛАГ із дефіцитом заліза можна розглянути можливість відновлення заліза | IIb | C |
| Антикоагулянти зазвичай не рекомендуються пацієнтам з ЛАГ, але можуть розглядатися в індивідуальному порядку | IIb | C |
| Застосування іАПФ, БРАП, АРНІ, іНЗКТГ2, бета-блокаторів або івабрадину не рекомендується пацієнтам з ЛАГ, якщо цього не вимагають супутні захворювання (наприклад, артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, серцева недостатність або аритмії) | III | C |
| Особливі обставини | | |
| Використання кисню під час польоту рекомендується пацієнтам, які використовують кисень або пацієнтам, у яких тиск кисню в артеріальній крові <8 кПа (60 мм рт.ст.) на рівні моря | I | C |
| Перед оперативними втручаннями, що вимагають анестезії, слід провести мультидисциплінарну консультацію в багатопрофільному медичному центрі для оцінки ризику та користі | IIa | C |

АРНІ – антагоністи рецепторів ангіотензину II+неприлизин, БРАП – блокатори рецепторів ангіотензину II, іАПФ – інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту, іНЗКТГ2 – інгібітори натрій-залежного ко-транспортеру глюкози 2-го типу, ЛАГ – легенева артеріальна гіпертензія, SARS-CoV-2 – тяжкий гострий респіраторний синдром, коронавірус-2.

* – Виміряно щонайменше двічі.

Рекомендаційна таблиця 6. Рекомендації для жінок дітородного віку

| Рекомендації | Клас рекомендації | Рівень доказовості |
|---|-------------------|--------------------|
| Рекомендується, щоб жінки дітородного віку з ЛАГ отримали консультації щодо ризиків та невизначеності перебігу при вагітності; вони мають включати поради щодо запобігання вагітності та психологічної підтримки за потребою | I | C |
| Рекомендується надавати жінкам дітородного віку з ЛАГ чіткі поради щодо контрацепції, враховуючи індивідуальні потреби жінки, але визнаючи, що наслідки неефективної контрацепції є досить значущими для ЛАГ | I | C |
| Рекомендується, щоб жінки з ЛАГ, які планують завагітніти або вже завагітніли, отримували негайну консультацію в експертному центрі ЛГ, яка має включати проведення генетичного консультування та прийняття спільного рішення, а також надати психологічну підтримку пацієнтам та членам їх родини, за потребою | I | C |
| Жінкам із ЛАГ рекомендується проводити переривання вагітності в центрах ЛГ із забезпеченням психологічної підтримки пацієнтки та членів їхніх сімей | I | C |
| Для жінок з ЛАГ, які бажають мати дітей, можна розглянути можливість усиновлення та сурогатного материнства з генетичним консультуванням до зачаття | ІІЬ | C |
| Оскільки в доклінічних моделях повідомлялося про тератогенний потенціал АЕР та ріоцигуату, ці лікарські засоби не рекомендуються під час вагітності [359,377] | ІІІ | B |

АЕР – антагоністи ендотелінових рецепторів, ЛАГ – легенева артеріальна гіпертензія, ЛГ – легенева гіпертензія.

Коментар робочої групи: на момент розробки даної клінічної настанови в Україні не проводиться переривання вагітності у центрах легеневої гіпертензії. Ця операція, особливо у випадках проведення в пізньому терміні (13-22 тижні) вагітності, у пацієнок з ЛАГ асоціюється із ризиком серйозних ускладнень, що можуть вимагати невідкладної акушерської допомоги. Тому в Україні переривання вагітності при даній патології слід проводити в термін до 12 тижнів – у обласних закладах перинатальної допомоги, після 12 тижня – в спеціалізованих кардіо-акушерських центрах.

6.3.3. Терапія легеневої артеріальної гіпертензії

6.3.3.1. Блокатори кальцієвих каналів

Пацієнти з ЛАГ, які позитивно реагують на гострий вазореактивний тест (рисунк 8), можуть сприятливо відповідати на лікування БКК. Менш ніж 10% пацієнтів з ІЛАГ, СЛАГ або ЛАГ, асоційованою із токсинами та лікарськими засобами відповідають позитивно на терапію, тоді як при інших формах ЛГ позитивний гострий вазореактивний тест не передбачає сприятливої

довгострокової відповіді на БКК [129,146]. БКК, які переважно використовуються при ЛАГ, є ніфедипін, дилтіазем і амлодипін [129,146,378]. Амлодипін і фелодипін все частіше використовуються в клінічній практиці через їх тривалий період напіввиведення і хорошу переносимість. Добові дози, які продемонстрували ефективність при ЛАГ, є відносно високими, і їх необхідно досягати поступово (таблиця 19). Найчастішими побічними явищами є системна гіпотензія та периферичні набряки.

Пацієнти, які відповідають критеріям позитивної гострої вазореактивності та лікуються БКК, повинні перебувати під ретельним наглядом щодо безпеки та ефективності з повною переоцінкою після 3-6 місяців терапії, включаючи КПС. Додатковий вазореактивний тест проводиться при повторній оцінці, щоб підтвердити стійку вазодилаторну реакцію та оцінити можливість збільшення дози БКК. Пацієнти із задовільною хронічною відповіддю знаходяться в I/II ФК ВООЗ і мають помітне покращення гемодинаміки (в ідеалі СрТЛА <30 мм рт.ст. і ОЛС <4 од. Вуда) на фоні терапії БКК. За відсутності задовільної відповіді слід призначити додаткову терапію ЛАГ. У деяких випадках потрібне поєднання БКК із схваленими лікарськими засобами для ЛАГ через клінічне погіршення при спробах відміни БКК. Пацієнти, яким не проводили вазореактивний тест або ті, хто має негативний результат тесту, не повинні починати прийом БКК через потенційно серйозні побічні ефекти (наприклад, тяжка артеріальна гіпотензія, синкопе та недостатність ПШ), якщо не призначені стандартні дози за іншими показами [379].

Рекомендаційна таблиця 7. Рекомендації щодо лікування вазореактивних пацієнтів з ідіопатичною, спадковою або асоційованою з лікарськими засобами легеневою артеріальною гіпертензією

| Рекомендації | Клас рекомендації | Рівень доказовості |
|--|-------------------|--------------------|
| Високі дози БКК рекомендуються пацієнтам з ідіопатичною легеневою артеріальною гіпертензією, спадковою легеневою артеріальною гіпертензією або легеневою артеріальною гіпертензією, асоційованою із лікарськими засобами, які відповіли позитивно при проведенні гострого вазореактивного тесту | I | C |
| Ретельне спостереження з повною переоцінкою після 3-4 місяців терапії (включаючи КПС) рекомендується для пацієнтів з ідіопатичною легеневою артеріальною гіпертензією, спадковою легеневою артеріальною гіпертензією або легеневою артеріальною гіпертензією, асоційованою із лікарськими засобами, які отримували високі дози БКК | I | C |
| Рекомендується продовжувати прийом високих доз БКК пацієнтам з ідіопатичною легеневою артеріальною гіпертензією, спадковою легеневою артеріальною гіпертензією або легеневою артеріальною гіпертензією, асоційованою із лікарськими | I | C |

| | | |
|--|-----|---|
| засобами при I-II ФК ВООЗ із помітним покращенням гемодинаміки (СрТЛА <30 мм рт.ст. та ОЛС <4 од. Вуда) | | |
| Початок лікування лікарськими засобами для ЛАГ рекомендовано пацієнтам, які залишаються у III-IV ФК ВООЗ, або тим, у кого немає вираженого гемодинамічного покращення на фоні високих доз БКК | I | C |
| У пацієнтів із позитивним вазореактивним тестом, але недостатньою довгостроковою відповіддю на БКК, які потребують додаткової терапії ЛАГ, слід розглянути можливість продовження терапії БКК | IIa | C |
| БКК не рекомендуються пацієнтам без проведення дослідження на вазореактивність або пацієнтам з негативним вазореактивним тестом, якщо вони не призначені за іншими показами (наприклад, феномен Рейно) | III | C |

БКК – блокатор кальцієвих каналів, КПС – катетеризація правих відділів серця, ЛАГ – легенева артеріальна гіпертензія, Од. Вуда – одиниця Вуда, ОЛС – опір легеневих судин, СрТЛА – середній тиск в легеневій артерії, ФК ВООЗ – функціональний клас за класифікацією Всесвітньої організації охорони здоров'я.

Таблиця 19. Дозування лікарських засобів для лікування легеневої артеріальної гіпертензії у дорослих

| Лікарські засоби | Початкова доза | Цільова доза |
|--|--|--|
| Блокатори кальцієвих каналів | | |
| Амлодипін | 5 мг 1 раз на добу | 15-30 мг 1 раз на добу ^a |
| Дилтіазем | 60 мг 2 рази на добу ^b | 120-360 мг 2 рази на добу ^b |
| Фелодипін | 5 мг 1 раз на добу | 15-30 мг 1 раз на добу ^a |
| Ніфедипін | 10 мг 3 рази на добу | 20-60 мг 2 або 3 рази на добу |
| Антагоністи рецепторів ендотеліну (пероральний прийом) | | |
| Амбрізентан | 5 мг 1 раз на добу | 10 мг 1 раз на добу |
| Бозентан | 62,5 мг 2 рази на добу | 125 мг 2 рази на добу |
| Мацитентан | 10 мг 1 раз на добу | 10 мг 1 раз на добу |
| Інгібітори фосфодіестерази 5 (пероральний прийом) | | |
| Силденафіл | 20 мг 3 рази на добу | 20 мг 3 рази на добу ^c |
| Тадалафіл | 20 або 40 мг 1 раз на добу | 40 мг 1 раз на добу |
| Аналоги простагліцину (пероральний прийом) | | |
| Берапрост натрію | 20 мкг 3 рази на добу | Максимально переносима доза або до 40 мкг 3 рази на добу |
| Берапрост пролонгованої дії | 60 мкг 2 рази на добу | Максимально переносима доза або до 180 мкг 2 рази на добу |
| Трепростиніл | 0,25 мг 2 рази на добу або 0,125 мг 3 рази на добу | Максимально переносима доза |
| Агоністи простагліцинових рецепторів (пероральний прийом) | | |
| Селексипаг | 200 мкг 2 рази на добу | Максимально переносима доза або до 1600 мкг 2 рази на добу |

| Стимулятор розчинної гуанілатциклази (пероральний прийом) | | |
|--|---------------------------|--|
| Ріоцигуат ^d | 1 мг 3 рази на добу | 2,5 мг 3 рази на добу |
| Аналоги простацикліну (інгаляційний прийом) | | |
| Ілопрост ^e | 2,5 мкг 6-9 разів на добу | 5 мкг 6-9 разів на добу |
| Трепростиніл ^e | 18 мкг 4 рази на добу | 54-72 мкг 4 рази на добу |
| Аналоги простацикліну (в/в або п/ш призначення) | | |
| Епопростенол в/в | 2 нг/кг/хв | Залежно від толерантності та ефекту лікарського засобу. Зазвичай доза протягом 1 року використання становить 16-30 нг/кг/хв з досить широкою індивідуальною варіабельністю |
| Трепростиніл п/ш або в/в | 1,25 нг/кг/хв | Залежно від толерантності та ефекту лікарського засобу. Зазвичай доза протягом 1 року використання становить 25-60 нг/кг/хв з досить широкою індивідуальною варіабельністю |

в/в – внутрішньовенно, п/ш – підшкірно.

^a – Добова доза амлодипіну та фелодипіну може призначатися за один прийом або розподілена на два прийоми.

^b – Існують різні форми дилтіазему, які можуть призначатися один раз на добу або три рази на добу.

^c – Силденафіл схвалений в дозах 20 мг три рази на добу, але в практиці дозування широко варіює і, інколи, є більш високим.

^d – У пацієнтів з ризиком системної гіпотензії можна почати прийом ріоцигуату з дози 0,5 мг три рази на добу.

^e – Дозування забезпечується небулайзером та може відрізнятися при використанні інших форм та інших приладів для інгаляції.

6.3.3.2. Антагоністи рецепторів ендотеліну

Зв'язування ендотеліну-1 з рецепторами ендотеліну типу А і В у гладком'язових клітинах ЛА сприяє вазоконстрикції та проліферації (рисунок 7) [380]. Рецептори ендотеліну типу В переважно знаходяться в ендотеліальних клітинах легень, сприяючи вазодилатації через прискорене вироблення простацикліну та оксиду азоту та очищення ендотеліну-1 [380]. Тим не менш, лікарські засоби, які селективно блокують тільки рецептори ендотеліну типу А, або лікарські засоби, які неселективно блокують і рецептори типу А, і рецептори типу В, показали однакову ефективність при ЛАГ [380]. Антагоністи ендотелінових рецепторів ендотеліну (АЕР) мають тератогенну дію, тому їх не слід застосовувати під час вагітності [381].

6.3.3.2.1. Амбрізентан

Амбрізентан – пероральний АЕР, який переважно блокує рецептори ендотеліну типу А. Дозволені дози для дорослих 5 мг і 10 мг один раз на добу. У пацієнтів із ЛАГ він продемонстрував ефективність щодо покращення симптомів, фізичної здатності, гемодинаміки та подовження часу до клінічного погіршення [382]. Повідомлялося про підвищення частоти периферичних набряків при застосуванні амбрізентану, тоді як збільшення частоти порушень функції печінки не спостерігалось.

6.3.3.2.2. Бозентан

Бозентан – це пероральний подвійний АЕР, який покращує фізичну здатність, ФК ВООЗ, гемодинаміку та подовжує час до клінічного погіршення у пацієнтів із ЛАГ [383]. Затверджена цільова доза для дорослих становить 125 мг двічі на добу. Дозозалежне підвищення рівня печінкових трансаміназ може спостерігатися у близько 10 % пацієнтів, які отримували лікування (зворотне після зниження дози або припинення лікування) [384]. Таким чином, пацієнтам, які отримують бозентан, слід щомісяця проводити дослідження функції печінки [384]. Через фармакокінетичні взаємодії бозентан може зробити гормональні контрацептиви ненадійними та знизити рівні варфарину, силденафілу та тадалафілу в сироватці крові [361,385-387].

6.3.3.2.3. Мацитентан

Мацицентан – це пероральний подвійний АЕР, який, як було встановлено, підвищує фізичну працездатність і зменшує частоту виникнення комбінованої кінцевої точки клінічного погіршення у пацієнтів з ЛАГ [167]. Хоча токсичності для печінки не виявлено, зниження гемоглобіну до ≤ 8 г/дл спостерігалось у 4,3% пацієнтів, які отримували 10 мг мацитентану [167].

6.3.3.3. Інгібітори фосфодіестерази-5 і стимулятори розчинної гуанілатциклази

Стимуляція розчинної гуанілатциклази (рГЦ) оксидом азоту призводить до виробництва внутрішньоклітинного вторинного месенджера циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ) (рисунок 7). Цей шлях контролюється петлею негативного зворотного зв'язку через деградацію цГМФ за допомогою різних фосфодіестераз, серед яких підтип 5 значною мірою знаходиться в легеневій судинній системі [388]. іФДЕ-5 та стимулятори рГЦ не можна поєднувати між собою та з нітратами, оскільки це може призвести до системної гіпотензії [389].

6.3.3.3.1. Силденафіл

Силденафіл є перорально активним, потужним і селективним іФДЕ-5. Декілька клінічних досліджень у пацієнтів із ЛАГ, які отримували силденафіл (з основною терапією або без неї), підтвердили сприятливі результати щодо покращення переносимості фізичних навантажень, симптомів та/або гемодинаміки [390-392]. Затверджена доза силденафілу становить 20 мг 3 рази на добу. Більшість побічних

ефектів силденафілу є легкими або помірними і в основному пов'язані з розширенням судин (головний біль, припливи крові та носова кровотеча).

6.3.3.3.2. Тадалафіл

Тадалафіл – це іФДЕ-5, який призначається один раз на добу. Клінічне дослідження 406 пацієнтів з ЛАГ (53% на базовій терапії бозентаном), які отримували тадалафіл у дозах до 40 мг один раз на добу, показали сприятливі результати щодо фізичної здатності, симптомів, гемодинаміки та подовження часу до клінічного погіршення [393]. Профіль побічних ефектів був подібний до профілю силденафілу.

Коментар робочої групи: на момент розробки даної клінічної настанови в інструкції для медичного застосування лікарського засобу тадалафіл, затвердженої МОЗ, відсутні показання до застосування лікування ЛАГ.

6.3.3.3.3. Ріоцигуат

У той час як іФДЕ-5 посилюють шлях оксид азоту-цГМФ, уповільнюючи розпад цГМФ, стимулятори рГЦ посилюють вироблення цГМФ шляхом прямої стимуляції ферменту, як у присутності, так і за відсутності ендогенного оксиду азоту [394]. Клінічне дослідження 443 пацієнтів з ЛАГ (44% і 6% на фоновій терапії АЕР або аналогами простацикліну відповідно), які отримували ріоцигуат у дозі до 2,5 мг тричі на добу, показали сприятливі результати щодо покращення фізичної здатності, гемодинаміки, ФК ВООЗ і подовження часу до клінічного погіршення [395]. Профіль побічних ефектів був подібним до профілю іФДЕ-5.

6.3.3.4. Аналоги простацикліну та антагоністи рецепторів простацикліну

Метаболічний шлях простацикліну (рисунок 7) у пацієнтів з ЛАГ порушується, зменшується кількість простациклінсинтази в легеневих артеріях і знижується рівень метаболітів простацикліну в сечі [396]. Аналоги простацикліну та агоністи рецепторів простацикліну викликають потужну вазодилатацію, пригнічують агрегацію тромбоцитів, а також мають як цитопротекторну, так і антипроліферативну дію [397]. Найпоширеніші побічні ефекти, які спостерігаються при застосуванні цих лікарських засобів, пов'язані із системною вазодилатацією та включають головний біль, припливи, біль у щелепі та діарею.

6.3.3.4.1. Епопростенол

Епопростенол має короткий період напіввиведення (3-5 хв) і потребує постійного внутрішньовенного введення через інфузійну помпу і постійний тунельний катетер. Термостабільна композиція зберігає стабільність до 48 годин [398]. Його ефективність була продемонстрована в трьох відкритих рандомізованих клінічних дослідженнях у пацієнтів з ЛАГ (ФК ВООЗ III і IV) [399,400] і ЛАГ, пов'язаною з СС [401]. Епопростенол покращив симптоми, фізичну здатність, гемодинаміку та зменшив смертність [399]. Довготривала стійка його ефективність

також була продемонстрована у пацієнтів з ЛАГ [212,245], а також при інших асоційованих формах ЛАГ [402-404]. Серйозні несприятливі явища, пов'язані з системою доставки, включають несправність насоса, місцеву інфекцію, обструкцію катетера та сепсис. Запропоновано рекомендації щодо профілактики інфекцій кровотоку центрального венозного катетера [405,406].

6.3.3.4.2. Ілопрост

Ілопрост – аналог простацикліну, дозволений для інгаляційного застосування. Інгаляційний ілопрост оцінювався в одному клінічному дослідженні, у якому шість-дев'ять повторних інгаляцій ілопросту на добу порівнювали з плацебо у пацієнтів із ЛАГ або ХТЕЛГ, які раніше не отримували лікування [407]. Дослідження показало збільшення фізичної здатності та покращення симптомів, зменшення ОЛС та частоти клінічних подій у групі ілопросту порівняно з групою плацебо.

Коментар робочої групи: у зв'язку із відсутністю в Україні на момент розробки даної клінічної настанови зареєстрованих рекомендованих аналогів простациклінів (таблиця 19) для парентерального введення, робоча група вважає можливим використання ілопросту для внутрішньовенного введення пацієнтам з ЛАГ або ХТЕЛГ в стані декомпенсації в референтних центрах, які мають досвід його застосування

6.3.3.4.3. Трепростиніл

Трепростиніл доступний для підшкірного, внутрішньовенного, інгаляційного та перорального введення. Трепростиніл підшкірно покращував фізичну здатність, гемодинаміку та симптоми ЛАГ [408]. Біль у місці інфузії був найпоширенішим побічним ефектом, який призвів до припинення лікування у 8% випадків [408]. Виходячи з його хімічної стабільності, в/в трепростиніл також можна вводити за допомогою імплантованих насосів, що покращує зручність і, ймовірно, зменшує виникнення інфекцій системи введення [409,410]. Інгаляційний трепростиніл покращив дистанцію 6-ХТ, зменшував рівень НКМНУП і покращував показники якості життя у пацієнтів з ЛАГ, які отримували базову терапію бозентаном або силденафілом [411]. Інгаляційний трепростиніл не схвалений у Європі.

Пероральний трепростиніл оцінювався в двох клінічних дослідженнях у пацієнтів із ЛАГ, які отримували базову терапію бозентаном та/або силденафілом. В обох дослідженнях первинна кінцева точка – дистанція 6-ХТ – не досягла статистичної значущості [412,413]. Додаткове клінічне дослідження у пацієнтів із ЛАГ, які раніше не отримували лікування, показало покращення дистанції 6-ХТ [414]. Орієнтоване на події клінічне дослідження, яке охопило 690 пацієнтів з ЛАГ, продемонструвало, що пероральний трепростиніл знижує ризик клінічного погіршення ЛАГ у пацієнтів, які отримували пероральну монотерапію АЕР або іФДЕ-5 [415]. Пероральний трепростиніл не схвалений у Європі.

6.3.3.4.4. *Берапрост*

Берапрост є хімічно стабільним і перорально активним аналогом простацикліну. Два клінічні дослідження показали помірне, короткочасне покращення фізичної здатності пацієнтів з ЛАГ [416,417]; однак не було жодних покращень гемодинаміки чи довгострокових результатів. Берапрост не схвалений в Європі.

6.3.3.4.5. *Селексипаг*

Селексипаг – доступний для перорального застосування селективний агоніст рецепторів простацикліну, який хімічно відрізняється від простацикліну та має іншу фармакологію. У пілотному клінічному дослідженні за участю пацієнтів з ЛАГ (які отримували стабільну терапію АЕР та/або іФДЕ-5) селексипаг знижував ОЛС через 17 тижнів [418]. Клінічне дослідження фази 3, кероване подіями, яке охопило 1156 пацієнтів [419], показало, що селексипаг самотійно або на додаток до моно- або подвійної терапії з АЕР та/або іФДЕ-5 знижує відносний ризик комбінованих подій захворюваності/смертності на 40%. Найчастішими побічними ефектами були головний біль, діарея, нудота та біль у щелепі.

Коментар робочої групи: на момент розробки клінічної настанови лікарський засіб берапрост в Україні не зареєстровані.

6.3.4. Стратегії лікування пацієнтів з ідіопатичною, спадковою, пов'язаною з прийомом лікарських засобів або захворюванням сполучної тканини легеневою артеріальною гіпертензією

ЛАГ є рідкісним захворюванням, яке загрожує життю, і, де це можливо, її слід лікувати в центрах ЛГ у тісній співпраці з місцевими лікарями пацієнта.

У цьому розділі описано медикаментозне лікування та зосереджена увага на не-вазореактивних пацієнтах із ПЛАГ/СЛАГ/ЛАГ, індукованою лікарськими засобами/токсинами, та пацієнтах з ЛАГ, асоційованою із захворюванням сполучної тканини (ЛАГ-ЗСТ). Інформація щодо дозування лікарських засобів для лікування ЛАГ наведена в таблиці 19. Для інших форм ЛАГ стратегії лікування можуть відрізнитись (див. розділ 7). Підхід до вазореактивних пацієнтів з ПЛАГ/СЛАГ/ЛАГ, індукованою лікарськими засобами/токсинами, описано в розділі 6.3.3.1. На додаток до специфічної медикаментозної терапії, комплексне ведення пацієнтів із ЛАГ включає загальні заходи, які можуть включати додаткове введення кисню, діуретики для оптимізації волюмічного статусу, психосоціальну підтримку та дозовані фізичні навантаження (розділ 6.3.1) [315]. До прийняття рішення про лікування, пацієнти та їхні найближчі родичі повинні отримувати належну та своєчасну інформацію про ризики та переваги всіх варіантів лікування, щоб вони могли прийняти остаточне, обґрунтоване та спільне рішення щодо лікування з лікуючими лікарями. Рішення щодо лікування пацієнтів із ПЛАГ/СЛАГ/ЛАГ,

індукованою лікарськими засобами/токсинами, або ЛАГ-ЗСТ має прийматися відповідно до наявності чи відсутності серцево-легеневих супутніх захворювань (розділ 6.3.4.3) і, відповідно, до тяжкості захворювання, оціненої при стратифікації ризику (розділ 6.2.7).

6.3.4.1. Вибір початкової терапії у пацієнтів без супутніх серцево-легеневих захворювань.

Початкова терапія пацієнтів із ЛАГ має ґрунтуватися на всебічній багатопараметричній оцінці ризику, враховуючи тип і тяжкість захворювання, супутні захворювання, доступ до терапії, економічні аспекти та уподобань пацієнта.

Наступні міркування переважно стосуються пацієнтів з ІЛАГ/СЛАГ/ ЛАГ, індукованою лікарськими засобами/токсинами, або ЛАГ-ЗСТ без супутніх серцево-легеневих захворювань, оскільки пацієнти з супутніми захворюваннями були недостатньо представлені в клінічних дослідженнях щодо вибору стратегій лікування та комбінованої терапії пацієнтів із ЛАГ. Рекомендації щодо лікування пацієнтів із ЛАГ та супутніми серцево-легеневими захворюваннями підсумовані в розділі 6.3.4.3.

Пацієнтам із низьким або середнім ризиком рекомендована початкова комбінована терапія з АЕР та іФДЕ-5. Цей підхід оцінено в дослідженні AMBITION, яке порівнювало початкову комбіновану терапію з використанням амбрізентану в цільовій дозі 10 мг один раз на добу та тадалафілу у цільовій дозі 40 мг один раз на добу у порівнянні з монотерапією будь-яким із даних лікарських засобів [166]. Дослідження AMBITION переважно включало пацієнтів з ІЛАГ/СЛАГ/ЛАГ, індукованою лікарськими засобами/токсинами, або ЛАГ-ЗСТ. Первинною кінцевою точкою був час до першої клінічної події (смерть, госпіталізація через погіршення ЛАГ, прогресування захворювання або незадовільна довгострокова клінічна відповідь). Коефіцієнт ризику (HR) для первинної кінцевої точки в групі комбінованої терапії порівняно з об'єднаною групою монотерапії становив 0,50 (95% довірчий інтервал (ДІ), 0,35-0,72; $P < 0,001$), і спостерігалися значні покращення дистанції 6-ХТ та НКМНУП з початковою комбінованою терапією. В кінці дослідження 10% пацієнтів, які отримували початкову комбіновану терапію, померли порівняно з 14% пацієнтів, які отримували початкову монотерапію (HR 0,67; 95% ДІ, 0,42-1,08) [420].

У дослідженні TRITON пацієнти з ЛАГ, які раніше не отримували лікування, отримували початкову подвійну комбіновану терапію мацитентаном і тадалафілом або початкову потрійну комбіновану терапію мацитентаном 10 мг один раз на добу, тадалафілом у цільовій дозі 40 мг один раз на добу і селексипагом до 1600 мкг на добу [421]. TRITON переважно включав пацієнтів з ІЛАГ/СЛАГ/ЛАГ, індукованою лікарськими засобами/токсинами, або ЛАГ-ЗСТ. На 26-му тижні ОЛС знизився на 52% і 54% відповідно на подвійній або потрійній комбінованій терапії, а дистанція 6-ХТ збільшилась на 55 і 56 м відповідно. Середнє геометричне співвідношення НКМНУП від вихідного рівня до 26 тижня становило 0,25 і 0,26 відповідно. Отже,

TRITON не продемонстрував переваг пероральної потрійної комбінованої терапії порівняно з пероральною подвійною комбінованою терапією, але підтвердив, що суттєві покращення гемодинаміки та фізичної здатності можна отримати за допомогою початкової комбінованої терапії АЕР/іФДЕ-5. Необхідні подальші дослідження, щоб визначити, чи впливає потрійна комбінована терапія ЛАГ на віддалені результати.

На підставі доказів, отриманих у цих та інших дослідженнях [303,422-424], початкова подвійна комбінована терапія з АЕР та іФДЕ-5 рекомендована для пацієнтів з вперше діагностованою ЛАГ із низьким або проміжним ризиком. Початкова пероральна потрійна комбінована терапія не рекомендована, враховуючи поточну відсутність доказів, що підтверджують ефективність цієї стратегії. У пацієнтів з високим ризиком слід розглянути початкову потрійну комбіновану терапію, включаючи в/в або п/ш аналог простацикліну [426,427]. Хоча докази цього підходу обмежені серіями випадків, існує консенсус, що ця стратегія має найвищу ймовірність успіху, особливо з огляду на дані реєстру з Франції, які показують, що початкова потрійна комбінована терапія, включаючи внутрішньовенний або п/ш аналог простацикліну, асоціювалася із кращим тривалим виживанням, ніж монотерапія або подвійна комбінована терапія [428]. Початкову потрійну комбіновану терапію, яка включала в/в або п/ш аналог простацикліну, також слід розглянути у пацієнтів з проміжним ризиком, які мають серйозні гемодинамічні порушення (наприклад, центральний венозний тиск ≥ 20 мм рт.ст., ДІ $< 2,0$ л/хв/м², ІУО < 31 мл/м² та/або ОЛС ≥ 12 од. Вуда) [238,426].

Рекомендації щодо початкової пероральної подвійної комбінованої терапії базуються на питанні І ПЛКП (додаткові дані, розділ 6.2). Хоча кількість доказів низька, початкова пероральна комбінована терапія з АЕР та іФДЕ-5 досягає важливих цілей щодо покращення симптомів (функціональний клас), фізичної здатності, серцевих біомаркерів та зменшення кількості госпіталізацій.

Рекомендаційна таблиця 8А. Рекомендації щодо лікування невазореактивних пацієнтів з ІЛАГ/СЛАГ/ЛАГ, асоційованою лікарськими засобами/токсинами, у пацієнтів без супутніх серцево-легеневих захворювань*

| Рекомендації | Клас рекомендації | Рівень доказовості |
|---|-------------------|--------------------|
| Рекомендації щодо початкової терапії | | |
| У пацієнтів з ІЛАГ/СЛАГ/ЛАГ, індукованою лікарськими засобами/токсинами, які мають високий ризик смерті, початкова комбінована терапія іФДЕ-5, АЕР та в/в / п/ш аналогами простацикліну повинні бути розглянуті** | IIa | C |
| Рекомендації щодо лікувальних рішень в процесі спостереження | | |
| Пацієнтам із ІЛАГ/СЛАГ/ЛАГ, індукованою лікарськими засобами/токсинами, які мають проміжний або низький ризик смерті під час лікування АЕР/іФДЕ-5, слід розглянути можливість додавання селексипагу [419] | IIa | B |

| | | |
|--|-----|---|
| У пацієнтів з ІЛАГ/СЛАГ/ЛАГ, індукованою лікарськими засобами/токсинами, які мають проміжний-високий або високий ризик смерті на фоні лікування АЕР/іФДЕ-5, слід розглянути додавання в/в або п/ш аналогів простацикліну та направлення на чергу з приводу трансплантації легень | IIa | C |
| У пацієнтів з ІЛАГ/СЛАГ/ЛАГ, індукованою лікарськими засобами/токсинами, які мають середній або низький ризик смерті на фоні лікування АЕР/іФДЕ-5, можна розглянути можливість переходу з іФДЕ-5 на ріоцигуат [429] | IIb | B |

Рекомендаційна таблиця 8Б. Рекомендації щодо лікування невазореактивних пацієнтів з ІЛАГ/СЛАГ/ЛАГ, індукованою лікарськими засобами/токсинами, у пацієнтів без супутніх серцево-легеневих захворювань*

| Рекомендації | Оцінка | | Клас рекомендації | Рівень доказовості |
|---|----------------|-------------------|-------------------|--------------------|
| | Якість доказів | Сила рекомендації | | |
| Рекомендації щодо початкової терапії | | | | |
| Пацієнтам із ІЛАГ/СЛАГ/ЛАГ, індукованою лікарськими засобами/токсинами, які мають низький або проміжний ризик смерті, рекомендована початкова комбінована терапія іФДЕ-5 та АЕР [166] | низька | умовна | I | B |

АЕР – антагоністи ендотелінових рецепторів, в/в – внутрішньовенно, ІЛАГ – ідіопатична легенева артеріальна гіпертензія, іФДЕ-5 – інгібітори фосфодіестерази 5, ЛАГ – легенева артеріальна гіпертензія, п/ш – підшкірно, СЛАГ – спадкова легенева артеріальна гіпертензія.

* – Кардіо-легеневі супутні стани частіше зустрічаються у людей похилого віку та включають фактори ризику серцевої недостатності із збереженою фракцією викиду, а саме ожиріння, цукровий діабет, ішемічну хворобу серця, артеріальну гіпертензію в анамнезі та/або низьку дифузійну здатність легень.

** – Початкова потрійна комбінована терапія, яка включає в/в / п/ш. Простациклінові аналоги можуть також обговорюватися у пацієнтів з проміжним ризиком, але із тяжкими гемодинамічними порушеннями (наприклад, тиск в правому передсерді ≥ 20 мм рт.ст., серцевий індекс < 2 л/хв/м², індекс ударного об'єму < 31 мл/м², опір легневих судин ≥ 12 од. Вуда).

Рекомендаційна таблиця 9. Рекомендації щодо початкової пероральної комбінованої терапії для пацієнтів з ІЛАГ/СЛАГ/ЛАГ, індукованою лікарськими засобами/токсинами, без супутніх серцево-легеневих захворювань

| Рекомендації | Клас рекомендації | Рівень доказовості |
|---|-------------------|--------------------|
| Рекомендується початкова комбінована терапія амбрізентаном і тадалафілом [166,420,423] | I | B |
| Рекомендується початкова комбінована терапія мацитентаном і тадалафілом [421,430] | I | B |
| Початкова комбінована терапія лікарським засобом групи АЕР та іФДЕ-5 може бути розглянута [430] | IIa | B |

| | | |
|--|-----|---|
| Початкова терапія мацитентаном, тадалафілом і селексипагом не є рекомендованою [421] | III | B |
|--|-----|---|

АЕР – антагоністи ендотелінових рецепторів, іФДЕ-5 – інгібітори фосфодіестерази 5.

Коментар робочої групи: у зв'язку з відсутністю в Україні зареєстрованих аналогів простациклінів для п/ш або в/в введення, у пацієнтів високого ризику смерті може бути розглянута комбінована терапія іФДЕ-5, антагоністом АЕР, інгаляційним ілопростом.

6.3.4.2. Лікувальні рекомендації під час спостереження за пацієнтами без супутньої серцево-легеневої патології

Пацієнти з ЛАГ потребують регулярного спостереження, включаючи стратифікацію ризику та оцінку ефекту терапії. Пацієнти, які перейшли в групу низького ризику, мають набагато кращу довгострокову виживаність порівняно з пацієнтами зі середнього або високого ризику [292,295,296]. Таким чином, досягнення та підтримка профілю низького ризику є ключовою метою ведення пацієнтів із ЛАГ.

Кілька клінічних випробувань оцінювали безпеку та ефективність послідовної комбінованої терапії у пацієнтів з ЛАГ. До дослідження SERAPHIN було включено 742 пацієнти з ЛАГ, переважно з ІЛАГ/СЛАГ/ЛАГ, індукованою лікарськими засобами/токсинами, або ЛАГ-ЗСТ, з яких 63,7% отримували інші лікарські засоби від ЛАГ на момент включення, переважно силденафіл [167]. У підгрупі пацієнтів із базовою терапією ЛАГ мацитентан у добовій дозі 10 мг зменшував ризик клінічних ускладнень порівняно з плацебо (HR 0,62; 95% ДІ 0,43-0,89) [167].

GRIPHON оцінював безпеку та ефективність селексипагу [419]. У цьому дослідженні взяли участь 1156 пацієнтів з ЛАГ, також переважно з ІЛАГ/СЛАГ/ЛАГ, індукованою лікарськими засобами/токсинами, або ЛАГ-ЗСТ, які раніше не отримували лікування або отримували фонову терапію АЕР, іФДЕ-5 або комбінацією обох лікарських засобів. Селексипаг у дозі до 1600 мкг 2 рази на добу був пов'язаний зі зниженим ризиком подій, пов'язаних із клінічним погіршенням, незалежно від супутнього лікування. В іншому дослідженні у пацієнтів, які отримували комбіновану терапію АЕР/іФДЕ-5 (n=376), ризик клінічного погіршення був нижчим при застосуванні селексипагу, ніж при застосуванні плацебо (HR 0,63; 95% ДІ 0,44-0,90) [431].

Вплив комбінованої терапії на тривале виживання пацієнтів з ЛАГ залишається неясним. Мета-аналіз 2016 року продемонстрував, що комбінована терапія (початкова та послідовна) була пов'язана зі значним зниженням ризику клінічного погіршення (відносний ризик 0,65; 95% ДІ 0,58-0,72; P<0,0001) [432]; однак смертність від усіх причин не знизилась (HR 0,86; 95% ДІ, 0,72-1,03; P=0,09), і значна частка пацієнтів мала клінічні погіршення або померла, незважаючи на те, що отримувала комбіновану терапію. Крім того, дані реєстру показали, що

використання комбінованої терапії зросло з 2015 року, але не було чіткого покращення загального виживання [428,433,434]. Ці дані були підтверджені дослідженням, яке показало, що менше половини пацієнтів, які отримували початкову комбіновану терапію з АЕР та іФДЕ-5, досягли та підтримували профіль низького ризику [422].

Перехід з іФДЕ-5 на ріоцигуат також розглядався як стратегія ескалації лікування [429,435]. REPLACE – це рандомізоване, контрольоване, відкрите дослідження, у якому брали участь пацієнти, які отримували терапію на основі іФДЕ-5 та перебували в ІІІ ФК ВООЗ і мали дистанцію 6-ХТ 165-440 м [429]. Дослідження переважно включало пацієнтів з ІЛАГ/СЛАГ/ЛАГ, індукованою лікарськими засобами/токсинами, або ЛАГ-ЗСЕ, які були рандомізовані для продовження прийому іФДЕ-5 або переходу з іФДЕ-5 на ріоцигуат у дозі аж до 2,5 мг тричі на добу. Дослідження досягло основної кінцевої точки, яка називалася «клінічне покращення», яке являло собою сукупність попередньо визначених покращень дистанції 6-ХТ, ФК ВООЗ та НКМНУП на 24-му тижні. Клінічне покращення на 24-му тижні було продемонстровано у 41% пацієнтів, які перейшли на ріоцигуат та у 20% пацієнтів, які продовжили прийом іФДЕ-5 (HR 2,78; 95% ДІ, 1,53-5,06; P=0,0007). Крім того, у меншій кількості пацієнтів у групі ріоцигуату спостерігалось клінічне погіршення (HR 0,10; 95% ДІ, 0,01-0,73; P=0,0047).

На основі даних, узагальнених вище, наступні рекомендації для прийняття рішень щодо лікування під час подальшого спостереження:

(i) пацієнтам, які досягли статусу низького ризику після початкової терапії ЛАГ, рекомендується продовження лікування.

(ii) у пацієнтів із середньо-низьким ризиком, незважаючи на терапію АЕР/іФДЕ-5, слід розглянути можливість додавання селексіпагу для зменшення ризику клінічного погіршення. У цих пацієнтів також можна розглянути можливість переходу з іФДЕ-5 на ріоцигуат.

(iii) у пацієнтів із середньо-високим або високим ризиком під час пероральної терапії додавання в/в епопростенолу або в/в / п/ш трепростинілу та направлення на трансплантацію легень слід розглянути [309,436]. Якщо додати в/в або п/ш аналоги простацикліну є неможливими, можна розглянути можливість додавання селексіпагу або перехід з іФДЕ-5 на ріоцигуат.

Рекомендаційна таблиця 10. Рекомендації щодо послідовної комбінованої медикаментозної терапії для пацієнтів з ІЛАГ/СЛАГ/ЛАГ, індукованою лікарськими засобами/токсинами

| Рекомендації | Клас рекомендації | Рівень доказовості |
|--|-------------------|--------------------|
| Загальні рекомендації щодо послідовної комбінованої терапії | | |
| Рекомендується проводити вибір базисного лікування та його ескалацію згідно оцінки ризику і загальних стратегій лікування (див. рисунок 9) | I | C |

| Докази досліджень із сукупною кінцевою точкою захворюваність/смертність як основного показника ефекту лікування | | |
|--|-----|---|
| Рекомендується додавання мацитентану до іФДЕ-5 або пероральних/інгаляційних аналогів простацикліну для зниження ризику захворюваності/смертності [167,168,437] | I | B |
| Додавання селексипагу до АЕР* та/або іФДЕ-5 рекомендується для зниження ризику захворюваності/смертності [418,419] | I | B |
| Рекомендується додавання перорального трепростинілу до монотерапії АЕР або іФДЕ-5/ріоцигуатом для зниження ризику захворюваності/смертності [412,413,415] | I | B |
| Додавання бозентану до силденафілу не рекомендується для зниження ризику захворюваності/смертності [419a] | III | B |
| Докази досліджень з динамікою тесту 6-ХТ як основним показником ефекту лікування | | |
| Додавання силденафілу до епопростенолу рекомендується для підвищення толерантності до фізичних навантажень [392,438] | I | B |
| Слід розглянути можливість додавання інгаляційного трепростинілу до монотерапії силденафілом або бозентаном для підвищення толерантності до фізичних навантажень [411,439] | IIa | B |
| Слід розглянути можливість додавання ріоцигуату до бозентану для підвищення толерантності до фізичних навантажень [395,440] | IIa | B |
| Додавання тадалафілу до бозентану може бути розглянуто для покращення толерантності до фізичних навантажень [393] | IIb | C |
| Додавання інгаляційного ілопросту до бозентану можна розглянути для покращення толерантності до фізичних навантажень [441,442] | IIb | B |
| Додавання амбрізентану до силденафілу можна розглянути для покращення толерантності до фізичних навантажень [443] | IIb | C |
| Додавання бозентану до силденафілу може бути розглянуто для покращення толерантності до фізичних навантажень [419,444] | IIb | C |
| Додавання силденафілу до бозентану може бути розглянуто для підвищення толерантності до фізичних навантажень [444-446] | IIb | C |
| Інші послідовні подвійні або потрійні комбіновані терапії можуть бути розглянуті для покращення толерантності до фізичних навантажень та/або полегшення симптомів ЛГ | IIb | C |
| Докази досліджень із безпечністю комбінованої терапії як основним показником результату | | |
| Комбінація іФДЕ-5 та ріоцигуату не рекомендується** [389] | III | B |

АЕР – антагоністи ендотелінових рецепторів, ЗСТ – захворювання сполучної тканини, іФДЕ-5 – інгібітори фосфодіестерази 5, ЛАГ – легенева артеріальна гіпертензія, ЛГ – легенева гіпертензія, СЛАГ – спадкова легенева артеріальна гіпертензія, 6-ХТ – тест шестихвилинної ходьби.

* – АЕР, які використовували в дослідженні GRIPHON, були бозентан та амбрізентан.

** – У дослідженні PATENT plus використовували комбінацію силденафілу та ріоцигуату, хоча комбінація ріоцигуату з будь-якими іФДЕ-5 протипоказана.

6.3.4.3. ЛАГ у пацієнтів з супутніми серцево-легеневими захворюваннями

За останнє десятиліття демографія та характеристики пацієнтів з ЛАГ змінилися, особливо в промислово розвинених країнах [447]. У кількох сучасних реєстрах середній вік пацієнтів з діагнозом ЛАГ становив приблизно 60 років і більше [161,295,299,447,448]. Багато літніх пацієнтів мають серцево-легеневі супутні захворювання, що ускладнює розмежування ЛГ групи 2 і групи 3. Серед пацієнтів літнього віку з діагнозом ЛАГ виявлено два основних фенотипи захворювання. Один фенотип (тут називається фенотипом лівих відділів серця) складається з літніх пацієнтів, переважно жінок, з факторами ризику СНЗбФВ (наприклад, гіпертензія, ожиріння, діабет або ішемічна хвороба серця), але прекапілярна ЛГ, а не посткапілярна ЛГ [449,450]; близько 30% цих пацієнтів мають фібриляцію передсердь в анамнезі [161]. Інший фенотип (так званий серцево-легеневий фенотип) складається з пацієнтів літнього віку, переважно чоловіків, які мають низьку DLCO (<45% від прогнозованого значення), часто гіпоксемію, значний досвід паління та наявність факторів ризику захворювань лівих відділів серця [77,78,161,451]. У кластерному аналізі 841 пацієнта з вперше діагностованою ЛАГ з реєстру COMPERA 12,6% мали класичний фенотип молодих пацієнтів, переважно жінок, без супутніх серцево-легеневих захворювань, тоді як 35,8% мали фенотип лівих відділів серця, а 51,6% – серцево-легеневий фенотип [161].

Немає жодних доказових правил для визначення фенотипу пацієнта. Дослідження AMBITION використовувало наявність більше трьох факторів ризику захворювання лівих відділів серця разом з певними гемодинамічними критеріями, щоб виключити пацієнтів з первинного аналізу [166]. Однак згаданий вище кластерний аналіз COMPERA виявив, що наявність одного фактора ризику може змінити фенотип [161]. Очікуючи отримання додаткових даних, для визначення фенотипу пацієнта слід використовувати загальний профіль.

Порівняно з пацієнтами без супутніх серцево-легеневих захворювань, пацієнти з серцево-легеневими супутніми захворюваннями гірше реагують на терапію ЛАГ, імовірно припинять цей лікарський засіб через неефективність або погану переносимість, менш імовірно, що вони досягають статусу низького ризику та вони мають вищу смертність. Хоча скоригована за віком смертність пацієнтів із фенотипом лівих відділів серця, здається, подібна до смертності пацієнтів із класичною ЛАГ, пацієнти з серцево-легеневим фенотипом і низькою DLCO мають особливо високий ризик смертні [77,78,161,450,451].

Оскільки пацієнти з супутніми серцево-легеневими захворюваннями були недостатньо представлені в дослідженнях ЛАГ або виключені з них, для цієї групи пацієнтів не можна зробити жодних рекомендацій щодо лікування на основі доказів. Дані реєстру свідчать про те, що більшість лікарів використовують іФДЕ-5 як основну терапію для цих пацієнтів. Інколи застосовуються АЕР або комбінації АЕР/іФДЕ-5, але частота припинення лікування вища, ніж у пацієнтів із класичною ЛАГ [447,450]. Аналіз підгруп від AMBITION, який оцінював відповідь на терапію

ЛАГ у 105 пацієнтів, які були виключені з групи первинного аналізу через фенотип лівих відділів серця, виявив, що ці пацієнти – порівняно з пацієнтами в групі первинного аналізу – мали менше клінічне покращення та більшу ймовірність припинення застосування лікарського засобу через безпеку та переносимість як при монотерапії, так і при початковій комбінованій терапії [449]. Дані з реєстру ASPIRE продемонстрували, що пацієнти з ІЛАГ і серцево-легеневим фенотипом мали менше покращення фізичної здатності та гірші ПРПП у порівнянні із пацієнтами з класичною ІЛАГ [451].

У пацієнтів із фенотипом лівих відділів серця терапія АЕР пов'язана із підвищеним ризиком затримки рідини [449]. Крім того, у пацієнтів із серцево-легеневим фенотипом лікування ЛАГ може спричинити зниження периферичного насичення киснем [452]. Опубліковано небагато даних щодо досвіду застосування аналогів простацикліну або агоністів простациклінових рецепторів у цієї категорії пацієнтів [453].

Відсутність переконливих доказів щодо лікування пацієнтів літнього віку з ЛАГ та супутніми серцево-легеневими захворюваннями ускладнює створення рекомендацій щодо лікування, тому пацієнтів необхідно консультувати відповідно. Через відсутність доказів щодо стратегій лікування цих пацієнтів стратифікація ризику має обмежену користь для прийняття терапевтичних рішень. Початкова монотерапія (див. додаткові дані, таблиця S3) рекомендована для більшості цих пацієнтів, причому іФДЕ-5 є найбільш широко використовуваною сполукою згідно з даними реєстру [161]. Подальші рішення щодо лікування повинні прийматися індивідуально у співпраці з центром ЛГ та місцевими лікарями.

Алгоритм лікування пацієнтів із ЛАГ показаний на рисунку 9 і в супровідному розділі, що описує алгоритм лікування.

Рекомендаційна таблиця 11. Рекомендації щодо лікування невазореактивних пацієнтів з ІЛАГ/СЛАГ/ЛАГ, індукованою лікарськими засобами/токсинами, які мають супутні серцево-легеневі захворювання*

| Рекомендації | Клас рекомендації | Рівень доказовості |
|--|-------------------|--------------------|
| Рекомендації для початкової терапії | | |
| У пацієнтів з ІЛАГ/СЛАГ/ЛАГ, індукованою лікарськими засобами/токсинами, та супутніми серцево-легеневими захворюваннями слід розглянути початкову монотерапію іФДЕ-5 або АЕР | Іа | С |
| Рекомендації щодо лікувальних рішень в процесі спостереження | | |
| У пацієнтів з ІЛАГ/СЛАГ/ЛАГ, індукованою лікарськими засобами/токсинами, із серцево-легеневими супутніми захворюваннями, які мають проміжний або високий ризик смерті під час монотерапії іФДЕ-5 або АЕР, додаткове лікування ЛАГ може розглядатися на індивідуальній основі | ІЬ | С |

АЕР – антагоністи ендотелінових рецепторів, ІЛАГ – ідіопатична легенева артеріальна гіпертензія, іФДЕ-5 – інгібітори фосфодіестерази 5, ЛАГ – легенева артеріальна гіпертензія.

* – Кардіопульмональні захворювання переважно зустрічаються у пацієнтів похилого віку та включають фактори ризику серцевої недостатності із збереженою фракцією викиду такі як ожиріння, цукровий діабет, ішемічна хвороба серця, артеріальна гіпертензія в анамнезі, та/або зниження дифузійної здатності легень.

6.3.5. Взаємодія лікарських засобів

Серед лікарських засобів терапії ЛАГ клінічно значущі фармакокінетичні взаємодії спостерігаються між бозентаном і силденафілом (зниження концентрації силденафілу в плазмі крові [385]), бозентаном і гормональними контрацептивами (зменшення ефективності контрацептивів [361]), а також бозентаном і антагоністами вітаміну К (АВК) (необхідно коригування дози АВК [386]). Додаткові фармакокінетичні взаємодії, які мають потенційне клінічне значення, перераховані в додаткових даних, таблиці S4.

6.3.6. Інтервенційне лікування

6.3.6.1. Балонна передсердна септостомія та шунт Поттса

Балонна передсердна септостомія [454,455] через створення міжпередсердного шунта, і шунт Поттса [456-459], який з'єднує ліву легеневу артерію та низхідну аорту, спрямовані на декомпресію правих відділів серця та збільшення системного кровотоку, тим самим покращуючи системний транспорт кисню, незважаючи на десатурацію артеріальної крові. Оскільки ці процедури є складними та пов'язані з високим ризиком, включаючи значну перипроцедурну смертність, вони рідко виконуються пацієнтам з ЛАГ і можуть розглядатися лише в центрах, які мають досвід у цих техніках.

6.3.6.2. Денервація легневих артерій

Обґрунтування проведення денервації легневих артерій (ДЛА) ґрунтується на посиленні симпатичного перевантаження, характерного для ЛАГ, яке асоціюється із поганим прогнозом [460,461]. Хоча внесок цього механізму в розвиток ЛАГ не повністю зрозумілий, він пов'язаний зі звуженням судин і ремоделюванням останніх і реалізується через барорефлекси, пов'язані із рецепторами, які реагують на розтягування та розташовані у біфуркації ЛА [462,463]. Застосування радіочастот покращує гемодинамічні параметри при відстроченому гострому та хронічному застосуванні [464]. Однак в багатоцентричних клінічних дослідженнях наразі мало доказів, які демонструють користь ДЛА у пацієнтів, що вже отримують рекомендовану медикаментозну терапію. Невелике багатоцентрове дослідження перевіряло доцільність ДЛА з використанням внутрішньосудинного ультразвукового катетера у пацієнтів, які отримували подвійну або потрійну терапію ЛАГ [465], процедура була безпечною та пов'язана зі зниженням ОЛС та збільшенням дистанції 6-ХТ та щоденної активності. Хоча ДЛА є потенційно перспективним, його слід вважати експериментальним.

6.3.7. Прогресуюча правошлуночкова серцева недостатність

6.3.7.1. Перебування у відділенні інтенсивної терапії

Пацієнти з ЛАГ можуть потребувати інтенсивної терапії з приводу правошлуночкової серцевої недостатності, супутніх станів (включаючи великі хірургічні втручання) або обох ситуацій. У таких пацієнтів високий ризик летального результату [466,467], тому за можливістю, слід залучати спеціалізовані центри ЛГ. На додаток до базових стандартів відділення інтенсивної терапії (ВІТ) слід ретельно контролювати функцію ПШ у цих пацієнтів. Неспецифічні клінічні ознаки правошлуночкової серцевої недостатності з низьким хвилинним об'ємом крові (ХОК) включають блідість шкіри з периферичним ціанозом, артеріальну гіпотензію, тахікардію, зниження діурезу та підвищення рівня лактату. Неінвазивний моніторинг повинен включати біомаркери (НКМНУП і тропонін) і ЕхоКГ. Мінімально інвазивний моніторинг включає встановлення центрального венозного катетера у верхній частині тіла для вимірювання центрального венозного тиску та насичення венозної крові киснем, причому останнє відображає ХОК. КПС або інші форми поглибленої оцінки гемодинаміки слід розглянути у пацієнтів із розвинутою правошлуночковою серцевою недостатністю або у складних ситуаціях [468].

Лікування правошлуночкової серцевої недостатності має зосереджуватися на таких чинниках, які піддаються лікуванню, наприклад: інфекції, аритмія, анемія та інші супутні стани. Контроль водного балансу є надзвичайно важливим для цих пацієнтів, більшості з яких потрібен негативний баланс рідини, щоб зменшити попереднє навантаження ПШ, тим самим покращуючи геометрію та функцію ПШ [468]. Пацієнти з низьким рівнем ХОК можуть отримати користь від лікування інотропами; добутамін і мілрінон є речовинами, які найбільш часто використовуються в цьому випадку. Підтримка середнього системного АТ на рівні >60 мм рт.ст. є ключовою метою при лікуванні правосторонньої СН, і пацієнтам із стійкою гіпотензією можуть знадобитися вазопресори, такі як норадреналін або вазопресин. Інтубації та інвазивної механічної вентиляції слід уникати, коли це можливо, у пацієнтів із прогресуючою недостатністю ПШ через високий ризик подальшого погіршення гемодинаміки та смерті. Застосування специфічної терапії ЛАГ слід розглядати в індивідуальному порядку, беручи до уваги основне захворювання, супутні захворювання та наявні лікарські засоби. Пацієнтам із нещодавно діагностованою ЛАГ із низьким рівнем ХОК комбінована терапія, включаючи в/в чи п/ш аналоги простацикліну [426], має обговорюватися.

Коментар робочої групи: міжнародна непатентована назва лікарського засобу норадреналін – норепінефрин.

6.3.7.2. Механічна підтримка кровообігу

У спеціалізованих центрах ЛГ доступними є різні форми механічної підтримки кровообігу для лікування недостатності ПШ, при цьому найпоширенішим підходом є веноартеріальна екстракорпоральна мембранна оксигенація (ЕКМО). Механічна підтримка кровообігу стала загальноприйнятим засобом-містком до трансплантації у пацієнтів із незворотною правошлуночковою серцевою недостатністю, але іноді використовується як перехідний шлях до одужання у пацієнтів із виліковними причинами та потенційно оборотною недостатністю ПШ [468]. Неможливо дати загальних рекомендацій щодо показань до механічної підтримки кровообігу, яка має бути індивідуальною, враховуючи особливості пацієнта та місцеві ресурси [469,470]. Довгострокова механічна підтримка, аналогічна допоміжним пристроям лівого шлуночка, поки що недоступна для пацієнтів з ЛГ та термінальною правошлуночковою СН.

Рекомендаційна таблиця 12. Рекомендації щодо ведення легеневої артеріальної гіпертензії в умовах інтенсивної терапії

| Рекомендації | Клас рекомендації | Рівень доказовості |
|--|-------------------|--------------------|
| При веденні пацієнтів із правошлуночковою серцевою недостатністю у відділенні інтенсивної терапії рекомендується залучати лікарів із досвідом, лікувати причинні фактори та застосовувати підтримуючі заходи, включаючи інотропні лікарські засоби та вазопресори, виведення надлишкової рідини та лікарські засоби від ЛАГ, якщо це необхідно | I | C |
| Механічна підтримка кровообігу може бути варіантом для окремих пацієнтів як «міст» до трансплантації або одужання/відновлення, і слід розглянути переміщення пацієнтів між лікувальними закладами, якщо такі ресурси недоступні на місці | IIa | C |

ЛАГ – легенева артеріальна гіпертензія.

6.3.8. Трансплантація серця та легень

Трансплантація легень залишається важливим варіантом лікування пацієнтів з ЛАГ, резистентних до оптимізованої медикаментозної терапії. Необхідно завчасно обговорювати направлення в центри трансплантації легень (таблиця 20): (1) коли вони мають неадекватну відповідь на лікування, незважаючи на оптимізовану комбіновану терапію; (2) коли вони мають проміжний-високий або високий (тобто 1-річна смертність >10% за оцінкою за допомогою встановлених інструментів стратифікації ризику [471]) ризик смерті (див. розділ 6.2.7), який перевищує поточний рівень смертності при трансплантації легень [472]; (3), у пацієнтів з варіантом захворювання, який погано реагує на медикаментозну терапію (наприклад, ВОХЛ або гемангіоматоз легневих капілярів).

Таблиця 20. Критерії для трансплантації легені та внесення до списку пацієнтів із легеневою артеріальною гіпертензією

| Направлення |
|--|
| Потенційно придатні пацієнти, для яких трансплантація легень може бути варіантом лікування у разі неефективного лікування |
| Проміжний-високий або високий ризик за шкалою ЄТК/ЄРТ або оцінка ризику REVEAL >7 на оптимальній терапії ЛАГ |
| Прогресуючий перебіг захворювання або нещодавня госпіталізація з приводу погіршення ЛАГ |
| Необхідність у в/в або п/ш введенні лікарських засобів групи простацикліну |
| Відомі або підозрювані форми ЛАГ високого ризику, такі як ВОХЛ або гемангіоматоз легеневих капілярів, системна склеродермія або великі та прогресуючі аневризми легеневої артерії |
| Ознаки вторинної печінкової або ниркової недостатності внаслідок ЛАГ або інших потенційно небезпечних для життя ускладнень, таких як повторне кровохаркання |
| Постановка на лист очікування |
| Пацієнт повністю обстежений та підготовлений до трансплантації |
| Високий ризик за шкалою ЄТК/ЄРТ або оцінка ризику REVEAL >10 на максимально переносимій терапії ЛАГ, що зазвичай включає в/в або п/ш введення лікарських засобів групи простацикліну |
| Прогресуюча гіпоксемія, особливо у пацієнтів із ВОХЛ або гемангіоматозом легеневих капілярів |
| Прогресуюча, але не термінальна стадія печінкової або ниркової недостатності внаслідок ЛАГ або кровохаркання, що загрожує життю |

ВОХЛ – венооклюзійна хвороба легень, ЄТК – Європейське товариство кардіологів, ЄРТ – Європейське респіраторне товариство, ЛАГ – легенева артеріальна гіпертензія.

У пацієнтів з ЛАГ проводять як білатеральну трансплантацію легень, так і трансплантацію комплексу легені-серце. Наразі більшість пацієнтів отримують білатеральну трансплантацію легень, тоді як комбінована трансплантація серця та легень призначена для пацієнтів, що мають додаткові хвороби серця, які не підлягають корекції [473]. Із запровадженням шкали пріоритетності розподілу легень (Lung allocation score (LAS)) смертність у списку очікування зменшилася, а ймовірність отримати донорські органи збільшилася [474]. У деяких країнах «виняткову пріоритетність» можуть отримати пацієнти із тяжкою ЛГ. Деякі інші країни, які не використовують LAS, успішно запровадили високо пріоритетні програми для цих пацієнтів [475]. Пацієнт та його найближчі родичі повинні бути повністю залучені до процесу оцінки трансплантації та поінформовані щодо ризиків та переваг, а остаточне рішення має прийматися спільно пацієнтом і медичною командою (див. розділ 6.3.1.8). Для пацієнтів з ЛАГ, які пережили ранній період після трансплантації, віддалені результати зазвичай хороші. Дослідження показало, що для пацієнтів з ІЛАГ після первинної трансплантації, які дожили до 1 року, умовна медіана виживання становила 10,0 років [476].

Рекомендаційна таблиця 13. Рекомендації щодо трансплантації легень

| Рекомендації | Клас рекомендації | Рівень доказовості |
|--|-------------------|--------------------|
| Рекомендується, щоб потенційно відповідні кандидати були направлені для оцінки можливості проведення трансплантації легень, якщо вони мають неадекватну відповідь на пероральну комбіновану терапію, про яку свідчить проміжний–високий або високий ризик або оцінка ризику REVEAL >7 | I | C |
| Рекомендується включати у лист очікування на трансплантацію легень пацієнтів, які мають високий ризик смерті або з балом ризику REVEAL ≥ 10 , незважаючи на те, що вони отримували оптимізовану медикаментозну терапію, включаючи в/в або п/ш введення лікарських засобів групи простацикліну | I | C |

в/в – внутрішньовенно, п/ш – підшкірно.

6.3.9. Алгоритм лікування, заснований на доказах

Алгоритм лікування для пацієнтів з ІЛАГ/СЛАГ/ЛАГ, індукованою лікарськими засобами/токсинами, або ЛАГ-ЗСТ показано на рисунку 9. Докази, що підтверджують цей алгоритм, в основному були отримані у пацієнтів з ІЛАГ/СЛАГ/ЛАГ, індукованою лікарськими засобами/токсинами, або ЛАГ-ЗСТ, які не мали супутніх серцево-легеневих захворювань. Пацієнти з ЛАГ-ВІЛ, Порт-ЛАГ та ЛАГ-ВВС не були включені або недостатньо представлені в більшості досліджень терапії ЛАГ. Рекомендації щодо лікування цих пацієнтів наведено в розділі 7.

6.3.10. Діагностика та лікування ускладнень легеневої артеріальної гіпертензії

6.3.10.1. Аритмії

Найпоширенішими типами аритмій, що спостерігаються при ЛАГ, є суправентрикулярні, головним чином фібриляція і тріпотіння передсердь, тоді як частота шлуночкових аритмій і брадіаритмій значно менше [477-479]. Слід зазначити, що вік є незалежним фактором ризику передсердних аритмій. У проспективних дослідженнях частота передсердних аритмій становила 3-25% протягом 5 років спостереження в когортах, які переважно склалися із пацієнтів з ІЛАГ [479-481].

За відсутності конкретних доказів антикоагулянтну терапію пацієнтам із ЛАГ і передсердними аритміями слід застосовувати відповідно до загальних рекомендацій для пацієнтів з іншими серцево-судинними захворюваннями [477].

Пацієнти з ЛАГ особливо чутливі до гемодинамічного стресу через тахікардію під час передсердних аритмій та втрату атріовентрикулярної синхронності. Підтримка синусового ритму є важливою метою лікування цих пацієнтів. Нові аритмії часто призводять до погіршення клінічної картини та пов'язані зі збільшенням смертності [481]. Обсерваційні дослідження показали, що можливі різні стратегії контролю ритму, включаючи фармакологічну кардіоверсію з

антиаритмічними лікарськими засобами, електричну кардіоверсію та інвазивні процедури катетерної абляції. Щоб досягти або підтримувати стабільний синусовий ритм, слід розглянути можливість профілактики за допомогою антиаритмічних лікарських засобів без негативних інотропних ефектів, таких як пероральний аміодарон, навіть якщо немає конкретних даних щодо їх ефективності. Низькі дози бета-блокаторів та/або дигоксину можуть застосовуватися окремо для кожного пацієнта.

Катетерна абляція є кращим підходом у лікуванні тріпотіння передсердь та деяких інших передсердних тахікардій, хоча катетерна абляція у пацієнтів з ЛАГ часто технічно складніша, ніж у пацієнтів із структурно нормальною правою камерою серця [482]. Безпека та ефективність методів абляції при фібриляції передсердь зокрема в популяції ЛАГ, є невизначеними, і можливо, через ремоделювання легеневої артерії тригери нелегених вен можуть відігравати більш важливу роль, ніж у пацієнтів без ЛАГ [483].

6.3.10.2. Кровохаркання

Кровохаркання, яке варіюється від легкого до загрозливого для життя, може виникати при всіх формах ЛГ, але особливо часто зустрічається при СЛАГ та ЛАГ-ВВС. Легенева кровотеча часто виникає із збільшених бронхіальних артерій [484-486]; отже, діагностична оцінка пацієнтів з ЛАГ і кровохарканням повинна включати КТ з контрастним підсиленням з артеріальною фазою. Навіть якщо джерело кровотечі визначити неможливо, емболізація збільшених бронхіальних артерій рекомендована пацієнтам із помірним або тяжким кровохарканням або рецидивуючими епізодами легкого кровохаркання. Трансплантацію легень слід розглянути у пацієнтів з рецидивуючим і тяжким кровохарканням, незважаючи на оптимізоване лікування.

6.3.10.3. Механічні ускладнення

Механічні ускладнення у пацієнтів із ЛАГ зазвичай виникають внаслідок прогресуючої дилатації ЛА і включають аневризму ЛА, її розриви та розшарування, а також здавлення суміжних структур, таких як стовбур лівої коронарної артерії, легеневі вени, головні бронхи та поворотні гортанні нерви [487-492].

В одному дослідженні аневризми ЛА була незалежно пов'язана з підвищеним ризиком раптової серцевої смерті [492]. Симптоми та ознаки неспецифічні; у більшості пацієнтів протікають безсимптомно, і ці ускладнення діагностуються випадково. Аневризми ЛА зазвичай виявляються під час ЕхоКГ та найкраще візуалізуються за допомогою КТ або МРТ із контрастуванням. Варіанти лікування безсимптомної аневризми ЛА або дисекції ЛА недостатньо визначені. Трансплантацію легень слід розглядати на індивідуальній основі [490,493].

Для пацієнтів із синдромом компресії ствола лівої коронарної артерії черезшкірне коронарне стентування є ефективним і безпечним методом лікування [62]. Для пацієнтів із безсимптомною компресією ствола коронарної артерії або незначним порушенням її анатомії обстеження за допомогою внутрішньосудинного

ультразвуку або вимірювання коронарного тиску може допомогти уникнути непотрібних втручань [494].

6.3.11. Кінець життя та етичні проблеми

Клінічний перебіг ЛАГ може характеризуватися прогресуючим погіршенням і періодичними епізодами гострої декомпенсації. Очікувану тривалість життя важко передбачити, оскільки пацієнти можуть або повільно помирати через прогресуючу правобічну СН, або зазнати раптової смерті.

Орієнтована на пацієнта допомога є важливою для лікування ЛАГ. Інформацію про тяжкість захворювання та можливий прогноз слід надати під час первинного встановлення діагнозу, але емпатичне та обнадійливе спілкування є важливим та описано у розділі 6.3.1.8. У потрібний час відкрите та чуйне спілкування дозволить розширити планування та обговорити страхи, занепокоєння і побажання пацієнта, і, в кінцевому підсумку, сприятиме прийняттю остаточного, добре поінформованого та спільного рішення щодо лікування з медичною командою.

Пацієнти, які наближаються до кінця життя, потребують частотої оцінки їхніх повних потреб мультидисциплінарною командою. На запущених стадіях визнання того, що серцево-легенева реанімація при тяжкій ЛАГ має поганий результат, може дозволити відмовитися від реанімації; це може полегшити пацієнтам перебування у бажаному місці лікування наприкінці життя. Необхідно приділяти увагу контролю над тривожними симптомами та як призначенню відповідних лікарських засобів, так і відміні лікарських засобів, які більше не потрібні, в тому числі і лікарських засобів від ЛАГ. Добра інформаційно психологічна, соціальна та духовна підтримка також є життєво важливою. Спеціаліст з паліативної допомоги має консультувати пацієнтів, чії потреби є поза компетенцією команди з лікування ЛГ [346].

6.3.12. Нові лікарські засоби в клінічній розробці (фаза 3 досліджень)

ЛАГ залишається невиліковним захворюванням із високим рівнем смертності, незважаючи на використання лікарських засобів для лікування ЛАГ, головним чином спрямованих на регулювання дисбалансу вазоактивних факторів. Нові лікарські засоби, які наразі перебувають у фазі 3 розробки, це ралінепаг і сотатерцепт. Ралінепаг є пероральним агоністом рецепторів простагліну, який у РКД фази 2, що включало 61 пацієнта з ЛАГ, покращив ОЛС порівняно із плацебо після 22 тижнів терапії [495]. Сотатерцепт – синтезований білок, що містить позаклітинний домен рецептора активіну людини типу ПА, пов'язаний з Fc-доменом людського імуноглобуліну G1, діє як пастка для лігандів для членів родини трансформуючого фактора росту (TGF)- β , таким чином відновлюючи баланс між механізмами, що сприяють росту та інгібують його [496]. У фазі 2 РКД, яке включало 106 пацієнтів із ЛАГ, які отримували лікування протягом 24 тижнів, підшкірно сотатерцепт знижував ОЛС у пацієнтів, які отримували фонову терапію ЛАГ [496]; покращення також спостерігалися за дистанцією 6-ХТ та рівнем НКМНУП [496].

Коментар робочої групи: У 2024 році FDA та EMA ухвалили позитивне рішення щодо реєстрації нового лікарського засобу для лікування ЛАГ (група 1) сотатерцепту (інгібітор передачі сигналів активіна) для підвищення толерантності до фізичного навантаження, покращення функціонального класу та зниження ризику клінічного погіршення стану [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/761363s000lbl.pdf]. Це перший, дозволений до використання в широкій практиці лікарський засіб з новим механізмом дії. В той час, як «класична» терапія ЛАГ забезпечує лише вазодилатацію, сотатерцепт зменшує проліферацію в стінках малих легневих судин.

Основні дані, які дозволили зареєструвати лікарський засіб, базуються на результатах дослідження STELLAR. В цьому дослідженні пацієнти (n=323) були рандомізовані 1:1 отримувати або сотатерцепт, або плацебо. Початкова доза сотатерцепту становила 0,3 мг/кг п.ш. Доза збільшувалась до 0,7 мг/кг кожні 3 тижні протягом 24 тижнів. Після завершення основної фази лікування (24 тижні) пацієнти продовжували знаходитись у фазі подвійного сліпого дослідження аж до поки всі пацієнти не завершили основний період лікування. Середня тривалість фази лікування становила 273 дні в групі плацебо та 313 днів в групі сотатерцепту. Більшість включених у дослідження мали ІЛАГ (59%), спадкову ЛАГ (18%) та ЛАГ, асоційовану із захворюванням сполучної тканини (15%). Не включалися пацієнти з ВІЛ інфекцією, порт-ЛАГ, шистосоміазом та ураженням капілярів. Середній час від моменту скринінгу до встановлення діагнозу становив 8,8 років. Більшість пацієнтів отримували три (61%) або два (35%) лікарські засоби для лікування ЛАГ, 40% отримували постійну інфузію простациклінами. Пацієнти відповідали II (49%) або III (51%) ФК ВООЗ. Первинною кінцевою точкою була зміна дистанції 6-ХТ на 24 тижні у порівнянні із початком. В групі сотатерцепту покращення проходження дистанції 6-ХТ становила 41 м у порівнянні із групою плацебо ($P<0,001$). Окрім того, сотатерцепт збільшив кількість пацієнтів, які перейшли у I ФК ВООЗ - 29% у порівнянні із 14% в групі плацебо ($P<0,001$). Лікування сотатерцептом призвело до зменшення на 84% частоти виникнення загальної смерті або погіршення ЛАГ у порівнянні із плацебо. Також показано, що в групі сотатерцепту достовірно більше зменшувався ОЛС та НКМНУП, у порівнянні із плацебо.

На 7-му всесвітньому симпозиумі з ЛГ було визначено, що інгібітор передачі сигналів активіну може додаватися до лікування на етапах спостереження, якщо зберігається проміжний-низький, проміжний-високий та високий ризик смерті у пацієнтів з ЛАГ [Chin KM, Gaine SP, Gerges C, et al. Treatment algorithm for pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 2024; in press: 2401325 [DOI: 10.1183/13993003.01325-2024]. На теперішній момент, різні країни прийняли свої національні консенсуси щодо застосування сотатерцепту. Бельгія пропонує додавати даний лікарський засіб якщо зберігається проміжний-високий або

високий ризик, не дивлячись на пероральний прийом подвійної комбінації або потрійної комбінації, включаючи інфузію простациклінів [Jean-Luc Vachiéry, Catharina Belge, Bjorn Cools, An Damen, Fabian Demeure, Michel De Pauw, Céline Dewachter, Daniel De Wolf, Laurence Gabriel, Laurent Godinas, Julien Guiot, Steven Haine, Mathias Leys, Marc Meysman, Anne-Catherine Pouleur, David Ruttens, Els Vandecasteele, Wendy Vansteenkiste, Thierry Weber, Gil Wirtz & Marion Delcroix (08 Oct 2024): A Belgian consensus on sotatercept for the treatment of pulmonary arterial hypertension, Acta Cardiologica, DOI: 10.1080/00015385.2024.2408130]. США рекомендують додавати сотатерцепт згідно рекомендаціям 7-го всесвітнього симпозиуму.

На момент розробки даної клінічної настанови сотатерцепт в Україні не зареєстровано.

7. СПЕЦИФІЧНІ ПІДГРУПИ ЛЕГЕНЕВОЇ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

7.1. Легенева артеріальна гіпертензія, асоційована із лікарськими засобами та токсинами

Деякі лікарські засоби та токсини пов'язані з розвитком ЛАГ або ВОХЛ/гемангіоматозом легеневих капілярів. Історично певні засоби для зниження апетиту та токсична ріпакова олія були найбільш поширеними, тоді як в наш час метамфетаміни, інтерферони та деякі інгібітори тирозинкінази є більш частими причинами виникнення ЛАГ (таблиця 7). ЛАГ є рідкісним ускладненням у пацієнтів, які приймають ці лікарські засоби, і багато з цих лікарських засобів також пов'язані з іншими легневими ускладненнями, такими як паренхіматозне захворювання легень або плевральний випіт. Ці легневі ускладнення можуть виникати одночасно.

Повідомлення про ЛАГ, пов'язану з прийомом метамфетаміну, в основному надходять із США, де деякі центри виявили, що 20-29% ІЛАГ у них були пов'язані із вживанням метамфетаміну [497,498]. Порівняно з пацієнтами з ІЛАГ у пацієнтів із ЛАГ, пов'язаною з метамфетаміном, були більш серйозні гемодинамічні порушення та вищий ризик смертності [498]. Альфа- та бета-інтерферони також пов'язані з розвитком ЛАГ [499]. Те саме стосується деяких інгібіторів тирозинкінази, особливо дазатинібу, а також бозутинібу та понатинібу [40,500].

Слід завжди розглядати ЛАГ, спричинену лікарськими засобами або токсинами, у пацієнтів із задишкою при фізичному навантаженні незрозумілої причини або іншими тривожними ознаками. Діагностичний підхід має бути таким же, як і при інших формах ЛГ, і діагноз зазвичай встановлюється шляхом виключення інших форм ЛГ у пацієнтів, які застосовували лікарські засоби, пов'язані з розвитком ЛАГ.

Лікування ЛАГ, асоційованої із лікарськими засобами, включає ті самі основні принципи, що й лікування інших форм ЛАГ. Важливо те, що повідомлялося про часткову або повну реверсію ЛАГ після припинення прийому причинного лікарського засобу, принаймні для інтерферонів і дазатинібу [499,500]. Отже, мультидисциплінарне лікування пацієнта має включати припинення прийому лікарського засобу після встановлення діагнозу ЛАГ (також див. рекомендації ЕТК 2022 щодо онко-кардіології) [501]. У пацієнтів із легкою ЛГ та профілем низького ризику може бути достатньо припинення дії тригера, тому рекомендується спостерігати за такими пацієнтами протягом 3-4 місяців перед тим, як розглядати терапію ЛАГ. Терапію ЛАГ слід розпочинати у пацієнтів, у яких не нормалізується гемодинаміка після відміни, або у пацієнтів, у яких на момент встановлення діагнозу ЛАГ виявлена в пізній стадії. На відміну від інших форм ЛАГ, деескалація терапії ЛАГ часто можлива під час перебігу хвороби [500]. Лікарі повинні пам'ятати, що ЛАГ, асоційована із лікарськими засобами може мати ознаки ВОХЛ/гемангіоматозу легневих капілярів, і, особливо у пацієнтів, які отримують алкілюючі агенти, такі як мітоміцин С або циклофосфамід. Обізнаність медичних працівників має важливе значення для виявлення випадків ЛАГ, асоційованої із лікарськими засобами, та повідомлення про несприятливі ефекти фармацевтичних лікарських засобів.

7.2. Легенева артеріальна гіпертензія, асоційована із захворюванням сполучної тканини

ЛАГ є добре відомим легенево-судинним ускладненням системного склерозу (СС) [173,502-504], системного червоного вовчак (СЧВ) [505-507], змішаного захворювання сполучної тканини [506] і рідко – дерматоміозиту [508] та синдрому Шегрена [509]. На відміну, зв'язок між ревматоїдним артритом і ЛАГ не встановлено [510]. ЛАГ-ЗСТ є другим за поширеністю типом ЛАГ після ІЛАГ у західних країнах [511].

СС, особливо його лімітована форма, є основною причиною ЛАГ-ЗСТ у Європі та США (СЧВ частіше зустрічається в Азії) [173,502,506]. Поширеність прекапілярної ЛГ у великих когортах пацієнтів із СС становить 5-19% [173,502]. У цих пацієнтів ЛГ може виникати у зв'язку з інтерстиціальним захворюванням легень (ІЗЛ) [504,512] або у результаті ЛАГ [173,502-504,506], іноді з ознаками ураження вен/капілярів [504,513]. Крім того, ЛГ-ЗЛВС (група 2) також часто зустрічається через залучення міокарду при СС [504,514]. Слід зазначити, що пацієнти з СЧВ також можуть мати ЛАГ, захворювання лівих відділів серця, ІЗЛ та ХТЕЛГ (переважно на тлі антифосфоліпідного синдрому). Тому важливо ретельно визначити, який механізм є актуальним у даного пацієнта, оскільки це буде диктувати алгоритм лікування у контексті різнобічного захворювання.

Кластерний аналіз, проведений у пацієнтів із СС, показав, що прекапілярна ЛГ за певними ознаками може бути розділена на окремі кластери з відмінним прогнозом [503]. Один кластер, який характеризувався наявністю поширеного ІЗЛ,

та ще один із серйозними порушеннями гемодинаміки, мали несприятливий прогноз, тоді як у двох інших виявлено або відсутність ІЗЛ, або наявність обмеженого ІЗЛ, з легким або помірним ризиком ЛАГ і відносно сприятливим загальним прогнозом [503].

Рекомендаційна таблиця 14. Рекомендації щодо ЛАГ, індукованої лікарськими засобами/токсинами

| Рекомендації | Клас рекомендації | Рівень доказовості |
|--|-------------------|--------------------|
| Рекомендується діагностувати ЛАГ, індуковану лікарськими засобами/токсинами, у пацієнтів, які мали відповідний зв'язок та у яких виключені інші причини ЛГ | I | C |
| У пацієнтів з підозрою на ЛАГ, індуковану лікарськими засобами/токсинами, рекомендується негайно припинити прийом причинного чинника, якщо це можливо | I | C |
| Слід розглянути негайну терапію ЛАГ у пацієнтів, у яких на момент встановлення діагнозу ЛАГ середнього/високого ризику | IIa | C |
| Пацієнти з ЛАГ низького ризику повинні пройти повторне обстеження через 3-4 місяці після припинення прийому підозрюваного лікарського засобу або токсину, і терапію ЛАГ можна розглянути, якщо показники гемодинаміки не нормалізувалися | IIb | C |

ЛАГ – легенева артеріальна гіпертензія, ЛГ – легенева гіпертензія.

7.2.1. Епідеміологія та діагноз

Існує значне переважання жінок при діагностуванні ЛАГ-ЗСТ (співвідношення жінки/чоловіки 4:1), і середній вік на момент встановлення діагнозу зазвичай становить >50 років, особливо при СС [173,502-511,513,515,516]. На тлі ЗСТ пацієнти можуть мати супутні розлади, такі як ІЗЛ, і мають коротшу виживаність порівняно з пацієнтами з ІЛАГ [503]. Нескоригований ризик смерті при ЛАГ-ЗСТ порівняно з ІЛАГ становить 2,9, а предиктори результату лікування загалом подібні до таких як для ІЛАГ [516,517]. Симптоми та клінічні прояви також подібні до ІЛАГ, а деякі пацієнти, які вважалося, що мають ІЛАГ, можуть бути ідентифіковані як такі, що мають ЛАГ-ЗСТ завдяки результатам ретельного клінічного обстеження та імунологічних скринінгових тестів. КТ органів грудної клітки рекомендовано для оцінки наявності ІЗЛ або ознак легеневої венооклюзійної хвороби/легеневого капілярного гемангіоматозу [504,513,515]. Ізольоване зниження DLCO є поширеним при ЛАГ-ЗСТ [173,502-504].

ЕхоКГ, проведена у стані спокою, в поєднанні з іншими дослідженнями рекомендується у якості скринінгового обстеження у безсимптомних пацієнтів із СС з подальшим щорічним повтором. Скринінг/раннє виявлення обговорюється в розділі 5.3.1. При інших ЗСТ скринінг ЛГ за відсутності симптомів, що викликають підозри, не рекомендується, тоді як ЕхоКГ слід проводити за наявності симптомів.

Як і при інших формах ЛАГ, КПС рекомендована в усіх випадках підозри на ЛАГ-ЗСТ для підтвердження діагнозу, визначення тяжкості та виключення захворювання лівих відділів серця [504].

7.2.2. Лікування

Лікарські засоби для лікування ЛАГ-ЗСТ слід призначати за таким же алгоритмом лікування, як і при ІЛАГ (рисунок 9). Пацієнти з ЛАГ-ЗСТ були включені до більшості основних рандомізованих контрольованих досліджень для регуляторного затвердження терапії ЛАГ [518]. Деякі аспекти лікування ЛАГ-ЗСТ відрізняються залежно від асоційованого ЗСТ [506]. Імуносупресивна терапія, що поєднує глюкокортикостероїди та циклофосфамід, може зумовити клінічне покращення у пацієнтів з ЛАГ, асоційованою з СЧВ або змішаним ЗСТ [506], хоча не є рекомендованою при ЛАГ, асоційованою із СС [519]. Пацієнти з СС та іншими ЗСТ можуть мати ІЗЛ та/або серцеву недостатність зі збереженою фракцією викиду (СНзбФВ), що необхідно враховувати на початку терапії ЛАГ [504,515]. При ЗСТ співвідношення ризику та довгострокової користі пероральних антикоагулянтів є несприятливим через підвищений ризик кровотечі, тоді як антагоністи вітаміну К рекомендовані при ЛАГ-ЗСТ зі схильністю до тромбофілій (наприклад, з наявним антифосфоліпідним синдромом) [319].

Аналіз підгруп пацієнтів із ЛАГ, асоційованої з СС, які брали участь у рандомізованих контрольованих дослідженнях, проведених із монотерапією або комбінованою терапією антагоністів рецепторів ендотеліну, іФДЕ-5, стимуляторів розчинної гуанілатциклази (рГЦ), агоністів рецепторів простацикліну, епопростенолом та аналогами простацикліну, продемонстрував позитивні ефекти вказаного лікування порівняно з плацебо [301,401,519,520]. У деяких із цих досліджень величина відповіді на лікування у підгрупі ЛАГ-ЗСТ була нижчою, ніж у підгрупі ІЛАГ [519,520]. Безперервна терапія епопростенолом покращила здатність виконання фізичних навантажень, переносимість симптомів та гемодинаміку в 3-місячному рандомізованому контрольованому дослідженні у ЛАГ, асоційованою із СС [401]. Проте ретроспективний аналіз показав кращий ефект внутрішньовенного застосування епопростенолу на виживання при ІЛАГ порівняно з ЛАГ, асоційованою з СС [521]. Вибір терапії ЛАГ у контексті СС та його системних проявів може враховувати інші судинні ураження, як-от виразки пальців [522].

ЗСТ не слід розглядати як безумовне протипоказання для трансплантації легень [523]. Це було широко вивчено при СС. Рекомендовано мультидисциплінарний підхід, що оптимізує ведення пацієнтів із СС до, під час і після операції [523]. Показання та протипоказання для трансплантації повинні бути адаптовані до особливостей ЗСТ, з особливим акцентом на ураження органів травлення (гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба та захворювання кишечника), серця, нирок і шкіри [523].

Рекомендаційна таблиця 15. Рекомендації щодо легеневої артеріальної гіпертензії, асоційованої із захворюванням сполучної тканини

| Рекомендації | Клас рекомендації | Рівень доказовості |
|---|-------------------|--------------------|
| Згідно з поточними рекомендаціями, у пацієнтів з ЛАГ-ЗСТ рекомендовано лікування основного захворювання [166,167,419,524] | I | A |
| У пацієнтів з ЛАГ-ЗСТ рекомендований такий самий алгоритм лікування, як і у пацієнтів з ІЛАГ | I | C |

ІЛАГ – ідіопатична легенева артеріальна гіпертензія, ЛАГ-ЗСТ – легенева артеріальна гіпертензія, асоційована із захворюванням сполучної тканини.

7.3. Легенева артеріальна гіпертензія, асоційована з ВІЛ-інфекцією

Використання високоактивної антиретровірусної терапії (ВААРТ) і прогрес у лікуванні опортуністичних інфекцій сприяли збільшенню очікуваної тривалості життя пацієнтів з інфекцією вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ) [525,526]. Тому спектр ускладнень змістився в бік інших довгострокових станів, включаючи ЛАГ. Клінічні та гістопатологічні знахідки, виявлені при ЛАГ-ВІЛ, мають багато спільного з ІЛАГ [1,527]. Завдяки наявності ВААРТ у поєднанні з терапією ЛАГ прогноз ЛАГ-ВІЛ помітно покращився за останні роки [526,528]. Крім того, паралельно зі збільшенням доступності ВААРТ знизилась захворюваність на ЛАГ-ВІЛ [528]. Загалом ці впливи на виживання та захворюваність призвели до стабільної поширеності ЛАГ у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією протягом останніх десятиліть. Французьке популяційне дослідження показало поширеність ЛАГ серед ВІЛ-інфікованих осіб 0,46%, що було дуже схожим на поширеність даної патології до епохи ВААРТ [177].

Патогенез ЛАГ-ВІЛ залишається неясним. Немає жодних доказів прямої ролі ВІЛ у патогенезі ЛАГ і, хоча присутній у субстраті клітин легеневого запалення, сам збудник ніколи не був виявлений у місці легневих судинних уражень у пацієнтів з ЛАГ-ВІЛ [529]. Це дає можливість припустити, що непряма дія вірусної інфекції на запалення та фактори росту може слугувати тригером для пацієнта зі схильністю до розвитку ЛАГ.

7.3.1. Діагноз

ЛАГ-ВІЛ має схожу на ІЛАГ клінічну картину. До часів кращої доступності ВААРТ більшість пацієнтів за вираженістю симптомів перебували у ФК ВООЗ III або IV на момент встановлення діагнозу. Зараз у пацієнтів діагностують значно менш виражені симптоми та порушення гемодинаміки. У пацієнтів можуть бути інші фактори ризику ЛАГ, такі як захворювання печінки (хронічний вірусний гепатит В або С) або вплив лікарських засобів чи токсинів. Пацієнти з ЛАГ-ВІЛ частіше мають чоловічу стать та залежність від внутрішньовенних наркотичних лікарських засобів [403,526]. Відсутня кореляція між тяжкістю ЛАГ і стадією ВІЛ-інфекції чи ступенем імунодефіциту [403,530]. Безсимптомних пацієнтів з ВІЛ-

інфекцією не слід обстежувати на ЛАГ через її низьку поширеність. Однак, необхідно проводити ЕхоКГ пацієнтам із задишкою нез'ясованої причини, щоб виявити пов'язані з ВІЛ-інфекцією серцево-судинні ускладнення, такі як міокардит, кардіоміопатія або ЛАГ. КПС є обов'язковою для підтвердження діагнозу ЛАГ-ВІЛ і виключення захворювання лівих відділів серця [527].

ЛАГ є незалежним фактором ризику смерті пацієнтів з ВІЛ. У 1990-х роках, до появи ВААРТ, пацієнти з ЛАГ-ВІЛ мали погані результати з 3-річною виживаністю <50% [403]. Зараз загальна виживаність покращилася, і пацієнти з ЛАГ-ВІЛ мають кращий прогноз, ніж більшість пацієнтів з іншими формами ЛАГ [526].

7.3.2. Лікування

Поточні рекомендації щодо лікування ЛАГ-ВІЛ значною мірою базуються на даних щодо ІЛАГ [25,26]. Лікування ЛАГ-ВІЛ за допомогою ВААРТ покращує функціональний статус і виживаність пацієнтів у деяких ретроспективних дослідженнях [525,526,531]. Тому рекомендується використання ВААРТ при ЛАГ-ВІЛ, незалежно від вірусного навантаження та кількості CD4+ клітин.

Антикоагулянти не рекомендовані через підвищений ризик кровотечі та взаємодії лікарських засобів [319,527]. Пацієнти з ЛАГ-ВІЛ зазвичай не реагують на вазореактивний тест, тому не повинні отримувати блокатори кальцієвих каналів [378].

Проспективне відкрите дослідження BREATHE-4 показало, що через 16 тижнів терапії у пацієнтів з ЛАГ-ВІЛ бозентан помітно покращив ФК ВООЗ, фізичну здатність, якість життя та гемодинаміку [532]. У довгостроковій ретроспективній серії досліджень терапія бозентаном була пов'язана з нормалізацією гемодинаміки у 10 з 59 пацієнтів [533]. Бозентан потенційно взаємодіє з антиретровірусними лікарськими засобами, тому при його застосуванні у поєднанні з ВААРТ необхідний ретельний моніторинг. Вкрай мала кількість пацієнтів з ЛАГ-ВІЛ були включені у рандомізовані контрольовані дослідження з амбрізентаном і мацитентаном, з яких не було отримано визначеного висновку.

Позитивні ефекти силденафілу та тадалафілу при ЛАГ-ВІЛ були встановлені в тематичних дослідженнях [534,535]. Повідомлялося про взаємодію між іФДЕ-5 та інгібіторами протеази, що призводило до значного підвищення концентрації перших; ці лікарські засоби слід вводити в низьких дозах з ретельним моніторингом потенційних побічних ефектів, включаючи артеріальну гіпотензію [536,537]. Немає даних щодо використання стимулятора рГЦ ріоцигуату при ЛАГ-ВІЛ.

Лікування внутрішньовенним епопростенолом призвело до значного покращення ФК ВООЗ, фізичної здатності, гемодинаміки та виживаності у вибраних пацієнтів з ЛАГ-ВІЛ [403,538]. Існує дуже мало даних щодо внутрішньовенного чи підшкірного використання трепростинілу або інгаляційного ілопросту при ЛАГ-ВІЛ [539,540].

Немає даних клінічних досліджень щодо застосування комбінованої терапії ЛАГ-ВІЛ. Враховуючи відсутність підтверджуючих доказів і потенційні проблеми,

пов'язані з безпекою пацієнтів, коли лікарські засоби від ЛАГ застосовують одночасно з антиретровірусними лікарськими засобами, рекомендується початкова монотерапія лікарськими засобами для ЛАГ з подальшим індивідуальним застосуванням комбінованої терапії у пацієнтів, які не досягають профілю низького ризику.

Рекомендаційна таблиця 16. Рекомендації щодо легеневої артеріальної гіпертензії, асоційованої з ВІЛ-інфекцією

| Рекомендації | Клас рекомендації | Рівень доказовості |
|--|-------------------|--------------------|
| Згідно з поточними рекомендаціями, пацієнтам з ЛАГ-ВІЛ рекомендована антиретровірусна терапія [541,542] | I | A |
| Слід розглядати застосування початкової монотерапії для пацієнтів з ЛАГ-ВІЛ з подальшим переходом до комбінованої терапії з урахуванням коморбідностей та взаємодій лікарських засобів між собою | IIa | C |

ВІЛ – вірус імунодефіциту людини, ЛАГ-ВІЛ – легенева артеріальна гіпертензія, асоційована із вірусом імунодефіциту людини.

7.4. Легенева артеріальна гіпертензія, асоційована з портальною гіпертензією

Порт-ЛАГ розвивається у 2-6% пацієнтів із портальною гіпертензією із наявним або відсутнім захворюванням печінки. У реєстрах Порт-ЛАГ становить 5-15% пацієнтів [543-545]. Рідко деякі пацієнти з Порт-ЛАГ мають портосистемні шунти за відсутності портальної гіпертензії (вроджені позапечінкові кавапортальні шунти) [546]. Однак Порт-ЛАГ відрізняється від гепатолегеневого синдрому, який характеризується розширенням внутрішньолегеневих судин і гіпоксемією. Слід зазначити, що гепатолегеневий синдром і Порт-ЛАГ можуть виникати послідовно або одночасно у пацієнтів з портальною гіпертензією [547].

7.4.1. Діагноз

Діагноз Порт-ЛАГ ґрунтується або на наявності прекапілярної ЛГ нез'ясованої причини у пацієнтів з портальною гіпертензією або портосистемним шунтом. Діагностичний підхід такий самий, як і в інших пацієнтів з підозрюваною або вперше виявленою ЛГ. Трансторакальна ЕхоКГ, як правило, є першим неінвазивним обстеженням у пацієнтів з підозрою на ЛГ, і її також рекомендують як інструмент скринінгу пацієнтів щодо оцінки можливості проведення трансплантації печінки. Оскільки пацієнти із захворюваннями печінки часто мають підвищений серцевий викид, швидкість трикуспідальної регургітації має тенденцію переоцінювати тиск в легеневій артерії у цих пацієнтів. КПС з комплексною оцінкою гемодинаміки є обов'язковим методом дослідження для підтвердження діагнозу ЛГ і для диференціювання ЛАГ (з підвищеним ОЛС) від некласифікованої ЛГ (з нормальним ОЛС).

7.4.2. Лікування

Пацієнти з некласифікованою ЛГ (тобто, СрТЛА >20 мм рт.ст., збільшений серцевий викид та ОЛС $\leq 2,0$ од. Вуда) повинні перебувати під регулярним спостереженням, але їх не слід лікувати лікарськими засобами, схваленими для ЛАГ.

У пацієнтів із встановленим діагнозом Порт-ЛАГ лікування має слідувати тим самим загальним принципам, що й у інших пацієнтів з ЛАГ, беручи до уваги тяжкість основного захворювання печінки, показання до трансплантації печінки та потенційний вплив лікарських засобів для лікування ЛАГ на газообмін, який може погіршитися під час застосування вазодилаторів у пацієнтів з Порт-ЛАГ [548,549]. Усі лікарські засоби, схвалені для ЛАГ, можна в основному використовувати для лікування пацієнтів з Порт-ЛАГ, пам'ятаючи, що таких пацієнтів зазвичай виключають з реєстраційних досліджень. Так чи інакше, різні серії випадків підтверджують використання схвалених лікарських засобів від ЛАГ у пацієнтів з Порт-ЛАГ. У найбільшій серії, опублікованій на даний момент, повідомлялося про 574 пацієнтів з Порт-ЛАГ, які отримували різні лікарські засоби від ЛАГ, переважно іФДЕ-5 або АЕР, окремо та в комбінації [545]. Більшість пацієнтів (56,8%) перебували у класі А за шкалою Чайлд-П'ю на момент діагностики ЛАГ. Під час першого візиту, який відбувався через 4,5 місяці після початку лікування, спостерігалися покращення параметрів гемодинаміки, ФК ВООЗ, тесту 6-хвилинної ходьби, зниження МНУП/НКМНУП; виживаність через 5 років склала 51%. У пацієнтів із легким захворюванням печінки основними причинами смерті були прогресування ЛАГ та злоякісність, тоді як ускладнення самого захворювання печінки були найпоширенішими причинами смерті у пацієнтів із прогресуючим захворюванням печінки. 5-річна виживаність пацієнтів, які перенесли трансплантацію печінки (n = 63), становила 81%.

Єдиним рандомізованим контрольованим дослідженням, присвяченим лікуванню Порт-ЛАГ, було PORTICO – 12-тижневе дослідження, у якому 85 пацієнтів рандомізували за прийомом мацитентану (n = 43) або плацебо (n = 42) [168]. Дослідження PORTICO досягло своєї первинної кінцевої точки, продемонструвавши значне зниження ОЛС порівняно з початковим рівнем (співвідношення середнього геометричного 0,65; ДІ 95%, 0,59-0,72; P < 0,0001). Однак між двома групами із вказаним лікуванням не було відмінностей у показниках вторинних результатів, включаючи ФК ВООЗ, тест 6-хвилинної ходьби та НКМНУП.

7.4.2.1. Трансплантація печінки

Порт-ЛАГ сам по собі не є показанням до трансплантації печінки. ЛАГ становить серйозну загрозу для пацієнтів, яким показана трансплантація печінки через наявність її тяжкого захворювання. У серії історичних досліджень клініки Мейо тяжка ЛАГ з СрТЛА ≥ 50 мм рт.ст. була пов'язана зі 100% периопераційною смертністю. У пацієнтів із СрТЛА 35-50 мм рт.ст. та ОЛС >3,0 од. Вуда смертність

все ще становила 50% [550]. У кандидатів на трансплантацію печінки з ЛАГ таргетна медична терапія успішно покращує гемодинаміку та сприяє тому, що пацієнт стає придатним для трансплантації [545,551-554]. Однак гемодинамічні критерії успішної трансплантації наразі не були чітко встановлені. Міжнародне товариство з трансплантації печінки для пацієнтів, які отримують терапію ЛАГ, запропонувало гемодинамічні цілі СрТЛА <35 мм рт.ст. і ОЛС <5 од. Вуда, або СрТЛА \geq 35 мм рт.ст. і ОЛС <3 од. Вуда, визнаючи, що вказані критерії потребують подальшої перевірки [175]. СрТЛА \geq 45 мм рт.ст. вважається абсолютним протипоказанням до трансплантації печінки [175].

У пацієнтів з Порт-ЛАГ, які успішно перенесли трансплантацію печінки, часто є можливими деескалація або припинення лікування ЛАГ, однак це має виконуватися на індивідуальній основі [551,554].

Рекомендаційна таблиця 17. Рекомендації щодо легеневої артеріальної гіпертензії, асоційованої з портальною гіпертензією

| Рекомендації | Клас рекомендації | Рівень доказовості |
|---|-------------------|--------------------|
| ЕхоКГ рекомендована пацієнтам із захворюванням печінки або портальною гіпертензією з ознаками та симптомами, що дають можливість запідозрити ЛГ, а також як інструмент скринінгу у пацієнтів, які потребують оцінки можливості проведення трансплантації печінки або встановлення трансюгулярного портосистемного шунта | I | C |
| Пацієнтам з Порт-ЛАГ рекомендовано звертатись у центри експертизи щодо ведення обох станів | I | C |
| У пацієнтів з Порт-ЛАГ слід розглянути початкову монотерапію, з подальшим розширенням до комбінованої за необхідності, з розрахунку на основне захворювання печінки та показання до її трансплантації | IIa | C |
| У пацієнтів з Порт-ЛАГ трансплантацію печінки як метод лікування слід розглядати на індивідуальній основі, за умови, що ОЛС нормальний або наближається до нормального за наявної терапії ЛГ | IIa | C |
| Лікарські засоби, затверджені для лікування ЛАГ, не рекомендовані для пацієнтів з портальною гіпертензією та неклассифікованою ЛГ (тобто, підвищений СрТЛА, збільшений серцевий викид та нормальний ОЛС) | III | C |

ЕхоКГ – ехокардіографія, ЛГ – легенева гіпертензія, ОЛС – опір легених судин, Порт-ЛАГ – легенева артеріальна гіпертензія, асоційована із портальною гіпертензією, СрТЛА – середній тиск у легеневій артерії.

7.5. Легенева артеріальна гіпертензія, асоційована із вродженою вадою серця у дорослих

Наявність ЛГ у дорослих із вродженою вадою серця (ВВС) негативно впливає на природний перебіг ВВС, погіршує клінічний стан і загальний результат лікування [555]. ЛАГ-ВВС у дорослих включена до групи 1 клінічної класифікації ЛГ (таблиця 6) і представлена неоднорідною популяцією пацієнтів. Для визначення подальшого лікування необхідно виключити посткапілярну ЛГ, асоційовану з ВВС дорослих (наприклад, систолічна або діастолічна системна дисфункція шлуночків у поєднанні з ураженнями шунта або комплексна ВВС дорослих та системна атріовентрикулярна дисфункція клапанів). Спеціальна клінічна класифікація для кращої характеристики ЛАГ-ВВС у дорослих представлена у таблиці 21. Деякі складні ВВС пов'язані з вродженими аномаліями легеневого судинного дерева, що призводить до сегментарної ЛГ. При сегментарній ЛГ один або більше, але не всі, сегменти легень є гіпертензивними (тобто, мають підвищений тиск у легневих судинах – прим. пер.), і кожна гіпертензивна ділянка може мати ЛГ різного ступеня тяжкості, тоді як інші частини легеневої судинної системи можуть бути гіпопластичними. Найчастішим станом є атрезія легень з дефектом міжшлуночкової перегородки та системно-легеневими колатераліями, але інші складні ВВС також можуть призвести до сегментарної ЛГ.

Таблиця 21. Клінічна класифікація легеневої артеріальної гіпертензії, асоційованої з вродженими вадами серця

1. Синдром Ейзенменгера

Включає всі великі інтра- та екстракардіальні дефекти, які мають початкові прояви у вигляді системно-легеневих шунтів та прогресують до значного підвищення ОЛС і зворотнього (легенево-системного) чи двостороннього шунтування. Зазвичай присутні ціаноз, вторинний еритроцитоз та множинне ураження органів. Закриття дефектів протипоказано.

2. ЛАГ, асоційована з переважанням системно-легеневих шунтів:

- таких, що піддаються корекції*;
- таких, що не піддаються корекції.

Включає помірні та великі дефекти. ОЛС незначно або помірно підвищений та все ще переважає системно-легеневе шунтування, тоді як ціаноз у стані спокою не є характерною ознакою.

3. ЛАГ із малими/випадковими дефектами**

Помітно підвищений ОЛС за наявності серцевих дефектів, які вважаються гемодинамічно незначущими (зазвичай дефекти міжшлуночкової перегородки <1 см і дефекти міжпередсердної перегородки <2 см ефективного діаметра, оцінюваного ехокардіографією), які самі собою не пояснюють розвиток підвищеного ОЛС. Клінічна картина дуже схожа на ІЛАГ. Закриття дефектів протипоказано.

4. ЛАГ після корекції дефектів

ВВС скоригована, але ЛАГ або зберігається відразу після корекції, або рецидивує чи розвивається через місяці чи роки після корекції за відсутності значних післяопераційних гемодинамічних уражень.

ВВС – вроджена вада серця, ІЛАГ – ідіопатична легенева артеріальна гіпертензія, ЛАГ – легенева артеріальна гіпертензія, ОЛС – опір легневих судин.

* – У випадку хірургічного втручання або внутрішньосудинної черезшкірної процедури див. також таблицю рекомендацій 18 щодо закриття шунта.

** – Розмір стосується дорослих пацієнтів. Однак також у дорослих простий діаметр може бути недостатнім для визначення гемодинамічної значущості дефекту. Слід також враховувати градієнт тиску, розмір і напрямок шунта, а також співвідношення легеневих і системних кровоотоків.

Приблизно у 3-7% пацієнтів із ВВС у дорослих з часом розвивається ЛАГ; частіше вона зустрічається у жінок, і первинна захворюваність залежить від основного ураження та зростає з віком, в т. ч. з віком на момент закриття дефекту [556]. Оціночна поширеність ЛАГ у пацієнтів після корекції простої вади серця становить 3% [557]. Очікується, що епідеміологія ЛАГ-ВВС зміниться завдяки прогресу у діагностичній та терапевтичній педіатричній кардіології, що призведе до зменшення кількості пацієнтів із простою ВВС дорослих і більшої кількості пацієнтів зі складними ураженнями та/або закритими дефектами, у яких розвивається ЛАГ у дорослому віці [558].

Клінічна картина синдрому Ейзенменгера - прогресуючої форми ЛАГ-ВВС - характеризується мультиорганими проявами хронічної гіпоксемії, включаючи ціаноз та гематологічні зміни (вторинний еритроцитоз, тромбоцитопенія). Основними симптомами є задишка, втома та синкопе. Синдром Ейзенменгера також може проявлятися кровохарканням, болем у грудях, порушеннями мозкового кровообігу, абсцесами мозку, порушеннями згортання крові та раптовою смертю. Дорослі пацієнти з ВВС і синдромом Дауна мають підвищений ризик розвитку синдрому Ейзенменгера.

7.5.1. Діагноз та оцінка ризиків

Діагностичне обстеження ЛАГ-ВВС у дорослих, має ґрунтуватися на наявних симптомах і включати анамнестичні дані, дані фізикального огляду, дослідження функції зовнішнього дихання (ФЗД), аналіз газів крові, візуалізаційні дослідження (особливо ЕхоКГ), оцінку фізичної активності та лабораторні дослідження. Слід зазначити, що стандартні ЕхоКГ критерії для виявлення ЛГ можуть бути незастосовними при складних ВВС у дорослих [559]. Для підтвердження діагнозу ЛАГ і призначення терапевтичних втручань необхідна КПС з роздільною оксиметрією для розрахунку співвідношення легеневого/системного кровотоку (Q_p/Q_s). Слід уникати застосування термодилуції за наявності внутрішньосерцевих шунтів, у випадку яких найточнішим методом є прямий метод за Фіком. ОЛС може бути переоцінений через еритроцитоз [560]. Інтерпретацію інвазивної гемодинаміки (див. розділ 5.1.12) слід проводити в контексті багатопараметричної оцінки здатності до фізичних навантажень, результатів лабораторних і візуалізаційних досліджень.

Предикторами гірших результатів при ЛАГ-ВВС у дорослих є ФК ВООЗ III-IV, непереносимість фізичних навантажень, яка оцінена за даними тесту 6-хвилинної ходьби або піковим об'ємом O_2 , історія госпіталізації з приводу правошлуночкової СН, біомаркери (НКМНУП >500 пг/мл, С-реактивний білок >10

мг/мл, високий сироватковий креатинін і низький рівень альбуміну), дефіцит заліза та ехокардіографічні показники дисфункції ПШ [559,561]. У порівнянні з пацієнтами з ІЛАГ, пацієнти з синдромом Ейзенменгера можуть мати відносно стабільний тривалий клінічний перебіг. Правий шлуночок розвантажується шунтом справа наліво, підтримуючи серцевий викид за рахунок гіпоксемії та ціанозу. Однак, через безупинний плин часу, прогноз синдрому Ейзенменгера не такий і сприятливий, як вважалося раніше [562].

Як і при інших формах ЛАГ, оцінка ризику є важливою для вибору терапії. Для синдрому Ейзенменгера описані специфічні фактори ризику. Згідно з даними великого багатоцентрового дослідження, смертність у дорослих із синдромом Ейзенменгера асоціювалася із наявністю пре-трикуспідального шунта, похилим віком, низькою сатурацією крові киснем у стані спокою, відсутністю синусового ритму та наявністю перикардіального випоту [563].

7.5.2. Лікування

Результати лікування ЛАГ-ВВС у дорослих покращилися завдяки наявності нових методів лікування ЛАГ, прогресу в хірургічному та періопераційному веденні пацієнтів, а також командному мультидисциплінарному підходу в центрах ЛГ. Таких пацієнтів повинні вести кваліфіковані медичні працівники. Навчання пацієнтів, модифікація поведінки, а також соціальна та психологічна підтримка є важливими аспектами лікування.

Закриття шунта (хірургічне чи інтервенційне) можна розглядати лише у пацієнтів із переважаючим системним шунтуванням над легеневим без значного підвищення ОЛС. Критерії для закриття дефекту на основі співвідношення Qp/Qs та ОЛС (початкового та/або після цілеспрямованого лікування ЛАГ) були запропоновані в Рекомендаціях ЄТК-2020 щодо лікування ВВС у дорослих [101]. Рішення про закриття шунта не слід приймати на основі величин показників гемодинаміки, слід дотримуватися багатопараметричної стратегії. Наприклад, закриття шунта не показано у разі десатурації під час фізичних навантажень при проведенні 6-ХТ або КРТ, або коли є вторинний еритроцитоз, що свідчить про динамічну реверсію шунта. Немає жодних доказів довгострокової користі підходу «лікуй та оперативно відновлюй» у пацієнтів із ЛАГ-ВВС у дорослих із переважаючими системними шунтами. Тому існує потреба в майбутніх проспективних дослідженнях [564]. Закриття дефекту протипоказано всім пацієнтам із синдромом Ейзенменгера, а також це може негативно вплинути на пацієнтів із невеликими/випадковими дефектами, у яких перебіг схожий на ІЛАГ [565]. Немає доступних проспективних даних щодо користі від вазореактивного тесту, тесту із закриттям балона, або ж біопсії легеневої тканини для оцінки операбельності та нормалізації ОЛС після закриття дефекту [566].

Пацієнти з ЛАГ-ВВС у дорослих, можуть мати клінічне погіршення за різних обставин, таких як аритмія, під час позасерцевих операцій, що вимагають загальної анестезії, дегідратації або супроводжуються кровотечею, тромбоемболія та

легенева інфекція. Хірургічні втручання мають бути обмежені до тих, що вважаються необхідними, і проводяться у спеціалізованих центрах з анестезіологами, які мають досвід лікування ВВС у дорослих з ЛАГ. У пацієнтів із сепсисом слід запідозрити ендокардит, тоді як церебральний абсцес слід виключити у пацієнтів із неврологічними симптомами або новим головним болем, особливо у пацієнтів із низькою сатурацією крові киснем та складною анатомічною структурою. Рекомендується уникати виснажливих фізичних вправ, але легкі та помірні навантаження вважаються корисними [567]. Пацієнти повинні отримати всі рекомендовані щеплення та профілактику ендокардиту за наявності ціанозу. Незважаючи на те, що вагітні пацієнтки з шунтами зліва направо та стабільною, добре контрольованою ЛАГ, добре переносять вагітність під спеціалізованим наглядом, при синдромі Ейзенменгера вагітність все ще пов'язана як з високою материнською смертністю, так і з ускладненнями у плода, тому її слід уникати в цьому випадку [568,569] та наполегливо рекомендувати ефективну контрацепцію. Цим пацієнткам рекомендовано застосування реверсивних контрацептивних імплантатів тривалої дії або внутрішньоматкові спіралі на основі левоноргестрелу [570].

Вторинний еритроцитоз має сприятливу дію для забезпечення адекватного транспорту та доставки кисню, тому, коли це можливо, слід уникати рутинної флеботомії. Симптоми підвищеної в'язкості за наявності гематокриту $>65\%$ слід лікувати відповідною гідратацією. Необхідно коригувати дефіцит заліза. Коли призначаються препарати заліза внутрішньовенним способом, слід особливо стежити за тим, щоб уникнути повітряної емболії під час введення [571]. Додаткова киснева терапія не впливає на виживання.

Пероральне антикоагулянтне лікування антагоністами вітаміну К можна розглянути у пацієнтів з великими аневризмами легеневої артерії з тромбом, передсердними аритміями та попередніми тромбоемболічними подіями, але з низьким ризиком кровотечі. У пацієнтів із дуже високим рівнем гемоглобіну (>20 мг/дл) стандартне міжнародне нормалізоване відношення є менш точним, тому (для аналізу) необхідно використовувати цитрато-вмісні ємності крові. Стосовно використання нових оральних антикоагулянтів (НОАК), велика загальнонаціональна німецька база даних ВВС у дорослих (включаючи 106 пацієнтів із синдромом Ейзенменгера, які отримували НОАК) показала, що користувачі НОАК мали вищий довгостроковий ризик кровотечі, серйозних серцево-судинних подій і смертності порівняно з тими, хто приймає антагоністи вітаміну К. Це свідчить про те, що початок терапії НОАК слід проводити у досвідчених центрах лікування ВВС дорослих, ретельно зваживши потенційні переваги та ризики [572,573].

Порівняно з іншими підгрупами групи 1, існує обмежена кількість даних щодо використання лікарських засобів, дозволених для ЛАГ у пацієнтів із ЛАГ-ВВС у дорослих. Бозентан покращив дані тесту 6-хвилинної ходьби і знизив ОЛС у

пацієнтів із синдромом Ейзенменгера та ФК ВООЗ III [574]. Пацієнти із більш складними вадами мали меншу ймовірність відповіді на терапію ЛАГ порівняно з пацієнтами із простими вадами. Рандомізоване контрольоване дослідження, що вивчало ефективність мацитентану, не виявило впливу на дані тесту 6-хвилинної ходьби у змішаній когорті пацієнтів із синдромом Ейзенменгера (дані тесту 6-хвилинної ходьби покращилися як у групі основної терапії, так і в групі плацебо), хоча зниження НКМНУП і ОЛС спостерігалось в групі мацитентану [575].

Досвід застосування інших АЕР та іФДЕ-5 показав сприятливі функціональні та гемодинамічні ефекти при синдромі Ейзенменгера [576]. У невеликому одноцентровому пілотному дослідженні додавання інгаляційного ілопросту на фоні пероральної терапії ЛАГ не покращило дані 6-ХТ при синдромі Ейзенменгера [577]. У випадку якщо симптоми зберігаються або спостерігається клінічне погіршення при синдромі Ейзенменгера, рекомендується послідовна та орієнтована на симптоми стратегія лікування. Починати необхідно з перорального прийому АЕР (або іФДЕ-5) з подальшим посиленням терапії. Якщо симптоми не покращуються належним чином за допомогою пероральної терапії, слід розглядати активніші внутрішньовенні та підшкірні введення лікарських засобів [578]. Існує теоретичний ризик парадоксальної емболії при шунтах справа-наліво за наявності центрального венозного катетера для внутрішньовенної терапії; отже, краще буде розглянути підшкірний спосіб інфузії аналогів простацикліну.

Ефект терапії ЛАГ у пацієнтів із переважаючими системними легневими шунтами гірше вивчений. Пацієнти з невеликими/випадковими дефектами повинні лікуватися лікарськими засобами від ЛАГ [557]. Це також стосується пацієнтів з ЛАГ після корекції дефекту, які мають підвищену смертність порівняно з пацієнтами з синдромом Ейзенменгера [579]. Ці пацієнти були включені в основні рандомізовані контрольовані дослідження з лікуванням ЛАГ. Їх необхідно стратифікувати на основі комплексної оцінки ризику (таблиця 16) [580]. Ефект терапії ЛАГ на пацієнтів із сегментарною ЛГ залишається предметом дискусій [101,581]. Хоча деякі дослідження повідомляли про багатообіцяючі результати, були випадки, коли терапія мала погану переносимість [581]. Використання терапії ЛАГ при кровообігу Фонтана дало суперечливі результати. Очікуються результати подальших досліджень [582-584].

Трансплантація серця та легень або трансплантація легень з операцією на серці є варіантами лікування у високоселективних випадках, які не піддаються медикаментозному лікуванню. Однак така опція обмежена доступністю органів і складністю ураження. Смертність висока протягом першого року після операції, особливо після трансплантації серця та легень, але залишається відносно низькою після цього строку [585].

Рекомендаційна таблиця 18. Рекомендації щодо закриття шунтів у пацієнтів з співвідношенням легенево-системного кровотоку >1,5:1 залежно від розрахованого легеневого судинного опору

| Рекомендації | Клас рекомендації | Рівень доказовості |
|---|-------------------|--------------------|
| У пацієнтів з дефектом міжпередсердної перегородки, дефектом міжшлуночкової перегородки або відкритою артеріальною протокою та ОЛС <3 од. Вуда, рекомендовано закриття шунта | I | C |
| У пацієнтів з дефектом міжпередсердної перегородки, дефектом міжшлуночкової перегородки або відкритою артеріальною протокою та ОЛС 3-5 од. Вуда, може бути розглянутим закриття шунта | IIa | C |
| У пацієнтів з дефектом міжпередсердної перегородки та ОЛС >5 од. Вуда, що знижується до <5 од. Вуда після лікування ЛАГ, може бути розглянутим закриття шунта | IIb | C |
| У пацієнтів з дефектом міжшлуночкової перегородки або відкритою артеріальною протокою та ОЛС >5 од. Вуда, закриття шунта може бути розглянутим після ретельної оцінки у спеціалізованих центрах | IIb | C |
| У пацієнтів з дефектом міжпередсердної перегородки та ОЛС >5 од. Вуда, незважаючи на лікування ЛАГ, закриття шунта не рекомендоване | III | C |

ЛАГ – легенева артеріальна гіпертензія, ОЛС – опір легневих судин.

Рішення щодо закриття шунта не повинні ухвалюватися виключно виходячи з величин гемодинамічних параметрів; необхідно слідувати багатопараметричній стратегії (див. розділ 7.5.2).

Рекомендаційна таблиця 19. Рекомендації для легеневої артеріальної гіпертензії, асоційованої з вродженою вадою серця у дорослих

| Рекомендації | Клас рекомендації | Рівень доказовості |
|--|-------------------|--------------------|
| Оцінка ризику | | |
| Оцінка ризику рекомендована для пацієнтів, у яких зберігається ЛАГ після закриття шунта | I | C |
| Оцінка ризику повинна бути розглянутою у пацієнтів з синдромом Ейзенменгера | IIa | C |
| Лікування | | |
| Застосування бозентану рекомендовано у симптоматичних пацієнтів із синдромом Ейзенменгера для покращення толерантності до фізичних навантажень [574] | I | B |
| У пацієнтів із синдромом Ейзенменгера використання додаткової кисневої терапії слід розглянути у випадках, коли вона постійно підвищує насичення артеріальної крові киснем та зменшує симптоми | IIa | C |

| | | |
|---|-----|----|
| Додаткову терапію препаратами заліза слід розглянути у пацієнтів із залізодефіцитом | IIa | C |
| У пацієнтів з ВВС у дорослих, включно із синдромом Ейзенменгера, слід розглянути застосування інших АЕР, іФДЕ-5, ріоцигату, аналогів простацикліну та агоністів рецепторів простацикліну | IIa | C |
| У пацієнтів з ЛАГ після скоригованої ВВС у дорослих, початкову пероральну терапію лікарськими засобами, затвердженими для лікування ЛАГ, слід розглянути для пацієнтів з низьким та проміжним ризиком, тоді як початкову комбіновану терапію включно із внутрішньовенними/підшкірними аналогами простацикліну слід розглянути для пацієнтів з високим ризиком | IIa | C* |
| У пацієнтів з ЛАГ-ВВС у дорослих, включно із синдромом Ейзенменгера, подальшу комбіновану терапію слід розглянути у випадку, якщо пацієнтами не досягнуто цілей лікування | IIa | C |
| За відсутності суттєвого кровохаркання, пероральна антикоагулянтна терапія може розглядатися для пацієнтів із синдромом Ейзенменгера з тромбозом легеневої артерії | IIb | C |
| Вагітність не рекомендована для жінок із синдромом Ейзенменгера | III | C |
| У пацієнтів із синдромом Ейзенменгера рутинна флеботомія для зниження підвищеного гематокриту не рекомендована | III | C |

ВВС – вроджена вада серця, ВВС-ЛАГ – легенева артеріальна гіпертензія, асоційована із вродженими вадами серця, ЛАГ – легенева артеріальна гіпертензія.

* – Рівень доказовості відрізняється від такого у рекомендаціях ЄТК-2020 щодо ведення ВВС у дорослих, тому що число пацієнтів з ВВС у дорослих, включених до дослідження AMBITION, було дуже низьким.

7.6. Легенева артеріальна гіпертензія, асоційована з шистосомозом

Шистосомоз є одним із найпоширеніших хронічних інфекційних захворювань у всьому світі, яким страждають близько 200 мільйонів людей [586,587]. ЛАГ, асоційована з шистосомозом, присутня у 5% пацієнтів із печінково-селезінковою формою захворювання [586]. Вона є основною причиною ЛАГ у деяких регіонах Південної Америки, Африки та Азії. Порівняно з пацієнтами з ІЛАГ, пацієнти з ЛАГ, асоційованою із шистосомозом, мають вищий серцевий викид та нижчий ОЛС, а також мають кращу виживаність [587]. Дані реєстру свідчать про те, що виживаність при ЛАГ, асоційованій з шистосомозом, покращилася за останні роки завдяки використанню лікарських засобів для лікування ЛАГ [588].

7.7. Легенева артеріальна гіпертензія з ознаками ураження вен/капілярів

Загальні фактори ризику, ідентичний генетичний субстрат та схожі клінічні прояви, які неможливо відрізнити, при легеновому капілярному гемангіоматозі (ЛКГ) та ВОХЛ обумовлюють необхідність розгляду їх як єдиного захворювання, що належить до групи 1 спектру захворювань ЛГ (ЛАГ з ознаками ураження вен/капілярів) [1,425,589]. При ВОХЛ/ЛКГ посткапілярні ураження із залученням септальних вен та пресептальних венул полягають у набуханні, фіброзному

ремодельованні інтими, яке може призводити до повної закупорки просвіту [1,425,589,590]. Ці зміни часто асоціюються з ЛКГ у вигляді капілярної ектазії та проліферації, з подвоєнням і потроєнням альвеолярних септальних капілярних шарів, які можуть бути вогнищево розподілені всередині альвеолярного інтерстицію [425,590].

Частка пацієнтів з ІЛАГ, які відповідають критеріям ВОХЛ/ЛКГ, становить ~10%, що обумовлює найнижчу захворюваність та поширеність ВОХЛ/ЛКГ серед всіх ЛАГ (<1 випадку/млн) [425]. На відміну від ІЛАГ, серед пацієнтів з ВОХЛ/ЛКГ переважають чоловіки і пацієнти з гіршим прогнозом [425,589,591]. Сімейна ВОХЛ/ЛКГ зазвичай виникає у молодших братів і сестер одного покоління, із здоровими та іноді кровноспорідненими батьками, що вказує на відокремлення захворювання у якості рецесивної ознаки [158,425,591]. Біалельні мутації в гені EIF2AK4 спричиняють спадкову ВОХЛ/ЛКГ [158]. Крім того, ВОХЛ/ЛКГ може ускладнити перебіг супутніх станів, таких як СС (системний склероз) [425], або бути пов'язаним із впливом факторів зовнішнього середовища, таких як алкілюючі (хімічні) агенти (циклофосфамід, мітоміцин С) [34] та розчинники (трихлоретилен) [38].

7.7.1. Діагноз

Більшість пацієнтів скаржаться на неспецифічну задишку при фізичному навантаженні та втому [590]. Фізикальне обстеження може виявити булавоподібну деформацію пальців та двобазальні хрипи під час аускультатії легень [590]. ЛАГ та ВОХЛ/ЛКГ мають той самий гемодинамічний профіль, що й прекапілярна ЛГ [590,591]. ТЗЛА не підвищується, оскільки зміни легневих судин відбуваються в малих венулах і капілярах, тоді як тиск наповнення лівого передсердя залишається нормальним [590,591]. Діагноз ВОХЛ/ЛКГ ґрунтується на результатах досліджень, які свідчать про венозне посткапілярне ураження, хронічний інтерстиціальний набряк легень і капілярну проліферацію [1,590,591]. Ці дослідження включають дослідження ФЗД (зниження DLCO, часто <50% теоретичних значень), газовий аналіз крові (гіпоксемія) і КТ грудної клітки без контрасту (субплевральні потовщені септальні лінії, центрилобулярні матові помутніння та медіастинальна лімфаденопатія) [1,425,589,591,592]. Важливо зазначити, що ці пацієнти мають ризик медикаментозного набряку легенів при лікуванні ЛАГ, що може бути знахідкою, яка вказуватиме на діагноз ВОХЛ/ЛКГ [425,591]. Виявлення біалельних мутацій EIF2AK4 достатньо для підтвердження діагнозу спадкового ВОХЛ/ЛКГ [158,591,592]. Біопсія легень небезпечна при ЛГ і не рекомендована для діагностики ВОХЛ/ЛКГ [1,425].

7.7.2. Лікування

Установленої медичної терапії для ВОХЛ/ЛКГ немає [425]. Порівняно з ІЛАГ, ВОХЛ/ЛКГ має поганий прогноз і обмежену реакцію на терапію ЛАГ, з ризиком виникнення набряку легень через обструкцію легневих вен [425,591]. Однак є повідомлення про неповне і минуше клінічне покращення в окремих пацієнтів із

ВОХЛ/ЛКГ, які отримували терапію ЛАГ, яку слід застосовувати у такому випадку з великою обережністю [425,591]. Діуретики, киснева терапія та повільне титрування терапії ЛАГ можуть застосовуватися на індивідуальній основі [425]. Таким чином, терапію ВОХЛ/ЛКГ слід проводити в центрах з великим досвідом лікування ЛГ і пацієнти повинні бути повністю проінформовані про ризики [425]. Анекдотичні звіти свідчать про потенційну користь імуномодуючого лікування, але цей підхід потребує подальшого вивчення [593]. Єдина лікувальна терапія для ВОХЛ/ЛКГ є трансплантація легень, і після встановлення діагнозу пацієнтів слід направити до центру трансплантації для оцінки можливості її проведення [425,591]. Діагноз підтвердить патоморфологічне дослідження експлантованих легенів [590].

Рекомендаційна таблиця 20. Рекомендації щодо легеневої артеріальної гіпертензії з ознаками ураження вен/капілярів

| Рекомендації | Клас рекомендації | Рівень доказовості |
|--|-------------------|--------------------|
| Комбінація клінічних та радіологічних ознак, результати газового аналізу крові, дослідження функції зовнішнього дихання та генетичне тестування є рекомендованими у якості підтвердження діагнозу ЛАГ з ознаками ураження вен/капілярів (ВОХЛ/ЛКГ) [591] | I | A |
| Ідентифікація біалельних мутацій EIF2AK4 рекомендована для підтвердження діагнозу спадкових ВОХЛ/ЛКГ [158,591] | I | A |
| Направлення пацієнтів з ВОХЛ/ЛКГ у центри трансплантації для оцінки можливості її проведення рекомендоване відразу після встановлення діагнозу | I | C |
| У пацієнтів з ВОХЛ/ЛКГ використання лікарських засобів, затверджених для лікування ЛАГ, може бути розглянуто з ретельним моніторингом клінічної симптоматики та газообміну | IIb | C |
| Біопсія легень не рекомендована для підтвердження діагнозу ВОХЛ/ЛКГ | III | C |

ЛАГ – легенева артеріальна гіпертензія, ВОХЛ/ЛКГ – венооклюзійна хвороба легень/легеневий капілярний гемангіоматоз.

7.8. Легенева гіпертензія у дітей

ЛГ може проявлятися в будь-якому віці, включаючи немовлят і дітей. ЛГ в дитинстві має багато спільних рис з ЛГ у дорослому віці; однак існують також важливі відмінності, які стосуються епідеміології, етіології, генетичного фону, залежних від віку підходів до діагностики та лікування та моніторингу захворювання. Важливою та концептуально відмінною особливістю педіатричної ЛГ є порушення розвитку кровообігу в легенях плода, новонародженого чи дитини.

7.8.1. Епідеміологія та класифікація

Повідомляється, що річний рівень випадків педіатричної ЛГ становить 64 на 1 млн дітей [594]. Розподіл різних етіологій ЛГ у дитинстві відрізняється від ЛГ у

дорослому віці [594-596]. ЛАГ є найпоширенішим типом ЛГ у дітей, причому переважна більшість (82%) випадків припадає на немовлят з транзиторною ЛАГ (наприклад, стійка легенева гіпертензія новонародженого або дефекти серцевого шунта, які можна закрити). У решти дітей із ЛАГ у більшості є ІЛАГ, СЛАГ або необоротна ЛАГ-ВВС. Повідомляється, що випадки ІЛАГ/СПАГ та нетранзиторної ЛАГ-ВВС становлять 0,7 та 2,2 на 1 млн дітей відповідно з поширеністю 4,4 та 15,6 на 1 млн дітей відповідно [594]. Інші захворювання, пов'язані з ЛАГ (таблиця 6), зустрічаються у дітей, але рідко.

Іншу значну частку (34-49%) дітей із нетранзиторною ЛГ складають новонароджені та немовлята з ЛГ, пов'язаною із захворюваннями дихальної системи, особливо із порушеннями розвитку легень, включаючи бронхолегеневу дисплазію (БЛД), вроджену діафрагмальну килу (ВДК) і вроджену легеневу судинну патологію [594-598]. Ці діти утворюють значну та відмінну групу серед дитячих ЛГ і наразі класифікуються як з ЛГ групи 3, пов'язаної із порушеннями розвитку легень (таблиця 6; таблиця S7). Значну та зростаючу частку дітей із ЛГ, пов'язаною з респіраторними захворюваннями, складають недоношені діти з БЛД. Крім того, нещодавно виявлені генетичні розлади розвитку легень, включаючи альвеолярну капілярну дисплазію, захворювання легень, пов'язані з мутацією TBX4, і аномалії сурфактанту, наразі класифікуються в цю групу (рисунок 10) [599].

Іншою відмінною рисою ЛГ у дітей є високий тягар генетичних порушень. Дитяча ЛГ часто асоціюється з хромосомними, генетичними та синдромальними аномаліями (11-52%). Як і у дорослих, генні мутації, залучені в патогенез СЛАГ, виявляють у 20-30% спорадичних випадків, але до дитячих СЛАГ додаються варіації TBX4 і ACVRL1 [600,601]. Крім того, 17% дітей з ЛАГ мають інші розлади, пов'язані з ЛАГ, включаючи трисомію 21. Нарешті, 23% дітей з ЛАГ мають варіації кількості копій, які раніше не асоціювали з ЛАГ [600,602,603].

Враховуючи частий зв'язок педіатричної ЛАГ з хромосомними, генетичними та синдромальними аномаліями (для яких механістична основа ЛАГ загалом невизначена), генетичне тестування може розглядатися для визначення етіології та супутніх захворювань, стратифікації ризику та ідентифікації членів сім'ї, які знаходяться в групі ризику; однак це має бути після відповідного експертного генетичного консультування дитини та сім'ї (див. розділ 5.1.13).

Клінічна класифікація ЛГ (таблиця 6) також підходить для педіатричної ЛГ. Щоб покращити застосування цієї класифікації у немовлят і дітей з ЛГ, її було адаптовано, щоб визначити місце ЛГ, пов'язаній з різними вродженими серцево-судинними та легневими захворюваннями або специфічними педіатричними захворюваннями (таблиці S5-S8) [599].

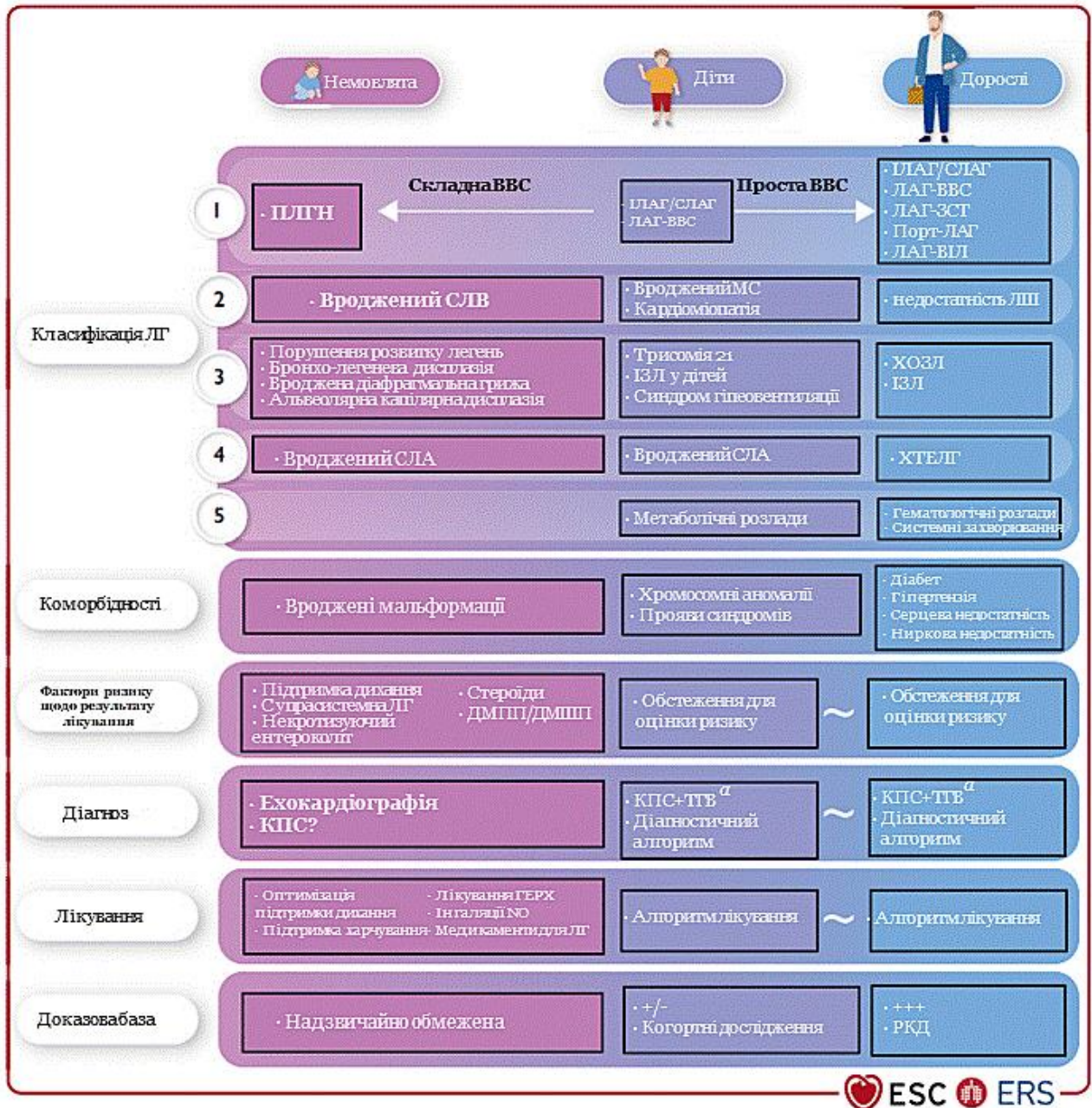


Рисунок 10. Легенева гіпертензія новонароджених і дітей у порівнянні з легеневою гіпертензією дорослих

ВВС – вроджена вада серця, ГЕРХ – гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, ДМПП – дефект міжпередсердної перегородки, ДМШП – дефект міжшлуночкової перегородки, ІЛАГ – ідіопатична легенева артеріальна гіпертензія, ІЗЛ – інтерстиціальне захворювання легень, КПС – катетеризація правих відділів серця, ЛАГ – легенева артеріальна гіпертензія, ЛАГ-ВВС – ЛАГ, асоційована з вродженою вагою серця, ЛАГ-ЗСТ – легенева артеріальна гіпертензія, асоційована із захворюванням сполучної тканини, ЛАГ-ВІЛ – ЛАГ, асоційована з ВІЛ-інфекцією, ЛГ – легенева гіпертензія, МС – мітральний стеноз, ПЛГН – персистуюча легенева гіпертензія у новонароджених, Порт-ЛАГ – легенева артеріальна гіпертензія, асоційована із портальною гіпертензією, РКД – рандомізоване контрольоване дослідження, СЛА – стеноз легеневої артерії, СЛАГ – спадкова легенева артеріальна гіпертензія, СЛВ – стеноз легених вен, ТГВ –

тест на гостру вазореактивність, ХОЗЛ – хронічне обструктивне захворювання легень, ХТЕЛГ – хронічна тромбоемболічна легенева гіпертензія, NO – оксид азоту.

^a – У пацієнтів з ідіопатичною, спадковою або пов’язаною з прийомом лікарських засобів ЛАГ. Легенева гіпертензія у новонароджених і немовлят суттєво відрізняється за етіологією, патофізіологією, оцінкою ризику та лікуванням від такої у дітей старшого віку і дорослих, поза тим ЛГ у дітей старшого віку має більше схожості з ЛГ у дорослих.

7.8.2. Діагностика та оцінка ризику

Історично визначення ЛГ у дітей віком >3 місяців було таким самим, як і у дорослих. Визначення ЛГ наразі змінено на СрТЛА >20 мм рт.ст. як у дорослих, так і у дітей. Вплив СрТЛА 21-24 мм рт.ст. на прогноз у дітей невідомий. Однак, в інтересах узгодженості та для полегшення переходу від педіатричної допомоги до лікування ЛГ у дорослих, рекомендується оновлене визначення для ЛГ для дітей. Наразі немає рекомендацій щодо лікування для цієї групи дітей із СрТЛА 21-24 мм рт.ст.

Що стосується нещодавно введеного критерію (ОЛС >2 од. Вуда) для ідентифікації прекапілярної ЛГ у дорослих, то ОЛС ще раніше було включено до визначення ЛАГ у дітей. У дітей кровотік традиційно індексується, припускаючи, що системний і легеневий кровотік змінюється пропорційно розміру тіла, тоді як транспульмональний градієнт тиску – ні. Оскільки кровотік є знаменником у рівнянні для розрахунку ОЛС, наголошується на необхідності індексації ОЛС у дітей, а критерій індексу опору легневих судин (ІОЛС) ≥ 3 од. Вуда/м² у визначенні ЛАГ у дітей залишається незмінним [599].

Оскільки етіологія дитячої ЛГ дуже різноманітна, методичний та комплексний діагностичний підхід має вирішальне значення для встановлення точного діагнозу та плану лікування. Як і у дорослих, ІЛАГ є діагнозом «за виключенням». Рекомендується діагностичне обстеження, подібне до такого у дорослих, але індивідуально у випадку із педіатричною ЛГ [599]. Недоношені діти з БЛД повинні пройти скринінг на ЛГ, оскільки ЛГ поширена в цій популяції та серйозно впливає на результат [604].

КПС також є золотим стандартом для остаточної діагностики та встановлення природи ЛГ, а також надає важливі дані для стратифікації ризику [604а,605]. Для виявлення тих, хто підходить для лікування високою дозою БКК, у дітей з ІЛАГ/СЛАГ рекомендується провести гострий тест на вазореактивність. Критерії, що використовуються у дорослих для позитивної гострої відповіді, ідентифікують дітей, які матимуть стійку користь від терапії БКК; однак ці критерії не визначають зворотність ЛАГ або можливість проведення оперативного втручання у дітей із ВВС. Оскільки КПС у дітей з ЛГ може бути пов’язана із серйозними ускладненнями (у 1-3% випадків, особливо у маленьких немовлят і тих, хто має гірший клінічний стан), необхідно збалансувати ризику та користь для кожної дитини [605]. КПС у дітей з ЛАГ слід проводити виключно в досвідчених педіатричних центрах ЛГ. Показання до повторної КПС у дітей з ЛГ наразі недостатньо визначені.

Лікування дітей з ЛАГ базується на стратифікації ризику [599]. Прогностичні ознаки гіршого результату при педіатричній ЛАГ подібні до таких у дорослих і включають клінічні ознаки недостатності ПШ, прогресування симптомів, ФК ВООЗ III–IV, певні ЕхоКГ параметри (наприклад, TAPSE) і підвищений рівень НКМНУП у сироватці крові. Тест 6-хвилинної ходьби <350 м також було запропоновано як предиктор гіршого результату при дитячій ЛГ, але його значення для маленьких дітей є менш встановленим. Іншими прогностичними факторами, виявленими при дитячій ЛАГ, є затримка розвитку та гемодинамічні змінні, такі як артеріальний тиск в правому передсерді (ТПП) >10 мм рт.ст., співвідношення СрТЛА/системного АТ >0,75 та ІОЛС >20 од. Вуда/м² [602,606,607]. Педіатричні інструменти оцінки ризику, засновані на цих параметрах, були ретроспективно перевірені в обсерваційних педіатричних реєстрах [599,604a].

Коментар робочої групи: з метою надання більш розширеної інформації щодо прогностичних факторів ЛГ у дітей робоча група вважає доцільним навести дані з *Paediatric pulmonary arterial hypertension: updates on definition, classification, diagnostics and management, Rosenzweig EB, Abman SH, Adatia I, et al. European Respiratory Journal 2019* (в списку літератури цієї настанови за номером 599).

Фактори, що визначають ризик розвитку ідіопатичної/спадкової легеневої артеріальної гіпертензії у дітей

| <i>Нижчий ризик</i> | <i>Детермінанти ризику</i> | <i>Вищий ризик</i> |
|---|--|--|
| <i>Ні</i> | <i>Клінічні докази недостатності ПШ</i> | <i>Так</i> |
| <i>Ні</i> | <i>Симптоми прогресування</i> | <i>Так</i> |
| <i>>350</i> | <i>6-хвилинний тест (>6 років), м</i> | <i><350</i> |
| <i>Відповідає віку</i> | <i>Зріст</i> | <i>Затримка розвитку</i> |
| <i>I, II</i> | <i>ФК ВООЗ</i> | <i>III, IV</i> |
| <i>Мінімально підвищений</i> | <i>Рівень МНУП/НКМНУП</i> | <i>Підвищення рівня Значно підвищений</i> |
| | <i>Ехокардіографія</i> | <i>Збільшення розмірів ПП/ПШ Зменшення розмірів Підвищення ПШ/ЛШ співвідношення Зниження TAPSE Низький фракційної зміни площі ПШ Ексудативний перикардит</i> |
| <i>Системний серцевий індекс >3,0 л/хв/м², Системна венозна сатурація >65% Гостра вазореактивність</i> | <i>Гемодинаміка</i> | <i>Системний серцевий індекс <2,5 л/хв/м², ТПП сер >10 мм, Індекс опору легеневих судин >20 ОВ·м²</i> |

| | | |
|--|--|--|
| | | <i>Системна венозна сатурація <60%</i> <i>Індекс податливості легеневої артерії</i> <i><0.85 mL·mm рт ст⁻¹·м⁻²</i> |
|--|--|--|

7.8.3. Лікування

Кінцевою метою лікування має бути покращення виживання та нормальна дитяча активність без обмежень. За відсутності рандомізованих досліджень при дитячій ЛАГ рекомендовано алгоритми лікування, які екстраполюються з даних для дорослих і доповнюються даними обсерваційних досліджень у дітей з ЛАГ [599].

Обсерваційні когортні дослідження підтримують застосування для дітей (включаючи перевагу комбінованої терапії над монотерапією) алгоритмів лікування, розроблені для дорослих [608]. Лікарські засоби, досліджені у дітей, з або без офіційного дозволу Європейського агентства з лікарських засобів для лікування дітей з ЛАГ, наведені в таблиці 22.

Алгоритм педіатричного лікування, розроблений на основі алгоритму для дорослих, базується на стратифікації ризику, рекомендує загальні заходи, терапію високими дозами БКК для тих, хто відповів на тестування гострої вазореактивності (ретельне спостереження є обов'язковим, оскільки деякі пацієнти можуть втратити вазореактивність при довготривалій терапії), пероральну або інгаляційну комбіновану терапію для дітей із низьким ризиком та комбіновану терапію з внутрішньовенним/підшкірним введенням аналогів простагліну для пацієнтів із високим ризиком [599].

У разі недостатньої відповіді на рекомендовану медикаментозну терапію або коли лікарські засоби недоступні, встановлення шунта Поттса (хірургічне або інтервенційне з'єднання між лівою ЛА та низхідною аортою), балонну атріальну септостомію або пересадку легень можна розглянути у дітей з тяжкою ЛГ (див. розділи 6.3.6.1 і 6.3.8) [599]. Повідомлений клінічний досвід застосування шунтів Поттса обмежується трохи більше ніж 100 пацієнтами, переважно дітьми, зі смертністю 12-25% і довгостроковою клінічною користю у підгрупі дітей із тривалим спостереженням [456-459].

Моніторинг ефекту лікування та перебігу захворювання є ключовим у веденні всіх пацієнтів з ЛАГ (дорослих і дітей). У дітей з ЛАГ показники клінічного ризику, включаючи ФК ВООЗ, TAPSE та сироватковий НКМНУП, є потенційними цілями лікування для цілеспрямованого лікування [604a,609].

Були запропоновані сучасні алгоритми лікування немовлят зі стійкою легеневою гіпертензією новонароджених, але вони виходять за рамки цих рекомендацій [610].

Рекомендації, наведені вище, стосуються дітей із ЛАГ, тоді як конкретна група немовлят із захворюваннями легневих судин новонароджених, здебільшого класифікована як ЛГ, пов'язана із захворюваннями порушення розвитку легень та з

гетерогенною етіологією, потребує окремого та індивідуального підходу (рисунок 10).

У недоношених новонароджених із БЛД та ЛГ першочергово слід лікувати основне захворювання легень. Часто цих немовлят додатково лікують лікарськими засобами для ЛАГ, включаючи силденафіл і бозентан; однак вони не схвалені ЕМА для використання у немовлят з ЛГ 3 групи та з захворюваннями, пов'язаними із порушенням розвитку (БЛД, ВДК). Їхній вплив на кінцеві точки в цій популяції залишається неясним, і бракує даних, які б дозволили сформулювати надійні рекомендації щодо лікування. Лікувати таких дітей повинні мультидисциплінарні бригади за участю кардіологів, неонатологів, пульмонологів, дієтологів. ЛГ у цих немовлят може зникнути після лікування основного захворювання легень, хоча повідомлялося про віддалені серцево-судинні наслідки [611,612].

Таблиця 22. Застосування терапії легеневої артеріальної гіпертензії у дітей

| Лікарський засіб | Дані педіатричних досліджень | Дозвіл Європейського агентства з лікарських засобів для використання у дітей з ЛАГ | Джерела |
|---|--|--|---------|
| Інгібітори фосфодіестерази-5 (пероральні) | | | |
| Силденафіл | РКД, відкрите пролонговане: переносимість, ефективність | Так, у віці ≥ 1 року. Рекомендоване дозування: <20 кг: 30 мг/добу в 3 прийоми; ≥ 20 кг: 60 мг/добу в 3 прийоми. Уникати вищих доз у дітей (>3 мг/кг/день). | 613,614 |
| Тадалафіл* | РКД, відкрите: безпека, переносимість, фармакокінетика | Ні. Запропоноване дозування: 0,5-1 мг/кг/добу за один прийом. Макс.: 40 мг/добу. Оцінено тільки у дітей віком >3 років. | 615,616 |
| Антагоністи рецепторів ендотеліну (пероральні) | | | |
| Бозентан | Відкрите, неконтрольоване: безпека, переносимість, фармакокінетика, ефективність | Так, у віці ≥ 1 року. Педіатрична форма. Рекомендоване дозування: 4 мг/кг/добу в 2 прийоми. Макс.: 250 мг/добу. | 617-620 |
| Амбрізентан | Відкрите, неконтрольоване: безпека, переносимість, фармакокінетика | Так, для дітей старше 8 років. Рекомендоване дозування: 2,5-10 мг/добу за один прийом. | 621,622 |
| Мацитентан | Недостатньо даних у дітей. Відкрите, триває: ефективність, безпека, фармакокінетика у дітей віком 2-18 років | Ні | |
| Аналоги простагліну (в/в / п/ш) | | | |

| | | | |
|------------------------------|--|--|-------------|
| Епопростенол в/в | Когортні дослідження, ретроспективні | Ні. Рекомендоване дозування: Початкова доза: 1-2 нг/кг/хв без відомого максимуму. У дітей стабільна доза зазвичай становить 40-80 нг/кг/хв. Може знадобитися збільшення дози. | 623-626 |
| Трепростиніл в/в / п/ш | Когортні дослідження, ретроспективні: фармакокінетика | Ні Рекомендоване дозування: Початкова доза: 2 нг/кг/хв без відомого максимуму. У дітей стабільна доза зазвичай становить 50-100 нг/кг/хв. Може знадобитися збільшення дози. | 624,626,627 |
| Інші | | | |
| Ілопрост (інгаляційний) | Недостатньо даних у дітей. Мала серія досліджень, ретроспективних. | Ні | |
| Селексипаг (пероральний) | Недостатньо даних у дітей. Рандомізовані, плацебо- контрольовані, додаткові, тривають: безпека, переносимість, фармакокінетика у дітей віком 2-18 років. | Ні | |
| Ріоцигуат** (пероральний) | Недостатньо даних у дітей. Відкриті, тривають: безпека, переносимість, фармакокінетика у дітей віком 6-18 років. | Ні | |

в/в – внутрішньовенно, ЛАГ – легенева артеріальна гіпертензія, п/ш – підшкірно, РКД – рандомізоване контрольоване дослідження.

Коментар робочої групи:

1) на момент розробки даної клінічної настанови в Україні не зареєстровано трепростиніл та епопростенол, які рекомендуються 6-м Всесвітнім симпозиумом з ЛГ 2018 для лікування дітей з ЛАГ високого ризику прогресування хвороби, тому робоча група вважає за можливе використовувати ілопрост інгаляційний для дітей в екстренних (життєво необхідних випадках) відповідно до рекомендацій:

6th World Symposium on Pulmonary Hypertension та даних клінічних досліджень Limsuwan A, Wanitkul S, Khosithset A, et al. Aerosolized iloprost for postoperative pulmonary hypertensive crisis in children with congenital heart disease. *Int J Cardiol* 2008; 129: 333–338;

Ivy DD, Doran AK, Smith KJ, et al. Short- and long-term effects of inhaled iloprost therapy in children with pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 161–169;

Melnick L, Barst RJ, Rowan CA, et al. Effectiveness of transition from intravenous epoprostenol to oral/ inhaled targeted pulmonary arterial hypertension therapy in pediatric idiopathic and familial pulmonary arterial hypertension;

Am J Cardiol 2010; 105: 1485–1489. Tissot C, Beghetti M. Review of inhaled iloprost for the control of pulmonary artery hypertension in children. *Vasc Health Risk Manag* 2009; 5: 325–331.);

2) після публікації прототипу даної клінічної настанови (2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension), ЕМА ухвалено дозвіл на використання у дітей тадалафілу (2023 рік) та ріоцигуату (2024 рік), тому робоча група вважає необхідним надати інформацію щодо режимів застосування цих лікарських засобів у дітей;

*тадалафіл - у дітей віком >2 років при масі тіла ≥ 40 кг – 40 мг на добу, при масі тіла < 40 кг - 20 мг у формі або таблеток, або 10 мл оральної суспензії 2 мг/мл один раз на добу (Ivy D, Rosenzweig EB, Abman SH, Beghetti M, Bonnet D, Douwes JM, Manes A, Berger RMF. Embracing the challenges of neonatal and paediatric pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2024 Oct 31;64(4):2401345. doi: 10.1183/13993003.01345-2024. PMID: 39209483; PMCID: PMC11525338.);

**ріоцигуат - у дітей віком від 6 до 18 років та масою тіла >50 кг в дозуванні 0,5-2,5 мг 3 рази на добу; препарат внесено в рекомендації щодо лікування ЛГ у дітей на 7-му Всесвітньому конгресі з легеневої гіпертензії 2024 (Ivy D, Rosenzweig EB, Abman SH, Beghetti M, Bonnet D, Douwes JM, Manes A, Berger RMF. Embracing the challenges of neonatal and paediatric pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2024 Oct 31;64(4):2401345. doi: 10.1183/13993003.01345-2024. PMID: 39209483; PMCID: PMC11525338.)

Рекомендаційна таблиця 21. Рекомендації щодо дитячої легеневої гіпертензії

| Рекомендації | Клас рекомендації | Рівень доказовості |
|---|-------------------|--------------------|
| Діти | | |
| Рекомендується проводити діагностичне обстеження, включаючи КПС та гострий вазодилаторний тест, і лікувати дітей з ЛГ у центрах, які спеціалізуються на педіатричній ЛГ | I | C |
| У дітей з ЛГ рекомендується комплексне обстеження для підтвердження діагнозу та специфічної етіології (подібно до обстеження у дорослих, але з урахуванням віку) | I | C |
| Для підтвердження діагнозу ЛГ рекомендується КПС, бажано перед початком будь-якої терапії ЛАГ | I | C |

| | | |
|---|-----|---|
| У дітей з ЛАГ/СЛАГ рекомендується тест на гостру вазореактивність, щоб виявити тих, кому може бути корисна терапія БКК | I | C |
| Рекомендується подібним чином визначати позитивну відповідь на тестування гострої вазореактивності у дітей і дорослих шляхом зниження СрТЛА ≥ 10 мм рт.ст. до досягнення абсолютного значення СрТЛА ≤ 40 мм рт.ст., з підвищеним або незміненим серцевим викидом (СВ) | I | C |
| Для дітей із ЛАГ рекомендована терапевтична стратегія, що ґрунтується на стратифікації ризику та відповіді на лікування, екстрапольованій із такої у дорослих, але адаптованій до віку | I | C |
| Рекомендується контролювати відповідь на лікування у дітей з ЛАГ шляхом послідовної оцінки панелі даних, отриманих із клінічної оцінки, ехокардіографічної оцінки, біохімічних маркерів і тестів на переносимість фізичних навантажень | I | C |
| Досягнення та підтримання профілю низького ризику слід розглядати як адекватну відповідь на лікування для дітей з ЛАГ | IIa | C |
| Немовлята | | |
| Рекомендується проводити скринінг немовлят з бронхолегеневою дисплазією на ЛГ [628,629] | I | B |
| У немовлят з бронхолегеневою дисплазією та ЛГ (або з ризиком виникнення) перед початком терапії ЛАГ рекомендується лікування захворювань легень, включаючи гіпоксію, аспірацію та структурні захворювання дихальних шляхів, і оптимізація респіраторної підтримки [630] | I | B |
| У новонароджених і немовлят слід розглянути діагностичний і терапевтичний підхід до ЛГ, відмінний від підходу до старших дітей і дорослих, враховуючи частий зв'язок із розвитком судинних і паренхіматозних захворювань легень | IIa | C |

БКК – блокатор кальцієвих каналів, ЛАГ – ідіопатична легенева артеріальна гіпертензія, КПС – катетеризація правих відділів серця, ЛАГ – легенева артеріальна гіпертензія, ЛГ – легенева гіпертензія, СВ – серцевий викид, СрТЛА – середній тиск в легеневій артерії, СЛАГ – спадкова легенева артеріальна гіпертензія.

8. ЛЕГЕНЕВА ГІПЕРТЕНЗІЯ, ПОВ'ЯЗАНА ІЗ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛІВИХ ВІДДІЛІВ СЕРЦЯ (ГРУПА 2)

8.1. Визначення, прогноз і патофізіологія

Серед пацієнтів із захворюваннями лівих відділів серця (ЗЛВС) ЛГ та дисфункція правого шлуночка (ПШ) часто присутні та асоційовані з високою смертністю [47]. Посткапілярна ЛГ виникає у пацієнтів із СН зі зниженою, помірно зниженою або збереженою фракцією викиду (СНзнФВ, СНпзФВ або СНзбФВ), яка розвинулась внаслідок захворювань мітрального або аортального клапанів або вроджених/набутих серцево-судинних станів [13,631-635]. ЛГ-ЗЛВ є найпоширенішою формою ЛГ, становлячи 65-80% випадків [47].

Відповідно до загальних визначень ЛГ, ЛГ-ЗЛВ (група 2 ЛГ) визначається СрТЛА > 20 мм рт.ст. і ТЗЛА > 15 мм рт.ст. У межах цього гемодинамічного стану

посткапілярної ЛГ, ізольована посткапілярна ЛГ (ІпкЛГ) визначається ОЛС ≤ 2 од. Вуда, а КпкЛГ – ОЛС > 2 од. Вуда (таблиця 5). Діастолічний легеневий градієнт (ДЛГ) тиску, розрахований як різниця між діастолічним тиском в легеневій артерії (ДТЛА) і ТЗЛА, більше не використовується для розрізнення ізольованої та комбінованої посткапілярної ЛГ через суперечливі дані щодо прогнозування при ЗЛВС [142].

Серед спектру ЗЛВС збільшення ТЛА і ОЛС пов'язані із перевантаженням міокарда та супроводжуються гіршим прогнозом [13,631,633,635]. У великій когорті пацієнтів – переважно з посткапілярною ЛГ – ОЛС $\geq 2,2$ од. Вуда асоціювався з несприятливими подіями і вважався ненормальним [13]. Однак, навіть у межах цієї підгрупи пацієнтів з КпкЛГ ризик смертності зростає паралельно із прогресивним підвищенням ОЛС. У пацієнтів з застійною СН та зниженою/збереженою ФВ ЛШ і тих, хто має збережену ФВ та захворювання мітрального або аортального клапанів, ОЛС понад 5 од. Вуда несе додаткову прогностичну інформацію і вважається клінічно значущим [142,450,631-639]. Підвищення ОЛС також, здається, пов'язано зі зниженою виживаністю в окремих ситуаціях: а саме у пацієнтів, які потребують втручання для усунення вад клапанів [634], трансплантації серця [142,633], або імплантації пристроїв підтримки функції ЛШ [142,637]. На основі доступних даних ОЛС понад 5 од. Вуда може вказувати на тяжливий прекапілярний компонент, наявність якого може спонукати лікарів направити пацієнтів до центрів ЛГ для спеціалізованої допомоги.

Поширеність ЛГ у пацієнтів із ЗЛВС важко з'ясувати, це залежить від методології діагностичного тестування (ехокардіографія або інвазивна гемодинаміка), порогових значень, використаних для визначення ЛГ, і досліджуваних популяцій. Спостережні дослідження припускають, що поширеність ЛГ становить приблизно 40-72% у пацієнтів із СНзНФВ і 36-83% у пацієнтів із СНзбФВ ЛШ [48,639-643]. Коли ОЛС використовується для визначення пре-капілярного компонента у пацієнтів із серцевою недостатністю та посткапілярною ЛГ, 20-30% пацієнтів класифікуються як такі, що мають комбіновану (змішану) посткапілярну ЛГ [47,644,645]. У пацієнтів із вадами клапанів лівих відділів серця ехокардіографічні дослідження показали, що ЛГ присутня у до 65% пацієнтів із симптомним аортальним стенозом [646-651], у той час, як практично всі пацієнти із тяжким стенозом мітрального клапана мають ЛГ [652] і ЛГ можна знайти у більшості пацієнтів із значною мітральною регургітацією. Патофізіологія ЛГ-ЗЛВС поєднує кілька механізмів (рисунок 11): (1) початкове пасивне підвищення тиску наповнення ЛШ та зворотна передача у легеневу циркуляцію; (2) ендотеліальна дисфункція легеневих артерій (включаючи вазоконстрикцію); (3) ремоделювання судин (яке може відбуватись як у венулах, так і/або в артеріолах); (4) дилатація/дисфункція ПШ та функціональна тристулкова регургітація [653-656]; та (5) змінена взаємодія (зщеплення) ПШ-ЛА [655-657]. Гемодинамічний профіль комбінованої проти ізольованої посткапілярної ЛГ та

підвищений ОЛС відображають аномалії легеневих судин, які сприяють підвищенню пост-навантаження на ПШ. Внаслідок цього дисфункція ПШ є частою та асоційована з гіршим прогнозом у пацієнтів із ЛГ-ЗЛВС. У пацієнтів з СНзбФВ ЛШ, коли дисфункція ПШ може відбуватись через різні механізми (рисунок S1), спостерігалось зниження скоротливої здатності ПШ, але не систолічної функції ЛШ з часом, і як домінуюча, так і випадкова дисфункція ПШ є предикторами смертності [658].

Виникнення ЛГ у пацієнтів із ЗЛВС також може бути зумовлене іншими причинами, включаючи непомічену хронічну тромбоемболічну легеневу гіпертензію (ХТЕЛГ) або легеневу артеріальну гіпертензію (ЛАГ). Крім того, респіраторні супутні захворювання, такі як ХОЗЛ та апное сну, також поширені у пацієнтів із легеневим серцем та можуть сприяти ЛГ та впливати на прогноз. Пацієнти із ЛГ, асоційованою з СНзбФВ ЛШ, [75,76], можуть також мати низький показник DLCO, що є незалежним предиктором прогнозу [75].

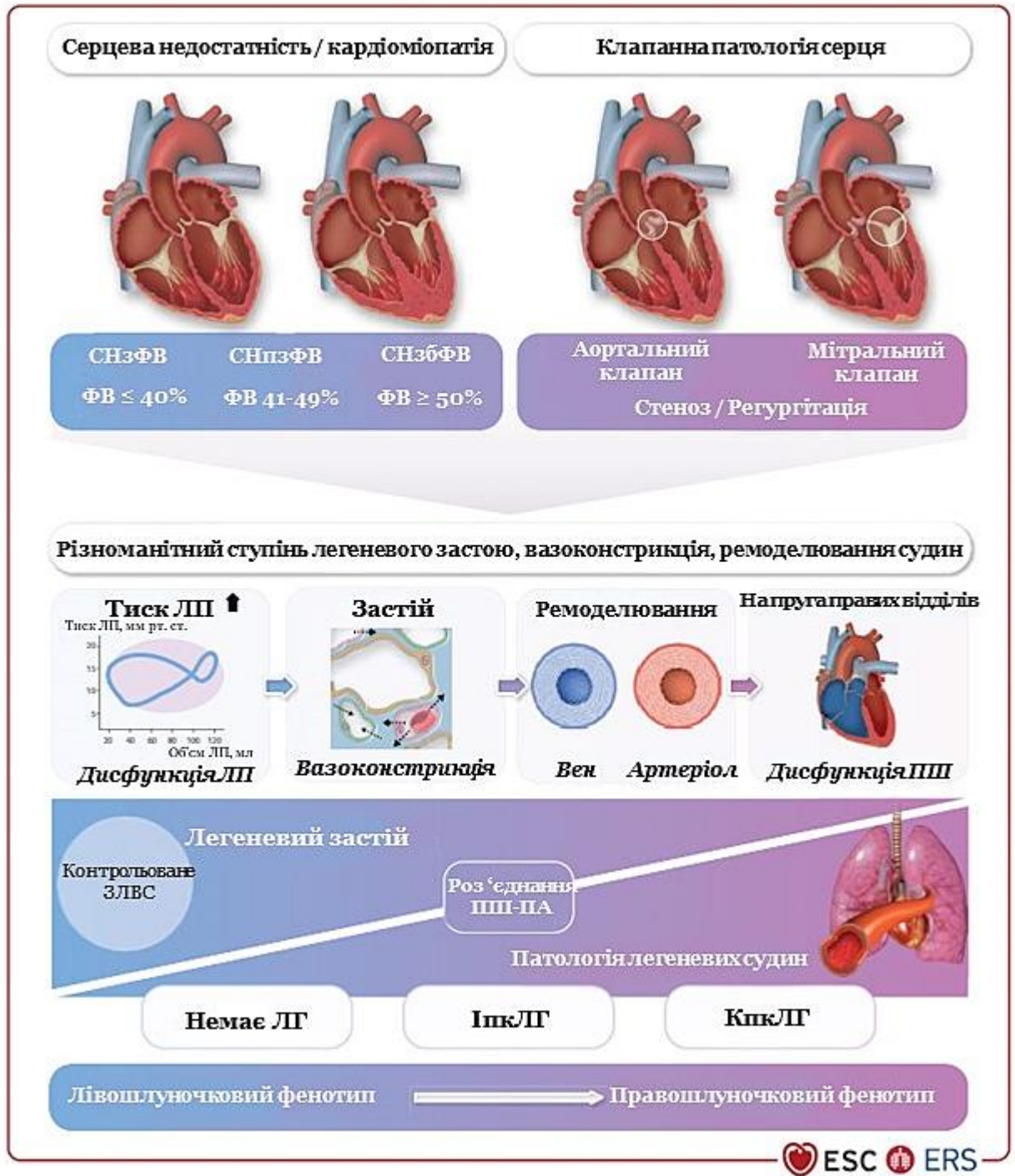


Рисунок 11. Патолофізіологія легеневої гіпертензії, асоційованої з ураженням лівих відділів серця (група 2)

ЗЛВС – захворювання лівих відділів серця, ІпкЛГ – ізольована посткапілярна легенева гіпертензія, КпкЛГ – комбінована пост- і прекапілярна легенева гіпертензія, ЛА – легенева артерія, ЛГ – легенева гіпертензія, ЛП – ліве передсердя, ПШ – правий шлуночок/правошлунчковий, СНпзФВ – серцева недостатність з помірно зниженою фракцією викиду, СНзбФВ – серцева недостатність зі збереженою фракцією викиду, СНзнФВ – серцева недостатність зі зниженою фракцією викиду.

КпкЛГ визначається посткапілярною ЛГ і ОЛС >2 од. Вуда; ОЛС > 5 од. Вуда можна вважати серйозним прекапілярним компонентом.

8.2. Діагноз

У пацієнтів із ЗЛВС симптоми (наприклад, задишка при фізичному навантаженні) та фізичні ознаки ЛГ (наприклад, периферичний набряк) часто перекриваються ознаками основного захворювання і здебільшого є неспецифічними. Однак, хоча застій у легенях або плевральний випіт вказують на захворювання лівих відділів серця як основну причину ЛГ, інші ознаки можуть вказувати на наявність відповідної ЛГ (див. розділ 5.1.1).

Рутинні діагностичні тести, включаючи МНУП/НКМНУП, ЕКГ та ехокардіографію, дозволяють виявити ознаки основного захворювання лівих відділів серця, але також можуть вказувати на ЛГ. Хоча МНУП/НКМНУП не можуть розрізнити ліво- або правошлуночкову серцеву недостатність, ЕКГ-ознаки, такі як відхилення електричної осі вправо або перевантаження ПШ, можуть вказувати на наявність ЛГ у пацієнтів із ЗЛВС. Ехокардіографія може виявляти ознаки СНзпФВ або СНзбФВ та специфічні серцеві стани, включаючи ті, що супроводжуються обмеженням наповнення. Вона дозволяє діагностувати додаткові захворювання клапанів серця та допомагає визначити підвищений рСТЛА та інші ознаки ЛГ (площа ПП, розширення ЛА, співвідношення ПШ/ЛШ, ексцентричний індекс ЛШ, формування верхівки правим шлуночком), що дозволяє говорити про ехокардіографічну ймовірність ЛГ (див. розділ 5.1.5). Поетапна складена ехокардіографічна шкала допомагає розрізнити пре- та посткапілярну ЛГ та передбачити судинну легенева дисфункцію у пацієнтів із ЗЛВС [659,660]. Додаткову інформацію можна отримати за допомогою додаткових тестів, включаючи біомаркери, маркери дисфункції ПШ, виявлені за допомогою методів візуалізації, та змінні, отримані за допомогою КПНТ [142].

З огляду на складність і варіабельність кардіопульмональних гемодинамічних параметрів у пацієнтів із ЗЛВС, диференціація між пост- та пре-капілярною ЛГ, між ЛГ-ЗЛВС і іншими формами ЛГ може бути складною. Діагностичні підказки при підозрі на ЛГ у пацієнтів із захворюваннями лівих відділів серця включають: (1) діагностику та контроль основного захворювання лівих відділів серця; (2) оцінку ЛГ та фенотипування пацієнтів; та (3) інвазивну гемодинамічну оцінку, коли це показано.

8.2.1. Діагностика та контроль основного захворювання лівих відділів серця

У пацієнтів із підозрою на ЛГ-ЗЛВС має бути встановлений діагноз захворювання лівих відділів серця, а саме СНзпФВ/СНпзФВ, СНзбФВ, захворювання клапанів серця та/або вроджені серцеві захворювання. Розрізнити ЛГ, пов'язану з СНзбФВ, від інших форм ЛГ (наприклад, ЛАГ, ХТЕЛГ) може бути складно, особливо, якщо врахувати збільшення частоти виявлення супутньої патології серед популяції пацієнтів з реально діагностованою ЛАГ [142,450,661]. У цьому контексті, валідовані шкали для діагностики СНзбФВ (HFA-PEFF, H2FPEF)

[16,662,663] можуть бути корисними для визначення ЛГ. Окрім того, необхідно визначати наявність або відсутність факторів ризику ЛАГ або ХТЕЛГ. Пацієнти з домінуючими ознаками перевантаження ПШ та/або ЛГ повинні пройти подальше обстеження. Пацієнтів слід оцінювати або переоцінювати, коли вони повністю компенсовані та знаходяться в клінічно стабільному стані.

8.2.2. Оцінка легеневої гіпертензії та фенотипування пацієнтів

Пацієнтів із захворюваннями лівих відділів серця та підозрою на ЛГ слід оцінювати відповідно до діагностичної стратегії для ЛГ (див. розділ 5). Це вимагає виявлення клінічних ознак та мультимодального підходу з використанням неінвазивних діагностичних тестів, таких як ЕхоКГ, ЕКГ та рівні МНУП/НКМНУП. При наявності легкої ЛГ та переважаючих ознаках захворювання лівих відділів серця подальше тестування може бути непотрібним. В іншому випадку, слід виключити ХТЕЛГ та тяжке захворювання легень за допомогою вентиляційно/перфузійного сканування та функціональних легневих тестів. Додаткові методи візуалізації серця, включаючи МРТ серця, можуть бути розглянуті в окремих випадках. Для фенотипування комбінація параметрів може допомогти визначити ймовірність захворювання лівих відділів серця, і особливо СНзбФВ, порівняно з іншими причинами ЛГ (таблиця 23). ЛГ-ЗЛВС є ймовірною за наявності відомого серцевого захворювання, численних серцево-судинних супутніх захворювань/факторів ризику, фібриляції передсердь в діагнозі, специфічних параметрів візуалізуючих методів (гіпертрофія ЛШ, збільшений розмір ЛП та знижений показник стрейну ЛП). Хоча ЕхоКГ під час фізичного навантаження була запропонована для виявлення СНзбФВ, вона не здатна діагностувати або класифікувати ЛГ у цьому контексті. Для прийняття рішення про необхідність подальшої інвазивної оцінки потрібна комбінація клінічних даних та фенотипування.

Таблиця 23. Фенотип пацієнта та ймовірність захворювання лівих відділів серця як причина легеневої гіпертензії

| Параметр | ЛГ-ЗЛВС малоймовірно | Проміжна ймовірність | ЛГ-ЗЛВС ймовірно |
|---|-------------------------|-------------------------|--------------------------------|
| Вік | <60 років | 60-70 років | >70 років |
| Ожиріння, гіпертонічна хвороба, дисліпідемія, порушення толерантності до глюкози, цукровий діабет | Фактори відсутні | 1-2 фактори | >2 факторів |
| Наявність відомої хвороби лівих відділів серця | Ні | Так | Так |
| В минулому проведене інтервенційне втручання | Ні | Ні | Так |
| Фібриляція передсердь | Ні | Пароксизмальна форма | Персистуюча або постійна форма |

| | | | |
|---|--|---|---|
| Хвороба лівих відділів серця | Ні | Ні | Так |
| ЕКГ | Нормальна або ознаки перевантаження ПШ | Помірна гіпертрофія лівого шлуночка | Блокада лівої ніжки пучка Гіса або гіпертрофія ЛШ |
| Ехокардіографія | ЛП не дилатоване E/e' <13 мм | ЛП не дилатоване, мітральна регургітація <2 ступеню | ЛП дилатоване (ОЛП >34 мл/м ²), гіпертрофія ЛШ, мітральна регургітація >2 ступеню |
| Кардіопульмональне тестування з навантаженням | Високий VE/VCO ₂ нахил, немає НОВ | Підвищений VE/VCO ₂ нахил, НОВ | Дещо підвищений VE/VCO ₂ нахил, НОВ |
| МРТ з контрастуванням серця | Немає патології лівих відділів серця | | Гіпертрофія ЛШ, дилатація ЛП (перевантаження або ЛП/ПП >1) |

БЛНПГ – блокада лівої ніжки пучка Гіса, ГЛШ – гіпертрофія лівого шлуночка, E/e' – співвідношення між швидкістю раннього мітрального притоку та ранньою діастолічною швидкістю мітрального кільця, ЕКГ – електрокардіограма, ЗЛВС – захворювання лівих відділів серця, ЛП – ліве передсердя, ЛШ – лівий шлуночок, МРТ – магнітно-резонансна томографія серця, НОВ – навантажувальна осциляторна вентиляція, ОЛП – об'єм лівого передсердя, ПП – праве передсердя, ПШ – правий шлуночок, VE/VECO₂ – вентиляційні еквіваленти вуглекислого газу.

Визначення ймовірності захворювання лівих відділів серця (ЛГ-ЗЛВС) як причини ЛГ. Таке оцінювання може допомогти вирішити, які пацієнти повинні пройти повне обстеження, включаючи інвазивну гемодинамічну оцінку (див. рисунок 11 і рисунок S2).

8.2.3. Інвазивна оцінка гемодинаміки

Рішення про проведення катетеризації серця для інвазивної оцінки кардіопульмональної гемодинаміки залежить від наявності проміжної до високої ехокардіографічної ймовірності ЛГ та визначається необхідністю отримання відповідної інформації для прогнозування або лікування. У пацієнтів з високою ймовірністю ЗЛВС, як основної причини ЛГ, або з встановленим основним ЗЛВС та легкою ЛГ (таблиця 23) інвазивна оцінка для ЛГ зазвичай не показана. Показання для проведення КПС при ЗЛВС включають: (1) підозру на ЛАГ або ХТЕЛГ; (2) підозру на комбіновану посткапілярну ЛГ з тяжким прекапілярним компонентом, коли додаткова інформація допоможе у фенотипуванні та прийнятті рішень щодо лікування (рисунок S2); та (3) прогресуюча СН для оцінки щодо прийняття рішення про трансплантацію серця. Хоча для кількох гемодинамічних показників (СрТЛА, ОЛС, легеневий артеріальний комплаєнс, транспульмональний градієнт тиску та ДЛГ) отримані дані щодо зв'язку із прогнозом при ЛГ-ЗЛВС [142,632,635], найбільш надійними та послідовним є дані щодо ОЛС. Інвазивна оцінка повинна

проводитись у досвідчених центрах, коли лікування основного захворювання лівих відділів серця оптимізовано і пацієнти знаходяться в клінічно стабільному стані. Через респіраторні варіації внутрішньогрудного тиску, всі показники тиску повинні фіксуватись в кінці видиху.

Додаткові тести під час КПС можуть бути корисними для розрізнення ЛАГ та СНзбФВ [18,23,664-669], і для виявлення ЗЛВС у пацієнтів з високою ймовірністю ЛГ-ЗЛВС при нормальному ТЗЛА у стані спокою [670-673], а саме тестування під час фізичного навантаження та проба з навантаженням рідиною в спеціальних ситуаціях (див. розділ 5.1.12). Стани, пов'язані із зниженням розтягування ЛШ під час діастоли або захворюваннями клапанів серця, асоціюються зі швидким збільшенням ТЗЛА при збільшенні системного венозного повернення [674]. Хоча верхня межа норми ТЗЛА при проведенні тесту залишається суперечливою [142,143,665,667], було запропоновано поріг ТЗЛА понад 18 мм рт.ст. для ідентифікації СНзбФВ як основної причини ЛГ, незважаючи на нормальний ТЗЛА у стані спокою [143]. Хоча проведення додаткового тестування допомагає класифікувати ЛГ, терапевтичні його наслідки ще належить визначити.

Оскільки диференційний діагноз між тяжкою ЛГ, пов'язаною з СНзбФВ, та ЛАГ з серцевими супутніми захворюваннями є складним, пацієнтів із невизначеним діагнозом, особливо тих, у яких переважає пре-капілярний компонент (наприклад, ОЛС >5 од. Вуда), слід направити до центру ЛГ для індивідуального лікування.

8.3. Лікування

Основною стратегією у лікуванні ЛГ-ЗЛВС є оптимізація лікування основного серцевого захворювання. Проте у багатьох пацієнтів спостерігається патофізіологічна послідовність, що варіюється від захворювання лівих відділів серця через легеневу циркуляцію до хронічного перевантаження правих відділів серця (у стані спокою або при фізичному навантаженні) [47]. Оскільки погіршення функції ПШ з часом пов'язане з поганими результатами при СНзбФВ [658], збереження функції ПШ слід вважати важливою метою лікування. Діуретики залишаються основою медикаментозної терапії при наявності затримки рідини через ЛГ-ЗЛВС.

Існують обмежені та суперечливі дані щодо використання лікарських засобів, схвалених для ЛАГ у пацієнтів із ЛГ групи 2. Деякі лікарські засоби можуть мати варіабельні та потенційно шкідливі ефекти у таких пацієнтів і тому не показані при ЛГ-ЗЛВС. Стратегії лікування ЛГ при різних етіологіях патології лівих відділів серця описані нижче.

8.3.1. Легенева гіпертензія, асоційована з лівошлуночковою серцевою недостатністю

8.3.1.1. Серцева недостатність зі зниженою фракцією викиду ЛШ

Пацієнти з СНзбФВ або СНпзФВ ЛШ потребують лікування відповідно до керівних вказівок, включаючи встановлену медикаментозну та інтервенційну

терапію [27]. У пацієнтів із застійною СНзНФВ імплантація пристрою підтримки функції ЛШ може значно знизити або навіть нормалізувати СрТЛА [675], але цього не досягається у всіх пацієнтів [676]. Підвищений ДЛГ вважається негативним прогностичним фактором після імплантації пристроїв для підтримки функції ЛШ [677]. Щодо ЛАГ-специфічних лікарських засобів, то бозентан був досліджений у РКД у пацієнтів з ЛГ, пов'язаною з СНзНФВ [678], показуючи відсутність ефективності, збільшення побічних ефектів у порівнянні з плацебо, переважно пов'язаних із затримкою рідини. Невеликі дослідження припустили, що силденафіл може покращити гемодинаміку та здатність до фізичного навантаження при ЛГ та СНзНФВ [679-681], але РКД відсутні.

8.3.1.2. Серцева недостатність із збереженою фракцією викиду ЛШ

У пацієнтів із СНзбФВ слід контролювати АТ, навантаження рідиною та фактори ризику, що може знизити ТЗЛА та тиск в легеневій артерії [27]. Нещодавнє застосування інгібітора іНЗКТГ2 емпагліфозину покращило перебіг у пацієнтів з фракцією викиду ЛШ 40-60% [682]. АЕР не виявилися успішними у цій популяції, оскільки бозентан [683] та мацитентан [684] не показали ефективності, а навпаки призвели до збільшення побічних ефектів (затримка рідини) порівняно з плацебо у пацієнтів з ЛГ, пов'язаною з СНзбФВ та СН із фракцією викиду >35% та комбінованою посткапілярною ЛГ, відповідно. іФДЕ-5 були оцінені у двох невеликих РКД у пацієнтів з СНзбФВ та ЛГ з різними гемодинамічними характеристиками. У пацієнтів з переважним профілем ізольованої посткапілярної ЛГ силденафіл не вплинув на СрТЛА (первинна кінцева точка) або інші гемодинамічні та клінічні показники порівняно з плацебо [685]. У пацієнтів з переважним профілем комбінованої посткапілярної ЛГ силденафіл покращив гемодинаміку, функцію ПШ та якість життя на 6 та 12 місяців порівняно з плацебо [686]. Крім того, ретроспективні аналізи та дані реєстрів припустили покращення толерантності до фізичного навантаження при терапії іФДЕ-5 у пацієнтів з СНзбФВ з комбінованою посткапілярною ЛГ та із тяжким пре-капілярним компонентом (ОЛС здебільшого >5 од. Вуда) [450,687].

8.3.1.3. Пристрої для міжпередсердного шунтування

Останні дані свідчать, що специфічні втручання можуть бути розглянуті в окремих випадках СНзбФВ, а саме пристрої для міжпередсердного шунтування для розвантаження лівих відділів серця. Хоча це було пов'язано з короткостроковими покращеннями функції легеневих судин [688], довгостроковий вплив на легеневу циркуляцію залишається невідомим. Останнє дослідження REDUCE LAP-HF II не показало зменшення подій, пов'язаних із СН, після встановлення пристрою для міжпередсердного шунтування у популяції пацієнтів з СН із ФВ ЛШ $\geq 40\%$ [689], і було погіршення перебігу за наявності судинної легеневої дисфункції [690]. При цьому, постійне збільшення кровотоку в легеневій артерії може викликати занепокоєння, оскільки це може спричинити судинне ремоделювання у пацієнтів з попередньою ЛГ.

8.3.1.4. Дистанційний моніторинг тиску в легеневій артерії при серцевій недостатності

Важливість зменшення застою рідини у пацієнтів з СН підкреслюється використанням імплантованих датчиків тиску, які дистанційно моніторять тиск в легеневій артерії як замітник тиску наповнення лівих відділів серця. Коригування терапії СН на основі тиску в легеневій артерії значно зменшило госпіталізації з приводу СН та покращило результати як у пацієнтів з СНзбФВ, так і з СНзнФВ [691-694], причому коригування терапії діуретиками мало найбільш помітний терапевтичний ефект. Подальші стратегії оптимізації лікування залежно від гемодинамічного фенотипу при ЛГ-ЗЛВС ще належить встановити. При СНзнФВ нові лікарські засоби, такі як блокатори рецепторів альдостерону та іНЗКТГ2, зменшили дистанційно монітований тиск в легеневій артерії та використання діуретиків [695-698], потенційно надаючи можливості для подальшої оптимізації терапії СН.

8.3.2. Легенева гіпертензія, пов'язана із захворюваннями клапанів серця

ЛГ часто виникає як наслідок захворювань мітрального та/або аортального клапанів серця. Хірургічні або інтервенційні підходи до реконструкції клапанів покращують кардіопульмональну гемодинаміку, знижуючи ТЗЛА та тиск в легеневій артерії та покращують серцевий викид [699], але стійка ЛГ після корекції захворювань клапанів серця зустрічається часто та пов'язана з несприятливими наслідками [634,700].

8.3.2.1. Захворювання мітрального клапана

Як мітральний стеноз, так і регургітація регулярно призводять до формування посткапілярної ЛГ. Функціональна (вторинна) мітральна регургітація зустрічається як при СНзнФВ, так і при СНзбФВ, і є важливим фактором, що сприяє ЛГ при ЗЛВС. Зниження мітральної регургітації відповідно до рекомендацій ESC/EACTS 2021 щодо лікування захворювань клапанів серця [28] має вирішальне значення для покращення гемодинаміки у пацієнтів із СНзнФВ, оскільки це знижує СрТЛА та ТЗЛА і покращує серцевий індекс [699]. Тим не менш, дані реєстру продемонстрували, що навіть помірно підвищений систолічний тиск в легеневій артерії негативно впливає на післяпроцедурні результати після катетерного лікування [700].

8.3.2.2. Аортальний стеноз

У пацієнтів з аортальним стенозом, які проходять хірургічне або катетерне лікування аортального клапана, передінтервенційна ЛГ асоціюється з вищим ризиком внутрішньолікарняних несприятливих подій та несприятливих довгострокових результатів [646-651]. Хоча післяпроцедурне покращення ЛГ корелює з полегшенням симптомів та сприятливими результатами, стійка ЛГ є поширеною, і навіть помірна ЛГ асоціюється з вищим ризиком [646-651].

Слід зазначити, що медикаментозна терапія постклапанного відновлення ЛГ може бути шкідливою. Рандомізоване дослідження за участю 231 пацієнта з

хірургічно скоригованими захворюваннями клапанів серця та стійкою ЛГ показало, що терапія силденафілом порівняно з плацебо була пов'язана з гіршими результатами [701]; однак це дослідження не розрізняло різні типи ЛГ (прекапілярна, ізольована та комбінована посткапілярна ЛГ).

8.3.2.3. Трикуспідальна регургітація

Тяжка тристулкова регургітація (ТР) асоціюється з об'ємним перевантаженням, підвищеним навантаженням на ПШ та неадаптивним ремоделюванням, що призводить до симптомної правошлуночкової серцевої недостатності та зниження виживаності [702,703]. Хоча первинна ТР є відносно рідкісною, функціональна ТР може виникати внаслідок дилатації кільця на тлі як ЛГ, так і захворювань лівих відділів серця. Нещодавно з'явилися катетерні втручання на трикуспідальному клапані, спрямовані на зменшення ТР та об'ємного перевантаження ПШ. Варто зазначити, що корекція ТР у пацієнтів з ЛАГ або ЛГ при (неклапанному) ураженні лівих відділів серця з суттєво підвищеним опором легеневих судин та/або дисфункцією ПШ має здійснюватися з великою обережністю, оскільки це може бути небезпечно [704]. Зчеплення ПШ-ЛА є незалежним предиктором смертності від усіх причин у таких пацієнтів [705]. Вибір пацієнтів є вирішальним, і для оцінки перед реконструкцією трикуспідального клапана необхідний комплексний діагностичний підхід, що інтегрує методи візуалізації та інвазивну гемодинамічну оцінку, особливо оскільки ЕхоКГ недооцінює СТЛА при наявності тяжкої ТР.

8.3.3. Рекомендації щодо використання лікарських засобів, схвалених для лікування пацієнтів з ЛАГ, при ЛГ-ЗЛВС

Рекомендації щодо використання лікарських засобів, схвалених для лікування ЛАГ, у пацієнтів з ЛГ-ЗЛВС базуються на положеннях ключового нарративного питання 5 (додаткові дані, розділ 8.3). Рекомендації щодо використання іФДЕ-5 у пацієнтів з комбінованою посткапілярною ЛГ, пов'язаною з СНзбФВ, базуються на результатах ПЛКП II (додаткові дані, розділ 8.4). Було виявлено два РКД, що залучали пацієнтів з СНзбФВ та ЛГ, але не було жодного дослідження, яке б спеціально залучало пацієнтів з СНзбФВ та комбінованою посткапілярною ЛГ. Негативні ефекти не можуть бути виключені, навіть якщо доступні дані клінічних досліджень, серій випадків та реєстрів припускають, що іФДЕ-5 можуть безпечно застосовуватись у пацієнтів з СНзбФВ та з комбінованою посткапілярною ЛГ. Тому, загальні рекомендації щодо за або проти використання іФДЕ-5 у пацієнтів з СНзбФВ та комбінованою посткапілярною ЛГ не можуть бути зроблені. Однак клінічно важливо надати рекомендації проти їх використання для пацієнтів з СНзбФВ ЛШ та ізольованою посткапілярною ЛГ.

Рекомендаційна таблиця 22А. Рекомендації щодо легеневої гіпертензії, асоційованої з патологією лівих відділів серця

| Рекомендація | Клас рекомендації | Рівень доказовості |
|--|-------------------|--------------------|
| Пацієнтам із ЗЛВС рекомендується оптимізувати лікування основного захворювання перед оцінкою характеру та наявності ЛГ [27,28] | I | A |
| Катетеризація правих відділів серця рекомендується при підозрі на ЛГ у пацієнтів із ЗЛВС, якщо це допомагає прийняти рішення щодо лікування | I | C |
| Катетеризація правих відділів серця рекомендується пацієнтам із тяжкою трикуспідальною регургітацією з або без ЗЛВС перед хірургічним або катетерним відновленням клапана | I | C |
| Пацієнтам із ЗЛВС та підозрою на ЛГ із ознаками тяжкого прекапілярного компоненту та/або маркерами дисфункції ПШ рекомендовано направлення до центру ЛГ для повного діагностичного обстеження [29,47,142] | I | C |
| Пацієнтам із ЗЛВС та комбінованою посткапілярною ЛГ з вираженим прекапілярним компонентом (наприклад, ОЛС >5 од. Вуда) рекомендується індивідуальний підхід до лікування | I | C |
| Рекомендується ретельний моніторинг пацієнтам, які отримують ЛАГ-специфічні лікарські засоби та мають ЛГ з декількома факторами ризику ЗЛВС, мають нормальний тиск заклинювання легеневих артерій у спокої, але аномальну реакцію на фізичне навантаження або провокацію рідиною | I | C |
| У пацієнтів із ЛГ, у яких при катетеризації правих відділів серця отримані граничні значення тиску заклинювання легеневих артерій (13-15 мм рт.ст.) і вони мають прояви СНзбФВ, можна розглянути додаткове тестування з фізичним навантаженням або провокацією рідиною, щоб виявити посткапілярну ЛГ [133,143] | IIb | C |
| Лікарські засоби, схвалені для лікування ЛАГ, не рекомендуються пацієнтам з ЛГ, асоційованою із ЗЛВС [631,678,683,684,701,706] | III | A |

Рекомендаційна таблиця 22Б. Рекомендації щодо легеневої гіпертензії, асоційованої з патологією лівих відділів серця

| Рекомендація | Клас | | Клас рекомендації | Рівень доказовості |
|---|--------------------|-------------------|-------------------|--------------------|
| | Якість доказовості | Сила рекомендації | | |
| Не можна надати жодних рекомендацій щодо за або проти використання іФДЕ-5 у пацієнтів із СНзбФВ та комбінованою пост- та прекапілярною ЛГ | Низька | Немає | - | - |
| Застосування іФДЕ-5 у пацієнтів із СНзбФВ та ізольованою | Низька | Умовна | III | C |

| | | | | | | |
|----------------------------------|----|----|--|--|--|--|
| посткапілярною рекомендується | ЛГ | не | | | | |
|----------------------------------|----|----|--|--|--|--|

ЗЛВС – захворювання лівих відділів серця, іФДЕ-5 – інгібітори фосфодіестерази 5, ЛАГ – легенева артеріальна гіпертензія, ЛГ – легенева гіпертензія, ОЛС – опір легневих судин, ПШ – правий шлуночок, СН – серцева недостатність, СНзбФВ – серцева недостатність із збереженою фракцією викиду, ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка.

9. ЛЕГЕНЕВА ГІПЕРТЕНЗІЯ, ПОВ'ЯЗАНА ІЗ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ ТА/АБО ГІПОКСІЄЮ (ГРУПА 3)

ЛГ часто спостерігається у пацієнтів з ХОЗЛ та/або емфіземою, ІЗЛ, комбінованим легневим фіброзом та емфіземою, синдромами гіповентиляції [52,165,707,708]. ЛГ є рідкісною при обструктивному апное сну, якщо не співіснують інші стани, такі як ХОЗЛ або денна гіповентиляція [709]. На висоті понад 2500 м вважається, що легенева гіпоксія викликає ЛГ у понад 5% населення. При цьому розвиток ЛГ пов'язаний з географічними та генетичними факторами [710].

Дослідження із скринінгу на ЛГ, проведене на великій когорті понад 100 пацієнтів з лімфангіолейоміоматозом, підтвердило, що ступінь ЛГ зазвичай є легким: з шести пацієнтів (5,7%) з пре-капілярною ЛГ жоден не мав значень СрТЛА >30 мм рт.ст., і ЛГ була пов'язана зі змінами функціональних тестів легень, що свідчить про те, що підвищення СрТЛА пов'язане з ураженням паренхіми [711]. Таким чином, ЛГ при лімфангіолейоміоматозі тепер класифікується в групу 3 ЛГ [1].

У пацієнтів ЛГ-ЗЛ класифікується як незначна або тяжка, залежно від гемодинамічних даних (рисунок 12). У Керівництві ЄТК/ЄРТ 2015 щодо діагностики та лікування ЛГ-ЗЛ, тяжка ЛГ була визначена як СрТЛА >35 мм рт.ст. або СрТЛА \geq 25 мм рт.ст. з серцевим індексом <2,5 л/хв/м² [25,26]. Проте два недавніх дослідження показали, що ОЛС >5 од. Вуда є кращим порогом для прогнозування гірших результатів у пацієнтів з ЛГ, пов'язаною як із ХОЗЛ, так і з ІЗЛ [712,713]. Виходячи з цих даних, поточні керівництва використовують ОЛС для розрізнення між незначною ЛГ (\leq 5 од. Вуда) та тяжкою ЛГ (>5 од. Вуда). У той час як незначна ЛГ є поширеною серед тяжких ХОЗЛ та ІЗЛ, що визначені за спірометричними критеріями, тяжка ЛГ є рідкісною, зустрічаючись у 1-5% випадків ХОЗЛ та <10% пацієнтів з тяжким ІЗЛ, з обмеженими даними при синдромі гіповентиляції при ожирінні [714,715]. Навіть незначна ЛГ-ЗЛ негативно впливає на симптоми та виживаність і пов'язана зі збільшенням частоти госпіталізацій [715-717]. Пацієнти з легневими захворюваннями та тяжкою ЛГ мають гірший перебіг, ніж ті, у кого незначна ЛГ, що свідчить про клінічну значущість цього типу [51,712,713,718,719]. Варто зазначити, що розвиток тяжкої ЛГ значною мірою є незалежним від показників спірометрії, але зазвичай супроводжується гіпоксемією, низьким тиском РаСО₂ та значним зниженням DLCO [51,714,718,719].

Легенева гіпертензія у пацієнтів із захворюваннями легень може бути викликана рядом причин, включаючи недіагностовану ХТЕЛГ або ЛАГ [714,720]. Кардіальні супутні захворювання також поширені у пацієнтів із захворюваннями легень і можуть сприяти ЛГ. Було запропоновано кілька різних фенотипів ЛГ у пацієнтів із захворюваннями легень, включаючи легеневий судинний фенотип [51,720]. Легеневий судинний фенотип характеризується краще збереженими показниками спірометрії, низькою DLCO, гіпоксемією, різним ступенем ураження паренхіми на зображеннях легень та обмеженням кровообігу при фізичному навантаженні [51,714,718-722]. Останні дослідження показали, що клінічні характеристики, перебіг захворювання, відповідь на лікування [451,718,719] та гістологічні прояви [723,724] у пацієнтів з тяжкою ЛГ та незначним ураженням легень відрізняються від пацієнтів з ІЛАГ, включаючи гірший прогноз.

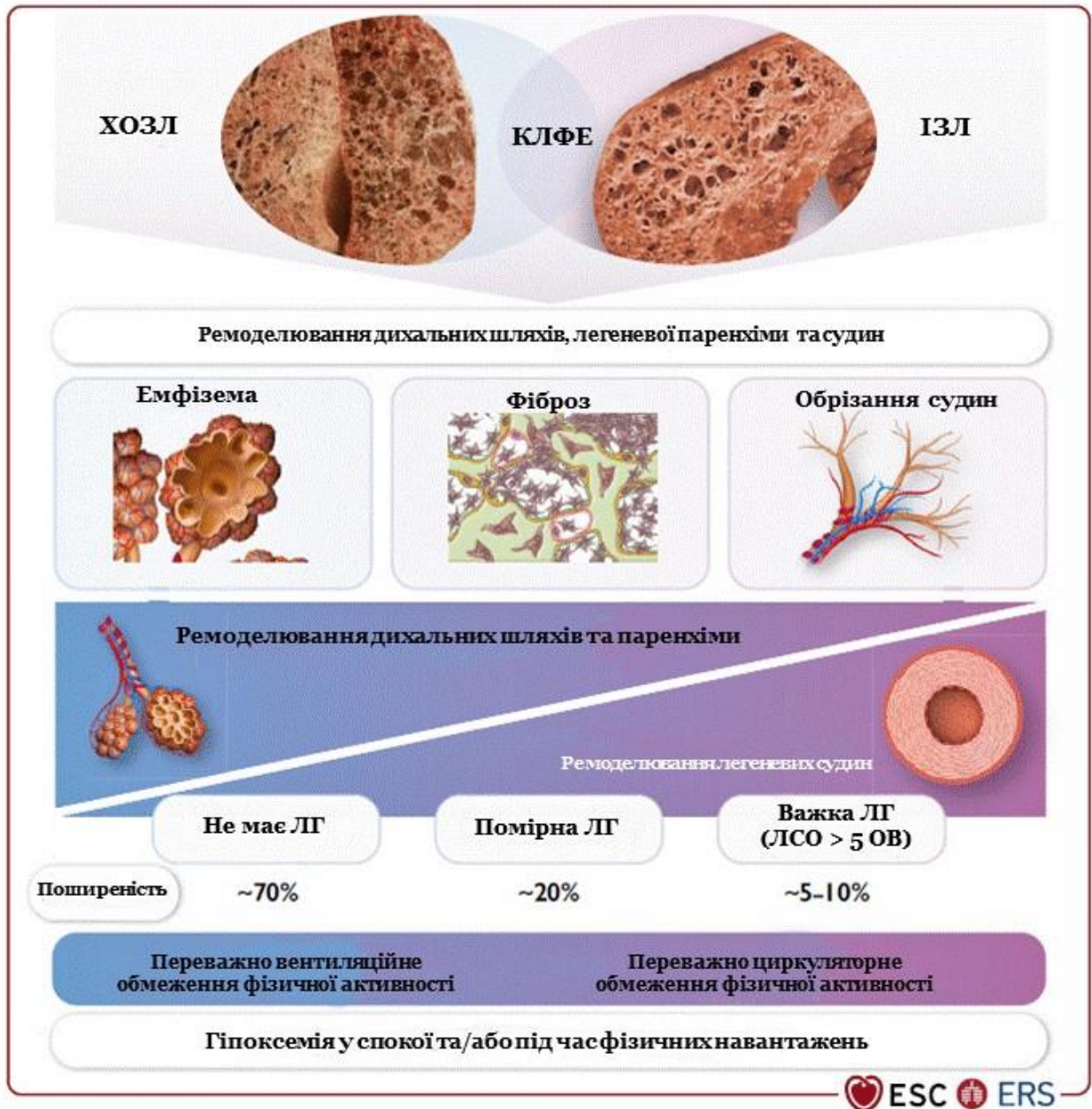


Рисунок 12. Патофізіологія легеневої гіпертензії, асоційованої із захворюванням легень (група 3)

ІЗЛ – інтерстиціальні захворювання легень, КЛФЕ – комбінований легеневий фіброз та емфізема, ЛГ – легенева гіпертензія, ОЛС – опір легневих судин, ОВ – одиниця Вуда, ХОЗЛ – хронічне обструктивне захворювання легень.

Показано основні захворювання легень (верхня панель), що сприяють патогенним легневим змінам дихальних шляхів, паренхіми та судин (середня панель); і зв'язок ремоделювання дихальних шляхів/паренхіми та судинного ремоделювання зі ступенем ЛГ та його наслідками, що обмежують фізичне навантаження (вентиляційні наслідки проти циркуляторних, нижня панель).

9.1. Діагноз

У пацієнтів із захворюваннями легень симптоми ЛГ, особливо задишка при фізичному навантаженні, перекриваються симптомами основного захворювання.

Фізичні ознаки також можуть бути неспецифічними, наприклад, набряк гомілок є поширеним під час епізодів дихальної недостатності при ХОЗЛ, де активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи може викликати затримку рідини, зазвичай при збереженій функції ПШ.

Неінвазивні тести, такі як ЕКГ, що показує відхилення електричної осі вправо або перевантаження ПШ, підвищені рівні МНУП/НКМНУП, результати КРТ з навантаженням або певні ознаки на поперечних зображеннях, можуть свідчити про діагноз ЛГ у пацієнтів із захворюваннями легень [725,726]. ЕхоКГ залишається найширше застосованим неінвазивним діагностичним інструментом для виявлення ЛГ. Однак точність ЕхоКГ у пацієнтів із просунутими респіраторними захворюваннями низька. Неможливо було виміряти швидкість ТР у понад 50% пацієнтів у деяких дослідженнях. Існує тенденція до переоцінки ТЛА та неправильного класифікування пацієнтів з ЛГ [86,87,727]. Більш нові дані свідчать, що поетапно складена ехокардіографічна шкала допомагає виявити пацієнтів з тяжкою ЛГ, з оцінкою швидкості ТР та без неї, використовуючи інші ЕхоКГ ознаки, включаючи площу ПШ, співвідношення ПШ:ЛШ та індекс ексцентричності ЛШ [728]. Там, де підозрюється ЛГ, поєднання ЕхоКГ з контрастною КТ може допомогти в діагностичній оцінці та класифікації захворювання [108,729-731]. Розширення легеневої артерії, гіпертрофія виносного тракту ПШ та підвищене співвідношення ПШ:ЛШ можуть свідчити про діагноз ЛГ [108]. Ідеально проводити оцінку або переоцінку коли пацієнт клінічно стабільний, оскільки загострення можуть значно підвищити тиск в легеневій артерії.

Ключовою частиною оцінки підозрюваної ЛГ при захворюваннях легень є інтеграція: (1) наявності або відсутності факторів ризику ЛАГ, ХТЕЛГ або захворювань ЛВС; (2) клінічних ознак, включаючи перебіг захворювання (наприклад, швидке недавнє погіршення або поступова зміна протягом років та потреба в кисні); (3) результати, включаючи DLCO та аналіз газів крові; (4) вимірювання МНУП/НКМНУП, ЕКГ та ЕхоКГ; та (5) поперечні зображення при контрастній КТ, одно-фотонно емісійної КТ або вентиляційно-перфузійних скануваннях легень та, у вибраних випадках, МРТ серця [732], яка необхідна для оцінки доцільності проведення КПС. КПНТ може бути корисним для оцінки дихальних або серцевих обмежень у пацієнтів із захворюваннями легень [121,733], але недостатньо даних щодо його клінічного значення для виявлення пацієнтів з ЛГ при захворюваннях легень.

Показання для КПС при захворюваннях легень включають оцінку пацієнтів, відібраних для хірургічних втручань (трансплантація легень та хірургічне зменшення об'єму легень), підозру на наявність ЛАГ або ХТЕЛГ, та тоді, коли подальша інформація допоможе у фенотипуванні захворювання та виборі терапевтичних втручань (рисунок S3) [712,718,734]. Таке тестування повинно проводитися у центрах ЛГ, коли пацієнти клінічно стабільні та лікування основного захворювання легень оптимізоване. Необхідно враховувати техніку проведення

вимірювання тиску, адже зміни внутрішньогрудного тиску можуть впливати на легеневу гемодинаміку під час дихального циклу (див. розділ 5.1.12) [735].

9.2. Лікування

Лікування ЛГ групи 3 починається з оптимізації терапії основного захворювання легень, включаючи додатковий кисень і неінвазивну вентиляцію, де це показано, а також залучення до програм реабілітації при захворюваннях легень [736]. Існують обмежені та суперечливі докази щодо використання лікарських засобів, схвалених для ЛАГ, у пацієнтів з ЛГ групи 3. Ці лікарські засоби можуть мати різноманітні та іноді шкідливі ефекти на гемодинаміку, толерантність до фізичного навантаження, газообмін та прогноз у цій популяції пацієнтів [181,737-740].

9.2.1. Легенева гіпертензія, пов'язана з хронічним обструктивним захворюванням легень або емфіземою

Дослідження з використанням лікарських засобів, схвалених для ЛАГ у пацієнтів з ЛГ, пов'язаною з ХОЗЛ або емфіземою, дали суперечливі результати і здебільшого обмежені невеликим розміром вибірки, короткою тривалістю та недостатньою гемодинамічною характеристикою ЛГ [739,741,742]. У 16-тижневому РКД за участю 28 пацієнтів з ХОЗЛ та тяжкою ЛГ, підтвердженою КПС, терапія силденафілом призвела до статистично значущих покращень ОЛС та якості життя [743]. Дані реєстрів показали, що у приблизно 30% пацієнтів з ХОЗЛ та тяжкою ЛГ, переважно лікованих іФДЕ-5, покращилися ФК ВООЗ, дистанція 6-ти хвилинної ходьби та ОЛС порівняно з вихідним рівнем, і у тих, хто відповів на лікування, покращилася виживаність без трансплантації [51,718]. Однак за відсутності великих рандомізованих досліджень, наявних доказів недостатньо для підтримки загального використання лікарських засобів, схвалених для ЛАГ, у пацієнтів з ХОЗЛ та ЛГ. Пацієнтів з ХОЗЛ та підозрюваною або підтвердженою тяжкою ЛГ слід направляти до центрів ЛГ для прийняття індивідуальних рішень.

9.2.2. Легенева гіпертензія, пов'язана з інтерстиціальним захворюванням легень

Численні дослідження фази 2 та фази 3 досліджували використання АЕР для лікування ІЗЛ, усі з негативними результатами [740,744,745]. Крім того, іФДЕ-5 силденафіл був досліджений у клінічних випробуваннях фази 3 у пацієнтів з ІЗЛ, також з негативними результатами [746,747]. Наявні нечисленні дані з РКД для пацієнтів з ЛГ, пов'язаною з ІЗЛ, і багато досліджень, проведених для цієї категорії пацієнтів [748,749], мали ті самі обмеження, що й раніше згадані дослідження при ЛГ, пов'язаної з ХОЗЛ. Крім того, було кілька сигналів про несприятливу безпеку: амбрізентан був пов'язаний з підвищеним ризиком клінічного погіршення у пацієнтів з ІЗЛ з ЛГ та без неї [740,750], тоді як ріоцигуат був пов'язаний з підвищеним ризиком клінічних погіршень, включаючи потенційно підвищену смертність, у пацієнтів з ЛГ, асоційованою із ідіопатичною інтерстиціальною пневмонією [181].

Навпаки, обнадійливі результати були отримані з використанням інгаляційного трепростинілу. Фаза 3 РКД (дослідження INCREASE) досліджувала інгаляційний трепростиніл у цільовій дозі 72 мкг, що приймався чотири рази на день у 326 пацієнтів з ЛГ, пов'язаною з ІЗЛ [734,751]. Діагноз ЛГ був підтверджений КПС протягом 1 року до включення. На 16-му тижні скоригований на плацебо тест 6-ти хвилинної ходьби покращився на 31 м з інгаляційним трепростинілом. Також спостерігалися зниження рівня в НКМНУП та зменшення частоти клінічних подій, яке відбувалось, в основному, за рахунок зменшення частки пацієнтів, у яких дистанція тесту 6-ти хвилинної ходьби зменшилась на понад 15% від вихідного рівня.

З огляду на значний вплив наявності навіть незначної ЛГ, пацієнтів із захворюваннями легень, які відповідають певним критеріям, слід направляти на оцінку можливого проведення трансплантації легень. У пацієнтів з ІЗЛ та ЛГ може бути розглянуто інгаляційний трепростиніл на основі результатів дослідження INCREASE, але необхідні додаткові дані, а особливо, щодо довгострокових результатів. Рутинне використання інших лікарських засобів, схвалених для ЛАГ, не рекомендується у пацієнтів з ІЗЛ та незначною ЛГ. Для пацієнтів з тяжкою ЛГ та/або тяжкою дисфункцією ПШ, або коли є невизначеність щодо лікування ЛГ, рекомендується направлення до центру ЛГ для ретельної оцінки, сприяння участі в РКД та розглянути можливість терапії ЛАГ на індивідуальній основі (рисунок S3). Дані реєстрів показують, що деякі пацієнти з ЛГ групи 3 отримують лікування лікарськими засобами для ЛАГ, переважно іФДЕ-5 [718,752,753], але невідомо, чи отримують користь від цього лікування та наскільки ці пацієнти.

9.2.3. Рекомендації щодо використання лікарських засобів, схвалених для лікування ЛАГ, при ЛГ, пов'язаній із захворюваннями легень

Рекомендації щодо використання лікарських засобів, схвалених для ЛАГ, у пацієнтів з ЛГ, пов'язаною з ХОЗЛ та ІЗЛ, були встановлені на основі ключових наративних питань 6 і 7 (додаткові дані, відповідно розділи 9.1 та 9.2).

Рекомендації щодо використання іФДЕ-5 у пацієнтів з тяжкою ЛГ, пов'язаною з ІЗЛ, базуються на дослідженні ПЛКП III (додаткові дані, розділ 9.3). Немає прямих даних з РКД щодо безпеки, переносимості та ефективності іФДЕ-5 у пацієнтів з ЛГ, пов'язаною з ІЗЛ. Непрямі дані, включені до керівництв, не дозволяють зробити твердих висновків. Враховуючи відсутність надійних доказів, члени Робочої групи не змогли надати рекомендацію за або проти використання іФДЕ-5 у пацієнтів з ІЗЛ та тяжкою ЛГ, і рекомендують направляти цих пацієнтів до центру ЛГ для індивідуального прийняття рішень.

Рекомендаційна таблиця 23А. Рекомендації щодо легеневої гіпертензії, пов'язаної із захворюванням легень та/або гіпоксією

| Рекомендація | Клас рекомендацій | Рівень доказовості |
|--|-------------------|--------------------|
| Якщо є підозра на ЛГ у пацієнтів із захворюванням легень, рекомендується провести ехокардіографію* та інтерпретувати отримані результати в поєднанні з визначенням газів артеріальної крові, показниками спірометрії, включаючи DLCO, та даними комп'ютерної томографії органів грудної клітки | I | C |
| У пацієнтів із захворюванням легень і підозрою на ЛГ рекомендується оптимізувати лікування основного захворювання легень і, за показами, гіпоксемії, розладів дихання уві сні та/або альвеолярної гіповентиляції | I | C |
| Пацієнтам із захворюванням легень і підозрою на тяжку ЛГ або якщо немає впевненості щодо лікування ЛГ, рекомендовано направлення до центру ЛГ** | I | C |
| Пацієнтам із захворюваннями легень і тяжкою ЛГ рекомендований індивідуальний підхід до лікування | I | C |
| Рекомендовано направляти відповідних пацієнтів із захворюваннями легень і ЛГ для оцінки щодо необхідності проведення трансплантації легень | I | C |
| Пацієнтам із захворюванням легень і підозрою на ЛГ рекомендується проведення катетеризації правих відділів серця, якщо очікується, що результати допоможуть прийняти рішення щодо лікування | I | C |
| Інгаляційний трепростиніл можна розглянути у пацієнтів з ЛГ, пов'язаною з інтерстиціальним захворюванням легень [734] | IIb | B |
| Застосування амбрізентану не рекомендується пацієнтам із ЛГ, пов'язаною з ідіопатичним легневим фіброзом [740] | III | B |
| Застосування ріоцигату не рекомендується пацієнтам із ЛГ, пов'язаною з ідіопатичною інтерстиціальною пневмонією [181] | III | B |
| Застосування ЛАГ-специфічних лікарських засобів не рекомендується пацієнтам із захворюваннями легень і нетяжкою ЛГ*** | III | C |

Рекомендаційна таблиця 23Б. Рекомендації щодо легеневої гіпертензії, пов'язаної із захворюванням легень та/або гіпоксією

| Рекомендація | Клас | | Клас рекомендації | Рівень доказовості |
|--|--------------------|-------------------|-------------------|--------------------|
| | Якість доказовості | Сила рекомендації | | |
| іФДЕ-5 можна розглядати у пацієнтів із тяжкою ЛГ, пов'язаною з інтерстиціальним захворюванням легень (індивідуальне прийняття рішень у центрах ЛГ) | Дуже низька | Умовна | IIb | C |

| | | | | |
|--|-------------|--------|-----|---|
| Застосування іФДЕ-5 у пацієнтів з інтерстиціальним захворюванням легень та нетяжкою ЛГ не рекомендується | Дуже низька | Умовна | III | C |
|--|-------------|--------|-----|---|

іФДЕ-5 – інгібітори фосфодіестерази 5, ЛАГ – легенева артеріальна гіпертензія, ЛГ – легенева гіпертензія, DLCO – дифузійна здатність легень, оцінена за допомогою монооксиду вуглецю.

* – Оцінку в ідеалі слід проводити, коли пацієнт є клінічно стабільним, оскільки загострення можуть значно підвищити тиск у легеневій артерії.

** – Ця рекомендація не стосується пацієнтів із термінальною стадією захворювання легень, які не вважаються кандидатами на трансплантацію легень.

*** – Це не включає інгаляційний трепростиніл, який можна розглядати у пацієнтів з ЛГ, пов'язаною з ІЗЛ, незалежно від тяжкості ЛГ.

10. ХРОНІЧНА ТРОМБОЕМБОЛІЧНА ЛЕГЕНЕВА ГІПЕРТЕНЗІЯ (ГРУПА 4)

Усі пацієнти, симптоми яких можна пояснити посттромбоемболічною фіброзною обструкцією легеневих артерій, вважаються такими, що мають хронічне тромбоемболічне захворювання легень (ХТЕЗЛ) з або без ЛГ; ХТЕЛГ залишається переважним терміном для пацієнтів з ЛГ, як визначено в розділі 3.1 (таблиця 5) [54]. До ХТЕЗЛ відносять симптомних пацієнтів з дефектами перфузії, які не співпадають з ділянками порушення вентиляції при вентиляційно-перфузійному скануванні, та з ознаками хронічних, організованих, фіброзних тромбів при комп'ютерній томографічній ангіопульмонографії або цифровій субтракційній ангіопульмонографії, а саме з кільцеподібними стенозами, павутино/щілино-подібними та хронічними тотальними оклюзіями (мішкоподібними або конічноподібними ураженнями) після, принаймні, 3 місяців терапевтичної антикоагуляції. При цьому, ЛГ є не тільки наслідком обструкції ЛА організованими фіброзними тромбами, але також може бути пов'язана з асоційованою мікросудинною патологією. У тих пацієнтів, які не мають ЛГ у стані спокою, задишка може бути зумовлена ЛГ при фізичному навантаженні (див. визначення в розділі 3.1, таблиця 5) та/або збільшенням вентиляції мертвого простору [54]. Дуже важливо у пацієнтів з ХТЕЗЛ без ЛГ виключити вентиляційні обмеження, синдром виснаження (декондиціювання), психогенний гіпервентиляційний синдром за допомогою КПНТ та виключити міокардіальне або клапанне захворювання ЛШ за допомогою ЕхоКГ перед прийняттям терапевтичних рішень.

10.1. Діагноз

ХТЕЛГ є поширеною та важливою причиною ЛГ з особливою стратегією лікування. Можливість наявності ХТЕЛГ слід ретельно розглядати у всіх пацієнтів з ЛГ (рисунок 13). При гострій ТЕЛА про ХТЕЛГ слід подумати: (1) якщо радіологічні ознаки (детально описані в розділі 5.1.7) свідчать про ХТЕЛГ при проведенні КТ-ангіопульмонографії, виконаній для діагностики гострої ТЕЛА [112], та/або якщо розрахунковий СТЛА перевищує 60 мм рт.ст. [112] за даними ЕхоКГ; (2) коли задишка або функціональні обмеження зберігаються у клінічному

перебігу після гострої ТЕЛА [754]; та (3) у безсимптомних пацієнтів з факторами ризику розвитку ХТЕЛГ або високим балом передбачуваного виникнення ХТЕЛГ [755]. Такі клінічні стани як постійні внутрішньосудинні пристрої (кардіостимулятор, довготривалі катетери в центральних судинах, вентрикулоатріальні шунти), запальні захворювання кишечника, есенціальна тромбоцитемія, істинна поліцитемія, спленектомія, антифосфоліпідний синдром, замісна терапія високими дозами тиреоїдних гормонів та злоякісні пухлини є факторами ризику ХТЕЛГ [54,103,756].

Альтернативні причини обструкцій ЛА (також включені в групу 4 класифікації ЛГ), включаючи саркоми ЛА, інші злоякісні пухлини (наприклад, нирковоклітинна карцинома, карцинома матки та пухлини зародкових клітин яєчка), доброякісні пухлини (наприклад, лейоміома матки), артеріїти без системних захворювань сполучної тканини, вроджені або набуті стенози ЛА, паразити (гідатидна кіста) та емболії сторонніх тіл, повинні розглядатися у диференційній діагностиці ХТЕЗЛ [757]. Вони можуть бути виявлені за допомогою спеціальної додаткової візуалізації, а саме при ПЕТ-скануванні з 18F-2-флуоро-2-дезоксид-Д-глюкозою, яке може надати додаткову інформацію при підозрі на саркому ЛА [758].

Вентиляційно-перфузійна сцинтиграфія [207] залишається найефективнішим інструментом для виключення ХТЕЗЛ. Альтернативні методи перфузійної візуалізації, такі як субтракційне картування йодом, КТ та МРТ перфузія, мають численні теоретичні переваги перед вентиляційно/перфузійним скануванням, але є більш технічно складними та дорогими, мають обмежену доступність і наразі не мають мультицентрової валідації.

КТ-ангіопульмонографія з двопланарною реконструкцією широко використовується для діагностики ХТЕЗЛ та оцінки операбельності, але негативні результати КТ-ангіопульмонографії, навіть високої якості, не виключають ХТЕЗЛ, оскільки дистальне захворювання може бути пропущене. Цифрова субтракційна ангіопульмонографія все ще використовується для оцінки варіантів лікування, коли КТ-ангіопульмонографія є непереконливою. Селективна сегментарна ангіографія, конусно-променева КТ та КТ з детектором області дозволяють точніше візуалізувати субсегментарну судинну мережу та є корисними для процедурного керівництва при балонній легеневої ангіопластиці (БЛА). Переваги нових технологій потребують валідації в проспективних дослідженнях перед тим, як рекомендувати їх для рутинного клінічного використання; наразі триває велике європейське мультицентрове дослідження [759].

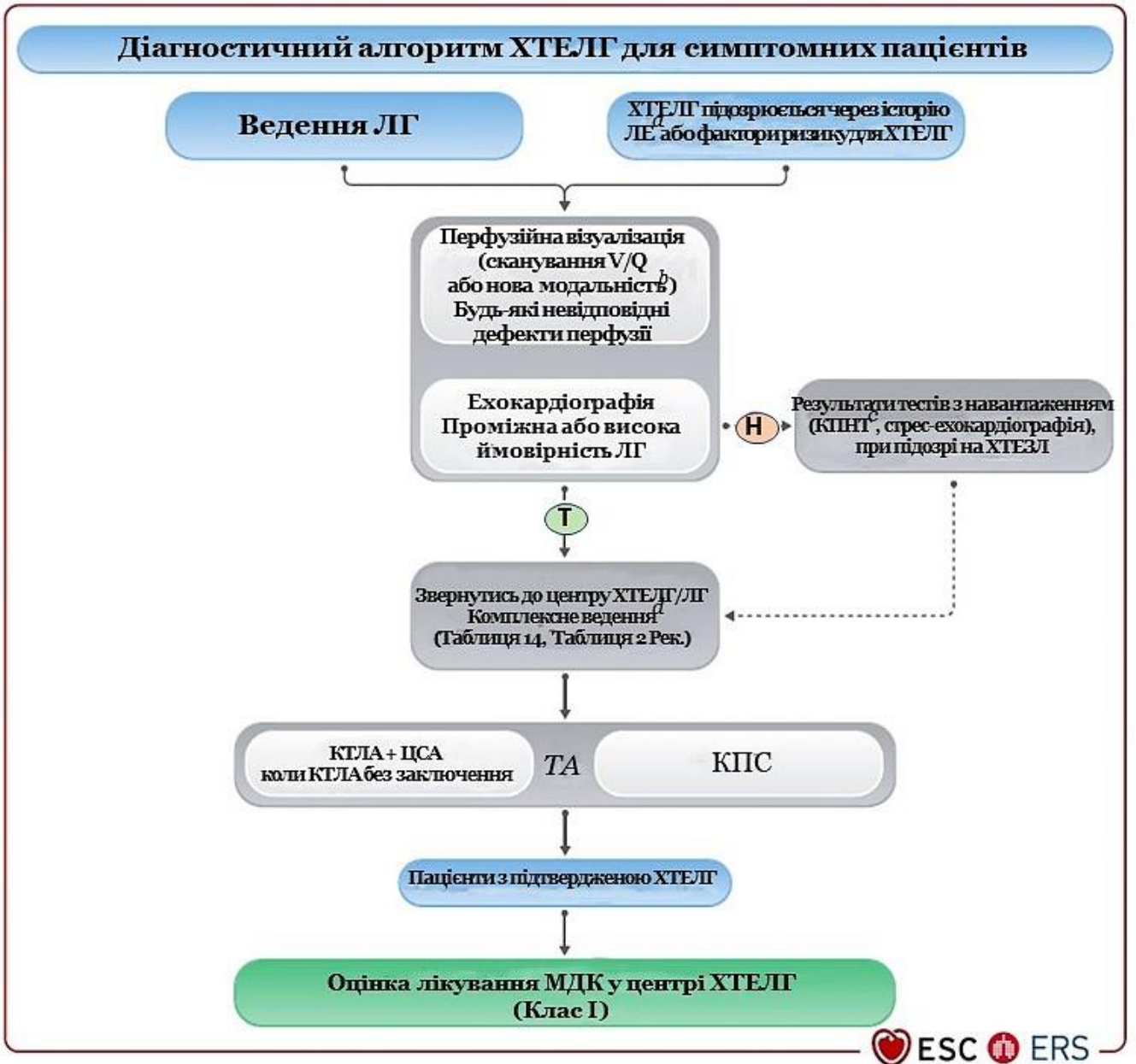


Рисунок 13. Діагностична стратегія при хронічній тромбоемболічній легеневій гіпертензії

ДЕКТ – двосенетична комп’ютерна томографія, КПНТ – кардіопульмональний навантажувальний тест, КТЛА – легенева ангіографія при комп’ютерній томографії, КПС – катетеризація правих відділів серця, ЛГ – легенева гіпертензія, ЛЕ – легенева емболія, МДК – мультидисциплінарна команда, МРТ – магнітно-резонансна томографія, СТЛА – систолічний тиск у легеневій артерії, ТЕЛА – тромбоемболія легеневої артерії, ХТЕЗЛ – хронічне тромбоемболічне захворювання легень, ХТЕЛГ – хронічна тромбоемболічна легенева гіпертензія, ЦСА – цифрова субтракційна ангіографія, Н – ні, $P_{ET}CO_2$ – парціальний тиск вуглекислого газу в кінці видиху, Рек – рекомендації, V/Q – вентиляція/перфузія, VE/VCO₂ – вентиляційні еквіваленти для вуглекислого газу, VO₂/HR – оксигенаційний пульс, VO₂ – поглинання кисню, Т – так.

^a – ХТЕЛГ підозрюється при наявності в анамнезі ТЕЛА, враховуючи підвищений СТЛА при ехокардіографії та ознаки, що вказують на ХТЕЛГ при КТЛА, виконаній під час гострої ТЕЛА (розділ 5.1.7).

^b – Альтернативні методи візуалізації перфузії, такі як субтракційне картування йодом, ДЕКТ та перфузійна МРТ, наразі знаходяться на стадії оцінки.

^c – Типова картина, включаючи низький $P_{ET}CO_2$, високий VE/VCO_2 , низький VO_2/HR і низький піковий VO_2 (розділ 5.1.11).

^d – Комплексне обстеження після 3 місяців прийому антикоагулянтів або раніше у нестабільних пацієнтів чи пацієнтів із швидким погіршенням стану. В ідеалі КТЛА, ЦСА та КПС виконуються в центрах ХТЕЛГ, але іноді вони виконуються в центрах ЛГ, залежно від країни та організації.

10.2. Лікування

Алгоритм лікування ХТЕЛГ базується на мультидисциплінарному підході із поєднанням легеневої тромбendarтеріоектомії (ЛТЕ), балонної легеневої ангіопластики (БЛА) та медикаментозної терапії. Метою цього підходу є вплив на змішані анатомічні ураження: проксимальні, дистальні та мікросудинні відповідно (рисунки 14 і 15). Загальні заходи, рекомендовані для ЛАГ, також застосовуються до ХТЕЛГ, включаючи контрольовані фізичні тренування, які є ефективними та безпечними у пацієнтів з неоперабельною ХТЕЛГ [760], а також на ранніх етапах після пульмональної ендартеректомії [761].

Довічна терапевтична антикоагуляція рекомендується для пацієнтів з ХТЕЛГ, оскільки рецидивуюча легенева тромбоемболія, що супроводжується недостатнім розсмоктуванням тромбів, є ключовою патофізіологічною ознакою цього захворювання. Хоча немає РКД щодо ХТЕЛГ з будь-яким із затверджених антикоагулянтів, незважаючи на відсутність доказів, експерти рекомендують антагоністи вітаміну К (АВК), які найширше використовуються як фонове лікування для пацієнтів з ХТЕЛГ. Останнім часом НОАК все частіше використовуються як альтернатива АВК, але, знову ж таки, без доказів отриманих при РКД. Ретроспективна серія випадків з Великобританії та багатонаціональний проспективний реєстр (EXPERT) продемонстрували однакову частоту кровотеч для АВК та НОАК при ХТЕЛГ, але частота рецидивуючої венозної тромбоемболії була вищою у тих, хто отримував НОАК [762,763]. У пацієнтів з антифосфоліпідним синдромом (10% популяції ХТЕЛГ) рекомендуються АВК [103,764,765]. Скринінг на антифосфоліпідний синдром слід проводити під час діагностики ХТЕЛГ. За відсутності будь-яких доказів на користь або проти тривалої антикоагуляції у пацієнтів з ХТЕЗЛ без ЛГ довгострокова антикоагулянтна терапія базується на індивідуальному прийнятті рішень. Вона рекомендується, коли ризик рецидиву ТЕЛА є середнім або високим, відповідно до Керівництва ЄТК/ЄРТ 2019 щодо діагностики та лікування гострої легеневої емболії (таблиця 11) [103].

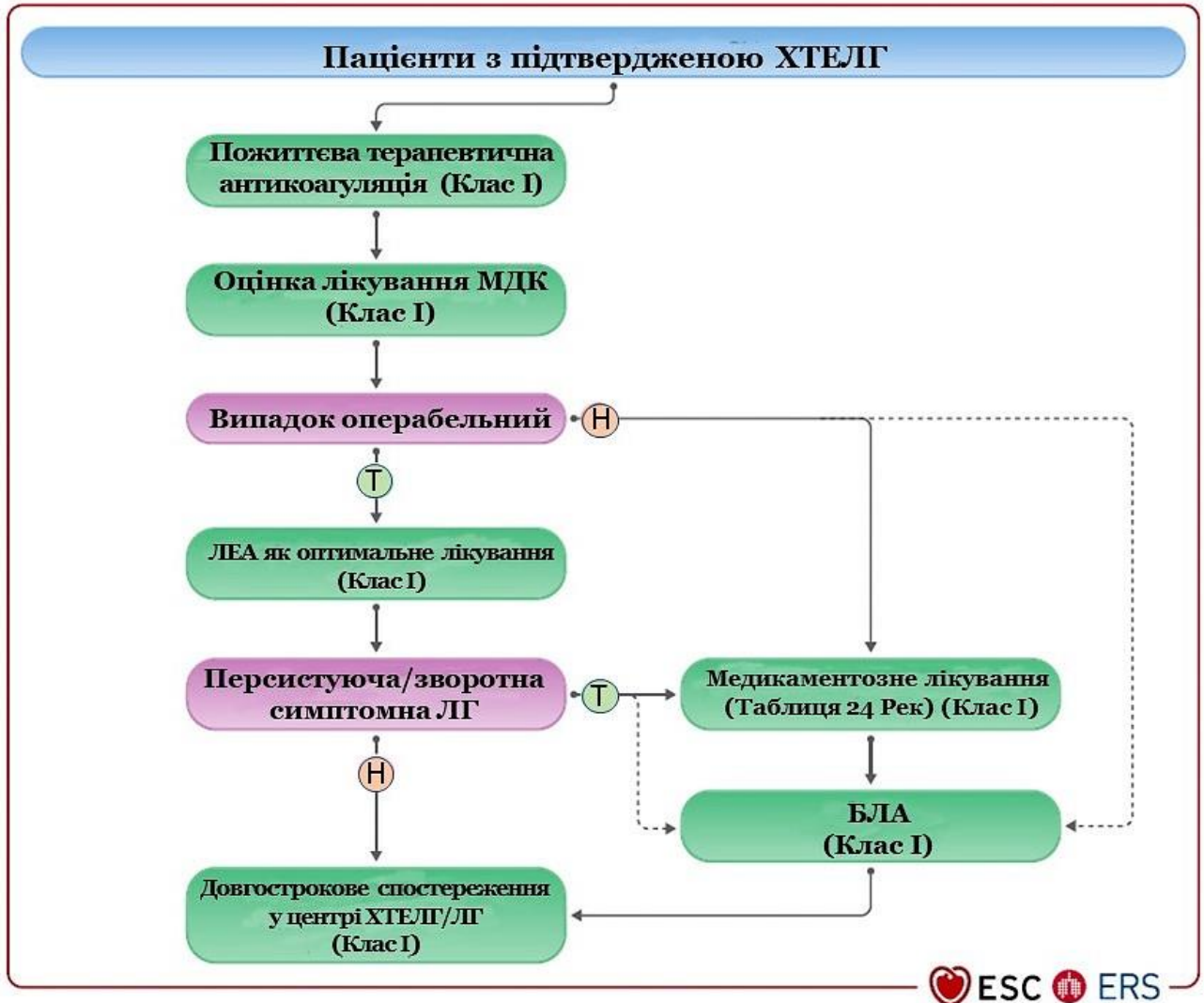


Рисунок 14. Стратегія лікування хронічної тромбоемболічної легеневої гіпертензії

БЛА – балонна легенева ангіопластика, ЛАГ – легенева артеріальна гіпертензія, ЛЕА – легенева ендартеректомія, ЛГ – легенева гіпертензія, МДК – мультидисциплінарна команда, ХТЕЗЛ – хронічне тромбоемболічне захворювання легень, ХТЕЛГ – хронічна тромбоемболічна легенева гіпертензія, Н – ні, ОЛС – опір легневих судин, Рек. – рекомендації, Од. Вуда – одиниця Вуда, Т – так.

а – Вибрані симптомні пацієнти з ХТЕЗЛ без ЛГ також можуть лікуватися за допомогою ЛЕА та БЛА.

б – Зустрічі МДК можуть бути віртуальними.

с – Оцінка лікування може відрізнятися залежно від рівня експертизи щодо ЛЕА та БЛА.

д – Для неоперабельних пацієнтів із ОЛС >4 од. Вуда слід розглянути питання про медикаментозну терапію перед БЛА; е обмежені дані щодо БЛА як терапії першої лінії.

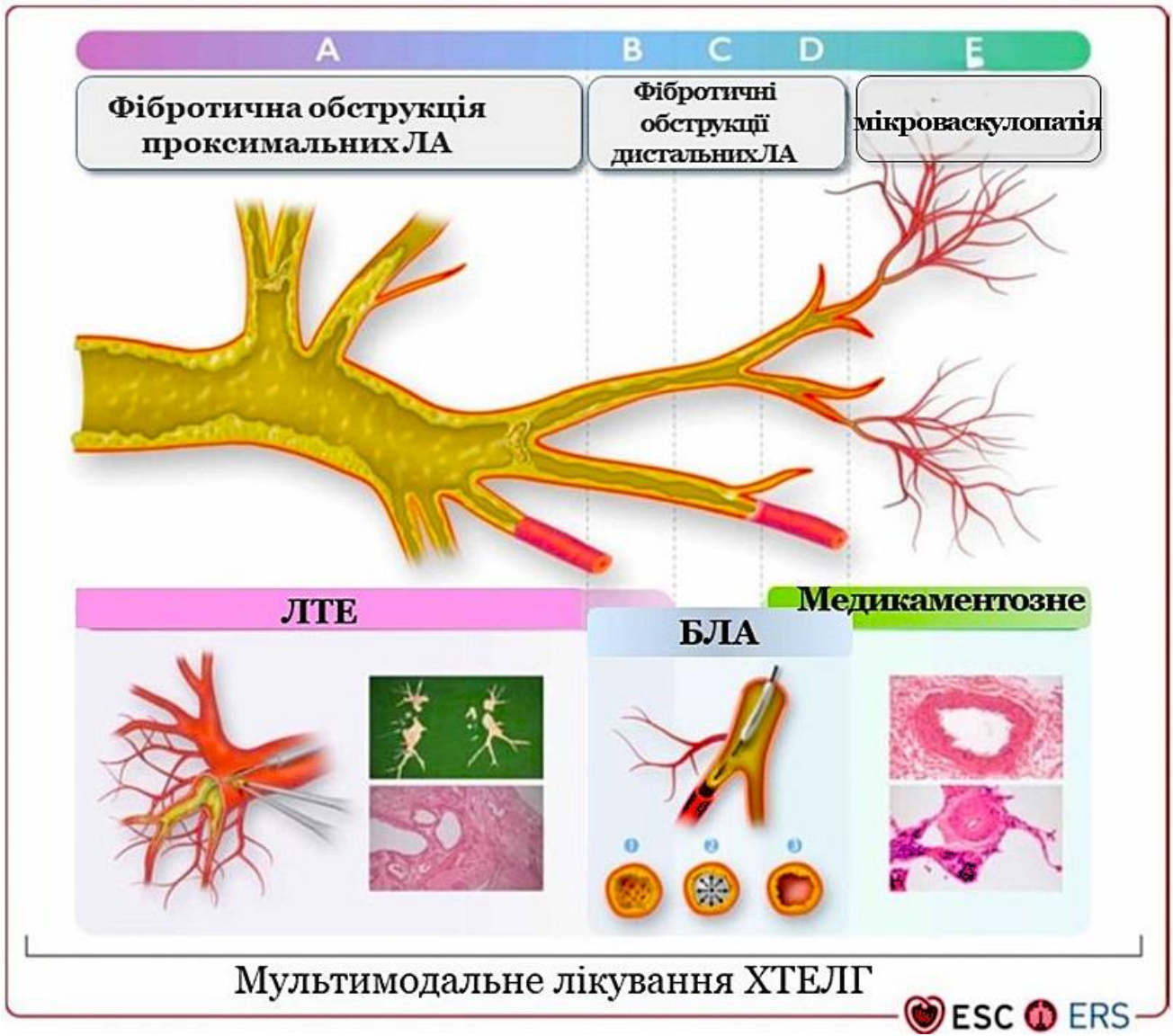


Рисунок 15. Перекриття в лікуванні/мультиmodalьні підходи при хронічній тромбоемболічній легеневій гіпертензії

БЛА – балонна легенева ангіопластика, ЛА – легеневі артерії, ЛТЕ – легенева тромбендартеріоектомія, ХТЕЛГ – хронічна тромбоемболічна легенева гіпертензія.

Верхні панелі: (А) Фібротична обструкція проксимальних ЛА (судини діаметром 10-40 мм). (В) Фібозна обструкція дистальних сегментарних та субсегментарних ЛА потенційно підходять і для ЛТЕ, і для БЛА (судини діаметром 2-10 мм). (С) Фібротична обструкція дистальних субсегментарних ЛА з павутиноподібним ураженням субсегментарної гілки ЛА підходить для БЛА (судини діаметром 0,5-5 мм). (D) Фібротична обструкція дистальних субсегментарних ЛА з павутиноподібним ураженням, яка може супроводжуватися мікрovasкулопатією (судини діаметром <0,5 мм). (Е) Мікрovasкулопатія (судини діаметром <0,05 мм) має лікуватися медикаментозно. Нижні панелі: (А) зліва: ЛТЕ; судини діаметром 0,2-3 см. Права ЛА відкрита та відсмоктувальний розсікач розміщено між стінкою артерії та фібротичними масами. Подальше просування всередині артерії вниз до сегментарного та субсегментарного рівнів, фібротичний матеріал відокремлюється від стінки та видаляється пінцетом. (А) справа: зразок матеріалу видаленого при ЛТЕ з «хвостом» субсегментарних гілок ЛА, у поперечному розрізі частково організовані та пронизані тромботичні маси видалені при дисекції великої ЛА під час ЛТЕ. (В, С, D) Провідник

вставлений між фібротичними масами (1), потім балон роздувається, що веде до руйнування (2). Фібротичний матеріал з'єднаний із стінкою (3). (Е) Малі ЛА м'язевого типу з ексцентричним фіброзом інтими, її потовщенням та проліферацією – місце дії медикаментозної терапії.

10.2.1. Хірургічне лікування

Хірургічна легенева тромбendarтеріоектомія (ЛТЕ) є вибором лікування для пацієнтів з доступними ураженнями ЛА [102]. Оскільки операція може нормалізувати легеневу гемодинаміку (зниження ОЛС на 65%) [766] та покращити функціональну здатність, для оцінки операбельності пацієнта та прийняття остаточного рішення щодо лікування є обов'язковим формування експертної мультидисциплінарної команди, яка включає хірурга з достатнім досвідом виконання операцій ЛТЕ (на місці або в тісній співпраці) [102].

Визначення операбельності базується на досвіді команди, доступності уражень ЛА, кореляції між тяжкістю ЛГ та ступенем обструкції ЛА та наявності супутніх захворювань [767]. Хірургічна техніка складна, але добре стандартизована з понад 30-річним досвідом. Вона полягає у повній двосторонній ендартеректомії ЛА до сегментарного та субсегментарного рівнів під час глибокої гіпотермічної зупинки кровообігу (рисунок 15) [767,768]. У спеціалізованих центрах ХТЕЛГ хірургічні результати добрі, з рівнем периопераційної смертності менше 2,5% завдяки покращеному веденню пацієнтів із серцевими та легневими ускладненнями та використанню пристроїв екстракорпоральної мембранної оксигенації [768]. Післяопераційна ЛГ часто спостерігається (близько 25%) [766], але довгострокові результати після операції ЛТЕ є відмінними щодо виживаності (в середньому 90% через 3 роки) та якості життя [769-771], навіть у пацієнтів з дистальними обструкціями ЛА [772]. З іншого боку, пацієнти з проксимальними ураженнями, які визнані операбельними, але відмовляються від операції, мають погані довгострокові результати, з 5-річною виживаністю 53% порівняно з 83% у пацієнтів, яким проведено ЛТЕ [773]. Тому ЛТЕ слід пропонувати всім операбельним пацієнтам, які мають сприятливе співвідношення ризик:користь, і бажано це робити під час особистої консультації між пацієнтом та хірургом [102].

Відібраних симптомних пацієнтів з ХТЕЗЛ без ЛГ можна успішно лікувати за допомогою ЛТЕ, з клінічними та гемодинамічними покращеннями у стані спокою та при фізичному навантаженні [135,774]. Необхідно ретельно оцінити співвідношення ризику:користь у цих пацієнтів.

10.2.2. Медикаментозна терапія

Для лікування мікросудинного компонента ХТЕЛГ (рисунок 15) медикаментозна терапія зазвичай використовувалась поза показаннями ("off-label") базуючись на результатах неконтрольованих досліджень та/або регіональних ухвалень. Тим часом три РКД були успішно проведені. Перше дослідження, фаза 3, вивчало ефективність ріоцигуату у пацієнтів з неоперабельною ХТЕЛГ або тих, у кого збереглася/рецидивувала ЛГ після ЛТЕ [775]. Ріоцигуат, після 16 тижнів терапії, збільшив дистанцію при проведенні 6-ХТ та знизив ОЛС на 31% порівняно

із плацебо, і був затверджений як такий, що має показання ХТЕЛГ. Трепростиніл підшкірно був досліджений у дослідженні фази 3, яке показало збільшення дистанції 6-ХТ на 24 тижні у пацієнтів з неоперабельною ХТЕЛГ або тих, у кого збереглася/рецидивувала ЛГ після ЛТЕ, при високій дозі порівняно з низькою дозою [776]. Підшкірний трепростиніл затверджений для лікування ХТЕЛГ. У дослідженні фази 2, що включало лише пацієнтів з неоперабельною ХТЕЛГ, мацитентан 10 мг зменшив ОЛС та збільшив дистанцію 6-ХТ порівняно з плацебо на 16 та 24 тижні відповідно [777]. Триває дослідження фази 3 для оцінки безпеки та ефективності мацитентану 75 мг у пацієнтів з неоперабельною або стійкою/рецидивуючою ХТЕЛГ (NCT04271475).

Інші лікарські засоби – іФДЕ-5 (наприклад, силденафіл) та АЕР (наприклад, бозентан) – використовувалися поза показаннями, оскільки їх ефективність при неоперабельній ХТЕЛГ не була доведена РКД або даними реєстрів [769,778,779]. Однак, пероральна комбінована терапія, яка включала іФДЕ-5 та АЕР, є поширеною практикою у пацієнтів з ХТЕЛГ із тяжкими гемодинамічними порушеннями [780].

Коментар робочої групи: Ріоцигуат та трепростиніл мають прямі показання для застосування: ХТЕЛГ у неоперабельних пацієнтів або пацієнтів, у яких залишається ЛГ після оперативного втручання. Дослідження MASCIS-TERH (NCT04271475) було припинено достроково через відсутність нових даних щодо безпеки та ефективності мацитентану 75 мг на проміжному етапі аналізу даних.

10.2.3. Інтервенційне лікування

БЛА (рисунок 15) стала затвердженим методом лікування для відібраних пацієнтів з неоперабельною ХТЕЛГ або стійкою/рецидивуючою ЛГ після ЛТЕ, покращуючи гемодинаміку (зниження ОЛС на 49-66%), функцію правих відділів серця та толерантність до фізичного навантаження [781-794]. Довгострокові результати є обнадійливими, але докази все ще обмежені [795].

Перевагу надають поетапній інтервенційній процедурі, коли за одну процедуру відкривають обмежену кількість сегментів ЛА [102,788]. Кількість необхідних сеансів та гемодинамічні результати залежать від досвіду [781]. Хоча БЛА є ефективною, вона пов'язана з серйозними ускладненнями, які можуть бути фатальними. Процедурні та післяінтервенційні ускладнення включають судинні пошкодження через перфорацію дротом з пошкодженням легень з кровохарканням та/або гіпоксією [102,781,796,797]. Як і для всіх інтервенційних процедур, рівень ускладнень зменшується з часом виконання (навчання) [781]. Тому цю процедуру слід проводити в центрах ХТЕЛГ з великим обсягом пацієнтів для інтервенційного втручання. Оскільки частоту інтервенційних ускладнень можна знизити за допомогою медикаментозного попереднього лікування, пацієнтів з ОЛС понад 4 од. Вуда слід лікувати перед БЛА (рисунок 15) [798].

Відібраних симптомних пацієнтів з ХТЕЗЛ без ЛГ та сегментарними/субсегментарними ураженнями можна успішно лікувати за допомогою БЛА з клінічним та гемодинамічним покращенням у стані спокою та при фізичному навантаженні [799].

Попередні дані щодо денервації легеневої артерії вказують на покращення переносимості фізичного навантаження та легеневої гемодинаміки у пацієнтів зі стійкою ЛГ після ЛТЕ [800]. Подальше підтвердження очікується.

Коментар робочої групи: на момент розробки даної клінічної настанови в Україні не проводяться інвазивні процедури для лікування ХТЕЛГ.

10.2.4. Мультиmodalьне лікування

Мультиmodalьне лікування, включаючи хірургію, медикаментозну терапію та інтервенційне лікування, пропонується відібраним пацієнтам з ХТЕЛГ (рисунок 15) [102].

Використання медикаментозної терапії у пацієнтів з високим передопераційним ОЛС для покращення легеневої гемодинаміки перед ЛТЕ є загальноприйнятою практикою, але все ще залишається суперечливою, оскільки вважається, що це затримує своєчасне направлення на хірургічне лікування, отже, це впливає на остаточний результат лікування [801-803].

Значна частина симптомних пацієнтів може мати стійку або рецидивуючу ЛГ після ЛТЕ. Вони можуть отримати користь від медикаментозної та/або інтервенційної терапії (рисунок 15) [804-806]. СрТЛА ≥ 30 мм рт.ст. асоціюється з початком медикаментозної терапії після ЛТЕ, а СрТЛА ≥ 38 мм рт.ст. та ОЛС ≥ 5 од. Вуда асоціюється з гіршою довгостроковою виживаністю [806].

Деякі пацієнти з ХТЕЛГ можуть мати змішані анатомічні ураження, з хірургічно доступними ураженнями в одній легені та неоперабельними ураженнями в іншій легені. Такі пацієнти можуть отримати користь від комбінованого підходу з БЛА (до або під час хірургії) та ЛТЕ для зниження хірургічного ризику та покращення остаточного результату [807].

Рекомендації щодо БЛА та медикаментозної терапії у пацієнтів з неоперабельною ХТЕЛГ були встановлені на основі ключового нарративного питання 8 (додаткові дані, розділ 10.1).

Рекомендація щодо використання медикаментозної терапії перед інтервенційною терапією у пацієнтів з ХТЕЛГ, яких вважають неоперабельними, але кандидатами на БЛА, базується на дослідженні ПЛКП IV (додаткові дані, розділ 10.2). Докази свідчать, що передлікування покращує легеневу гемодинаміку та безпеку процедури. Це підтверджується клінічним досвідом членів Робочої групи. Однак через низьку достовірність доказів рекомендація є умовною.

Коментар робочої групи: нещодавнє дослідження продемонструвало, що комбіноване застосування ріоцигуату та БЛА у пацієнтів з ХТЕЛГ, які були визнані неоперабельними для проведення ЛТЕ, дозволяє отримати значно краще виживання, ніж застосування монолікування [Wiedenroth CB, Rolf A, Steinhaus K, Adameit MSD, Kriechbaum SD, Haas M, Roller F, Hamm CW, Ghofrani HA, Mayer E, Breithecker A, Guth S, Liebetrau C. Riociguat and balloon pulmonary angioplasty improve prognosis in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary Hypertension. *J Heart Lung Transplant.* 2023 Jan;42(1):134-139. doi: 10.1016/j.healun.2022.08.011].

10.2.5. Спостереження

Незалежно від результату ЛТЕ/БЛА, пацієнтів слід регулярно спостерігати, включаючи інвазивну оцінку за допомогою КПС через 3-6 місяців після втручання, що дозволяє розглядати мультимодальний підхід до лікування. Після успішного лікування рекомендовано щорічне неінвазивне спостереження, включаючи ехокардіографію та оцінку толерантності до фізичного навантаження, оскільки було описано рецидиви ЛГ (рисунок 14) [806].

Оцінка ризику за допомогою або шкали ризику ЄТК/ЄРТ, або REVEAL, розробленої для ЛАГ, була валідована у медикаментозно лікованих пацієнтів з ХТЕЛГ [300,808,809], але невідомо, чи має її використання будь-які терапевтичні наслідки або чи впливає на результат.

Немає даних або консенсусу щодо того, якою є терапевтична мета після ЛТЕ/БЛА або медикаментозної терапії у пацієнтів з ХТЕЛГ. Більшість експертів вважають, що метою є досягнення кращого функціонального класу (I-II ФК ВООЗ) та/або нормалізація або майже нормалізація гемодинаміки у стані спокою, яку оцінюють при КПС через 3-6 місяців після процедури (ЛТЕ або остання БЛА), та покращення якості життя.

10.3. Команда з хронічної тромбоемболічної легеневої гіпертензії та критерії досвіду

Для оптимізації перебігу хвороби центри ХТЕЛГ повинні відповідати критеріям центру ЛГ (розділ 12) і мати мультидисциплінарну команду ХТЕЛГ, що складається з хірурга, який має достатній досвід проведення ЛТЕ, інтервенціоніста, який володіє методикою виконання БЛА, спеціаліста з ЛГ та торакального радіолога, навчених у центрах з великим обсягом проведення ЛТЕ та/або БЛА. Команда повинна регулярно зустрічатися для розгляду нових направлень та випадків після лікування. Ідеально, щоб центри ХТЕЛГ проводили більше 50 операцій ЛТЕ на рік [810] та мали більше 30 пацієнтів або виконували 100 процедур БЛА на рік [781], оскільки ці цифри асоціюються з кращими результатами. Центри ХТЕЛГ також повинні проводити медикаментозне лікування пацієнтів. Виходячи з регіональних вимог, ці цифри можуть бути скориговані відповідно до населення

країни, але ідеально концентрувати ведення та експертизу пацієнтів у центрах з великим обсягом.

Рекомендаційна таблиця 24А. Рекомендації щодо хронічної тромбоемболічної легеневої гіпертензії та хронічного тромбоемболічного захворювання легень без легеневої гіпертензії

| Рекомендація | Клас рекомендації | Рівень доказовості |
|---|-------------------|--------------------|
| Хронічна тромбоемболічна легенева гіпертензія | | |
| Довічна у терапевтичних дозах антикоагулянтна терапія рекомендована для всіх пацієнтів із ХТЕЛГ [762] | I | C |
| Пацієнтам з ХТЕЛГ рекомендовано тестування на антифосфоліпідний синдром | I | C |
| Пацієнтам з ХТЕЛГ та антифосфоліпідним синдромом рекомендована антикоагулянтна терапія антагоністами вітаміну К [103,764,765] | I | C |
| Рекомендується, щоб усі пацієнти з ХТЕЛГ були оглянуті командою ХТЕЛГ для оцінки мультимодального ведення [54] | I | C |
| ЛТЕ рекомендована як лікування вибору для пацієнтів із ХТЕЛГ та фіброзними обструкціями в легеневих артеріях, доступних для хірургічного втручання [54,102] | I | B |
| БЛА рекомендована пацієнтам, які мають технічно недоступні ураження або мають залишкову ЛГ після ЛТЕ та дистальні обструкції, які піддаються балонному втручанню [54,102,783,784,789,793,798,811] | I | B |
| Ріоцигуат рекомендований для симптомних пацієнтів із неоперабельною ХТЕЛГ або персистуючою/рецидивуючою ЛГ після ЛТЕ [775] | I | B |
| Рекомендується тривале спостереження після ЛТЕ та БЛА, а також за пацієнтами з ХТЕЛГ, стабілізований за допомогою медикаментозної терапії [782,805,806,812] | I | C |
| Мультимодальний підхід слід застосовувати для ведення пацієнтів із стійкою ЛГ після ЛТЕ та у пацієнтів з неоперабельною ХТЕЛГ [804,805,812] | IIa | C |
| Трепростиніл підшкірно можна розглянути у пацієнтів з III-IV ФК ВООЗ, які мають неоперабельну ХТЕЛГ або стійку/рецидивуючу ЛГ після ЛТЕ [776] | IIb | B |
| Застосування лікарських засобів, схвалених для лікування ЛАГ, не за призначенням (off-label), можна розглядати у симптомних пацієнтів із неоперабельною ХТЕЛГ [55,777-779,801,803] | IIb | B |
| У пацієнтів з неоперабельною ХТЕЛГ можна розглянути комбінацію стимулятора рГЦ/іФДЕ-5, АЕР [777] або парентеральних аналогів простацикліну [776] | IIb | C |
| БЛА можна розглянути для пацієнтів з технічно доступними ураженнями з високою часткою дистальних обструкцій і з | IIb | C |

| | | |
|---|-----|---|
| несприятливим співвідношенням ризик:користь для проведення ЛТЕ | | |
| Хронічна тромбоемболічна хвороба легень без легеневої гіпертензії | | |
| У пацієнтів із ХТЕЗЛ без ЛГ довготривалу антикоагулянтну терапію слід розглядати на індивідуальній основі* | IIA | C |
| У окремих симптомних пацієнтів із ХТЕЗЛ без ЛГ слід розглянути перспективи пульмональної ендартеректомії або балонної ангіопластики легеневих артерій | IIA | C |

Рекомендаційна таблиця 24Б. Рекомендації щодо хронічної тромбоемболічної легеневої гіпертензії та хронічного тромбоемболічного захворювання легень без легеневої гіпертензії

| Рекомендація | Клас | | Клас рекомендації | Рівень доказовості |
|--|--------------------|-------------------|-------------------|--------------------|
| | Якість доказовості | Сила рекомендації | | |
| У пацієнтів із ХТЕЛГ, які є кандидатами на балонну ангіопластику легеневих артерій, до втручання слід розглянути можливість використання медикаментозної терапії [798] | Дуже низька | Умовна | IIa | B |

АЕР – антагоністи ендотелінових рецепторів, БЛА – балонна легенева ангіопластика, іФДЕ-5 – інгібітори фосфодіестерази 5, ЛГ – легенева гіпертензія, ЛТЕ – легенева тромбendarтеріоектомія, ХТЕЛГ – хронічна тромбоемболічна легенева гіпертензія, ХТЕЗЛ – хронічна тромбоемболічне захворювання легень.

* – Довгострокова антикоагулянтна терапія рекомендована, якщо ризик рецидиву тромбоемболії легеневої артерії є середнім або високим [103], або коли в анамнезі немає венозної тромбоемболії.

11. ЛЕГЕНЕВА ГІПЕРТЕНЗІЯ З НЕЯСНИМИ ТА/АБО МУЛЬТИФАКТОРНИМИ МЕХАНІЗМАМИ ВИНИКНЕННЯ (ГРУПА 5)

ЛГ з неясними та/або мультифакторними механізмами розвитку (таблиця 24) включає кілька станів, які можуть ускладнюватися складними та іноді взаємоперекриваючими ураженнями легеневих судин. Хоча група 5 ЛГ представляє менш досліджені форми ЛГ, вона складає значну частину глобального тягаря ЛГ [1]. Група 5 ЛГ включає: гематологічні захворювання, такі як серпоподібна клітинна анемія (СПКА) та хронічні мієлопроліферативні новоутворення; системні розлади, такі як саркоїдоз; метаболічні захворювання, такі як хвороба накопичення глікогену; та інші, такі як хронічна ниркова недостатність, пухлинна легенева тромбоангіопатія та фіброзний медіастиніт. Спільною рисою цих захворювань є те, що механізми ЛГ погано розуміються, а чинники, що сприяють, можуть включати, окремо або в комбінації: гіпоксичну легеневу вазоконстрикцію, ремоделювання легеневих судин, тромбоз, фіброзне руйнування та/або зовнішнє стискання легеневих судин, легеневий васкуліт, серцеву недостатність з високим серцевим

викидом та лівошлуночкову серцеву недостатність. Ці пацієнти потребують ретельної оцінки, а лікування повинно бути спрямоване на основне захворювання.

Таблиця 24. Легенева гіпертензія з неясними та/або багатофакторними механізмами виникнення

| Розлади, пов'язані з легеневою гіпертензією | |
|--|---|
| Гематологічні розлади | Спадкова та набута хронічна гемолітична анемія <ul style="list-style-type: none"> • Серповидноклітинна анемія • β-таласемія • Сфероцитоз • Стоматоцитоз • Аутоімунні розлади Хронічні мієлопроліферативні розлади <ul style="list-style-type: none"> • Хронічна мієлогенна лейкемія • Справжня поліцитемія • Ідіопатичний мієлофіброз • Есенціальна тромбоцитопенія • Інші |
| Системні розлади | Саркоїдоз Легеневий гістіоцитоз клітин Лангерганса Нейрофіброматоз 1-го типу |
| Метаболічні розлади | Хвороба накопичення глікогену Хвороба Гоше |
| Хронічна ниркова недостатність без/з гемодіалізом | |
| Мікроангіопатія, пов'язана із легневим пухлинним тромбозом | |
| Фіброзний медиастиніт | |

11.1. Гематологічні порушення

При гемоглобінопатіях і хронічних гемолітичних анеміях, включаючи СПКА, ЛГ стала основною причиною захворюваності та смертності. Поширеність ЛГ, підтвердженої КПС, становила 6-10% у дослідженнях із дорослими пацієнтами зі стабільною СПКА [93,94,813]. Пацієнти з СПКА та прекапілярною ЛГ частіше є гомозиготними за гемоглобіном S, хоча деякі мають S- β 0 таласемію (S- β 0 thal) або гемоглобін СПКА [814]. Тромботичні ураження є основним компонентом ЛГ, пов'язаної з СПКА, частіше зустрічаються при гемоглобіні СПКА [814]. Пацієнти з ЛГ і СПКА повинні спостерігатися мультидисциплінарними командами з СПКА та ЛГ, оскільки лікування анемії є ключовою частиною лікування [814]. Існує недостатньо даних для підтримки використання лікарських засобів для лікування ЛАГ у пацієнтів з ЛГ, пов'язаною з СПКА. У дослідженні пацієнтів з СПКА, у яких швидкість ТР становила $\geq 2,7$ м/с і дистанція 6-ХТ становила 150-500 м, лікування силденафілом не показало впливу на пройдену дистанцію, об'єм ТР або рівень НКМНУП, але збільшило кількість госпіталізацій через біль [815]. Попередні дані

свідчать про короткострокову та довгострокову користь хронічних обмінних трансфузій крові у пацієнтів з прекапілярною ЛГ, що ускладнює СПКА [816]. Прекапілярна ЛГ, що ускладнює СПКА, має важливий вплив на виживаність, з загальним рівнем смертності 2,0-5,3% у різних популяціях з аналогічним періодом спостереження (26 місяців та 18 місяців відповідно) [94,817]. У випадку β -таласемії інвазивна гемодинамічна оцінка підтвердила прекапілярну ЛГ у 2,1% випадків, тоді як посткапілярний профіль було знайдено у 0,3% [818]. Потенційні стратегії лікування очікують на глибше розуміння патофізіологічних механізмів. При сфероцитозі спленектомія є фактором ризику для ХТЕЛГ [819].

У пацієнтів із хронічними мієлопроліферативними розладами було описано кілька причин ЛГ [820]. У разі хронічного мієлолейкозу збільшення селезінки та анемія можуть призводити до розвитку гіперкінетичного синдрому. Гепатоспленомегалія також може спричинити розвиток Порт-ЛАГ. Відомі випадки потенційно оборотної ЛАГ при застосуванні таких лікарських засобів, як дазатиніб, бозутиніб і понатиніб. У разі справжньої поліцитемії та есенціальної тромбоцитемії підвищується ризик венозної тромбоемболії та ХТЕЛГ. Окрім того, тромб у печінкових венах може призвести до синдрому Бадда-Кіарі та, як наслідок, до Порт-ЛАГ. Позалегеневий гемопоез у легенях, який ускладнює ідіопатичний або вторинний мієлофіброз, також може спричинити диспное та ЛГ.

ЛГ у групі 5 може також спостерігатися при інших гематологічних захворюваннях, таких як загальний варіабельний імунodefіцит, захворювання, пов'язане з імуноглобуліном G4, хвороба Каслмана та синдром POEMS (полінейропатія, органомегалія, ендокринопатія, моноклональна гаммапатія, зміни шкіри) [821-823].

11.2. Системні порушення

За повідомленнями, поширеність ЛГ серед пацієнтів із саркоїдозом становить 6-20% [824]. Причини є мультифакторними, включаючи фіброзуюче захворювання легень, гранульоми в легеневих артеріях і/або легеневих венах, фіброзуючий медіастиніт та/або зовнішнє стискання лімфатичними вузлами, легеневий васкуліт, ХТЕЛГ і Порт-ЛАГ [58,825]. Це пов'язано з високою захворюваністю та підвищеною смертністю порівняно з саркоїдозом без ЛГ [58,825]. Згідно реєстру факторами, які незалежно були пов'язані з прогнозом, включали показники функції легень (співвідношення ОФВ1 до ФЖЄЛ і DLCO) і толерантність до фізичного навантаження (тест 6-ти хвилинної ходьби) [58]. У великому дослідженні тяжкого саркоїдозу, асоційованого з ЛГ, лікарські засоби для лікування ЛАГ покращили короткострокову легеневу гемодинаміку без покращення дистанції 6-ХТ [59]. Невеликі рандомізовані контрольовані дослідження продемонстрували ефективність лікарських засобів для лікування ЛАГ у цих пацієнтів, але це потребує підтвердження у більших дослідженнях [826]. Кортикостероїди або імуносупресивна терапія можуть покращити гемодинаміку у вибраних пацієнтів з активним гранулематозним захворюванням. Важливо відзначити, що коли

підозрюється компресія легеневих судин (фіброзуючий медіастиніт та/або зовнішнє стискання лімфатичними вузлами), результати КТ ангіографії легень та ПЕТ-КТ забезпечують додаткову інформацію, яка виправдовує застосування ендovasкулярних та/або протизапальних підходів. Довгострокове виживання залишається низьким при саркоїдозі, асоційованому з ЛГ, що робить трансплантацію легень розумним варіантом лікування для вибраних тяжких випадків.

У випадку легеневого гістіоцитозу Лангерганса зниження фізичної працездатності, вірогідно, не пов'язане з вентиляційними обмеженнями, але може бути пов'язане з дисфункцією легеневих судин. У 29 пацієнтів з ЛГ, асоційованою з легневим гістіоцитозом Лангерганса, лікарські засоби для лікування ЛАГ покращили гемодинаміку без погіршення рівня кисню [827].

Легенева гіпертензія, асоційована з нейрофіброматозом типу 1, є рідкісним, але тяжким ускладненням, яке характеризується переважанням серед жінок (співвідношення жінки/чоловіки 3,9:1) [828]. У цих пацієнтів спостерігається специфічне ураження легеневих судин, і, незважаючи на потенційний короткостроковий ефект лікарських засобів для лікування ЛАГ, прогноз залишається поганим. Трансплантацію легень слід розглядати у вибраних пацієнтів із тяжкою формою захворювання. При наявності задишки необхідно провести скринінг на ІЗЛ за допомогою КТ без контрасту та на ЛГ за допомогою ехокардіографії [828].

11.3. Метаболічні порушення

Хвороби накопичення глікогену викликані генетичними змінами в обміні глікогену, і випадки ЛГ були пов'язані при хворобі накопичення глікогену типу 1 і 2 [829]. Випадки ЛГ переважно описані при хворобі накопичення глікогену типу 1, при якій це може, частково, бути спричинено вазоконстрикторними амінами, такими як серотонін. У деяких сповіщеннях лікарські засоби для лікування ЛАГ використовувалися [830].

У пацієнтів із хворобою Гоше, які не отримували лікування, може розвинути ЛГ, що спричинена комбінацією факторів, включаючи аспленію, закупорку судин аномальними макрофагами та ремоделювання легеневих судин. Лікування ферментозамісною терапією може покращити перебіг ЛГ.

11.4. Хронічна ниркова недостатність

Хоча хронічна ниркова недостатність загалом визнається причиною ЛГ, патогенез ЛГ залишається погано зрозумілим, і ЛГ спостерігається у пацієнтів до та під час різних діалітичних процедур [831]. Недавнє дослідження з КПС 3504 пацієнтів із хронічною хворобою нирок показало, що найпоширенішим фенотипом є комбінована (змішана) посткапілярна ЛГ, і цей фенотип має найвищу смертність [832]. Посткапілярна ЛГ була описана у 65% пацієнтів, які отримували гемодіаліз, та у 71% пацієнтів без замісної терапії нирок [833].

11.5. Тромботична мікроангіопатія при пухлинах легень

Легенева пухлинна тромботична мікроангіопатія пов'язана із мікроемболією пухлинними клітинами з оклюзійним фіброзно-інтимальним ремоделюванням малих легеневиx артерій, легеневиx вен та лімфатичних судин. Це рідкісна причина ЛГ, яка виникає внаслідок кількох механізмів, але, ймовірно, залишається недодіагностованою, що підтверджується результатами розтинів [834]. Це порушення асоціюється з карциномами, зокрема карциномою шлунка. Прогресуюча оклюзія судин зрештою призводить до ЛГ, яка часто є тяжкою, виникає раптово, швидко прогресує і супроводжується прогресуючою гіпоксемією. КТ грудної клітки може показувати плямисті затемнення у вигляді матового скла та септальні знаки (маскування під легеневу венозноклюзійну хворобу).

11.6. Фіброзуєчий медіастиніт

Фіброзуєчий медіастиніт викликаний проліферацією фіброзної тканини в медіастині, що охоплює органи медіастину та стискає медіастинальні бронхосудинні структури [835]. Пре- або посткапілярна ЛГ може ускладнювати перебіг фіброзуєчого медіастиніту через зовнішнє стиснення легеневиx артерій та/або легеневиx вен. Фіброзуєчий медіастиніт може бути ідіопатичним або викликаним опроміненням, інфекцією (туберкульоз, гістоплазмоз) та системними захворюваннями, такими як саркоїдоз та хвороба, пов'язана з IgG4, фіброінфламаторним захворюванням, що характеризується підвищеним рівнем IgG4 у сироватці та інфільтрацією плазматичними клітинами IgG4+ і тяжким фіброзом в уражених тканинах [821]. Лікування повинно бути спрямоване на основне захворювання. Чітке клінічне покращення при застосуванні лікарських засобів для лікування ЛАГ не було описано. Пропонуються хірургічні та ендovasкулярні процедури для видалення або обходу артеріальних та/або венозних стисків.

За відсутності позитивних результатів РКД щодо застосування лікарських засобів для лікування ЛАГ у пацієнтів з ЛГ групи 5, лікування основного захворювання залишається стандартом ведення [836]. Важливо, що деякі захворювання, описані в таблиці 24, можуть мати легеневий венозний компонент, який може призвести до погіршення стану при застосуванні лікарських засобів для лікування ЛАГ, що вказує на те, що використання таких лікарських засобів не за призначенням має бути дуже обережним, якщо взагалі можливим.

Плацебо-контрольовані рандомізовані дослідження наразі проводяться у добре фенотипованих підгрупах ЛГ з неясними та/або мультифакторними механізмами, такими як ЛГ, асоційована із саркоїдозом.

12. ВИЗНАЧЕННЯ ЦЕНТРУ ЛЕГЕНЕВОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

Хоча ЛГ не є рідкісним станом, тяжкі форми ЛГ, особливо ЛАГ і ХТЕЛГ, потребують високоспеціалізованого лікування. Оскільки медичні центри з мультидисциплінарними командами та великим обсягом пацієнтів зазвичай

пропонують найкращий стандарт ведення, який призводить до кращих клінічних результатів, створення центрів ЛГ є клінічно та економічно дуже бажаним і підтримується пацієнтськими організаціями та науковими товариствами. Мета створення центру ЛГ полягає в тому, щоб: приймати нових пацієнтів за направленням; визначати та досліджувати причину ЛГ; ретельно фенотипувати та рутинно вести пацієнтів з використанням медичних, інтервенційних та хірургічних підходів; тісно співпрацювати з іншими закладами системи охорони здоров'я для забезпечення найкращих результатів для пацієнтів; проводити аудит (звітуючи про змішаний склад пацієнтів та показники якості); а також брати участь у клінічних та трансляційних дослідженнях і навчанні. Вимоги, що включають визначення, мультидисциплінарну структуру, кількість пацієнтів та процедур, рівень персоналу, а також навички та ресурси, необхідні у центрі ЛГ, описані нижче та на рисунку 16. Критерії для дитячих центрів та центрів ХТЕЛГ описані в інших розділах (відповідно розділи 7.8.3 та 10.3).

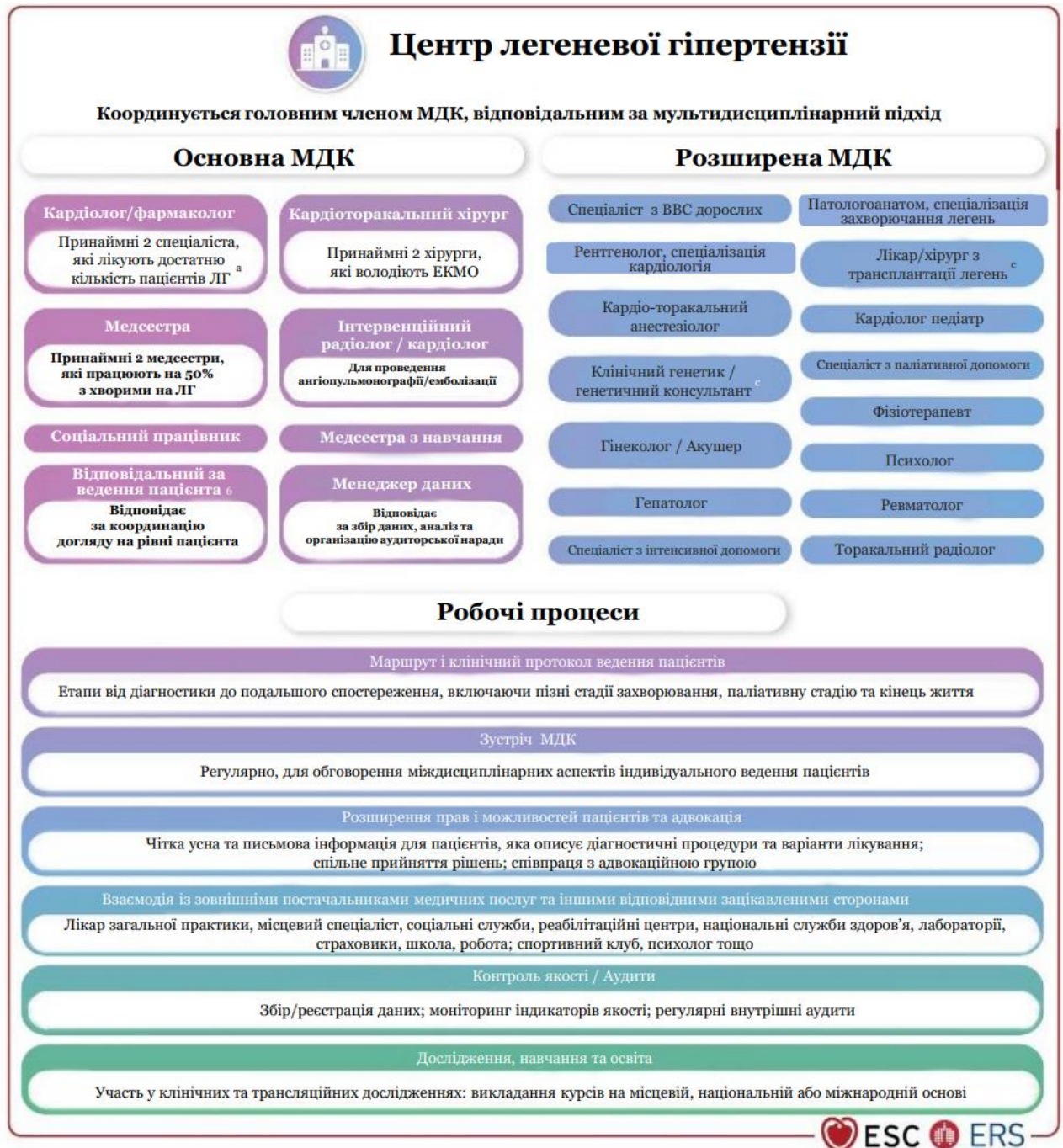


Рисунок 16. Схема центру легеневої гіпертензії

ВВС – вроджені вади серця, ЕКМО – екстракорпоральна мембранна оксигенація крові, ЛГ – легенева гіпертензія, МДК – мультидисциплінарна команда.

a – Кількість може бути адаптована відповідно до специфіки країни.

b – Відповідальним за ведення пацієнта може бути спеціально навчена медсестра, соціальний працівник, фізіотерапевт або адміністративний працівник з організаційного центру.

c – Можуть розташовуватися в партнерських центрах. Адаптовано до Biganzoli та ін. [846].

12.1. Устаткування та навички, необхідні для центру легеневої гіпертензії

Центри легеневої гіпертензії мають обслуговувати достатню кількість пацієнтів, які отримують терапію від ЛГ, а також мати потік нових пацієнтів, щоб відповідати своєму статусу. Відповідно до Рекомендацій Європейського товариства кардіологів/Європейського респіраторного товариства (ЄТК/ЄРТ) 2015 року щодо діагностики та лікування ЛГ та вимог Європейської референтної мережі щодо рідкісних респіраторних захворювань (ERN-LUNG), ідеальна кількість пацієнтів, яких має обслуговувати центр для дорослих щороку, не повинна бути меншою ніж 200, з яких щонайменше половина мають остаточний діагноз ЛАГ; центр ЛГ веде щонайменше 50 пацієнтів з ЛАГ або ХТЕЛГ і проводить, щонайменше, дві нові консультації на місяць з документально підтвердженою ЛАГ або ХТЕЛГ [25,26,837-839]. Ці цифри можуть бути адаптовані відповідно до специфічних характеристик країни (невелике населення, велика географічна територія) за умови, що встановлено міцну співпрацю з центрами з великим обсягом пацієнтів. Це наразі полегшується наявністю безпечних віртуальних платформ (наприклад, система управління клінічними пацієнтами ERN) [840].

Належна підготовка персоналу центру включає основні компетенції, які викладені у рамках безперервного професійного розвитку ЄРТ у сфері захворювань легневих судин [841], і ґрунтується на довірливих професійних діях, описаних у Основній навчальній програмі ЄТК [842].

Клінічні, лабораторні та візуалізаційні можливості центру включають: відділення, де медичні працівники мають досвід у лікуванні ЛГ; спеціалізовану амбулаторну службу; відділення інтенсивної терапії/реанімацію; цілодобову екстрену допомогу; відділення інтервенційної радіології; діагностичні відділення, які включають проведення ехокардіографії, КТ-сканування, ядерну медицину, МРТ, фізикальні тести та спірометрію; лабораторію катетеризації правих відділів серця; доступ до генетичного консультування та тестування; а також швидкий і легкий доступ до кардіоторакальної та судинної хірургії. Ключові діагностичні процедури виконуються у достатній кількості для гарантії експертизи (наприклад, вимоги ERN-LUNG) [837]. Аналогічно до центрів «передової терапії серцевої недостатності» [843], центри ЛГ пропонують повний спектр терапії ЛАГ, доступної у їхній країні (включаючи внутрішньовенні/підшкірні похідні простацикліну) та мають ранні протоколи направлення до центрів лікування ХТЕЛГ, трансплантації легень та реабілітаційних центрів. Оскільки оцінка та рання доступність нових лікарських засобів і методів є критично важливими, центри ЛГ беруть участь у спільних клінічних дослідженнях.

Регулярні мультидисциплінарні зустрічі команди, включаючи основних членів і, за необхідності, запрошених членів (розширена мультидисциплінарна команда) (рисунк 16), є необхідними для встановлення та адаптації індивідуальних шляхів ведення пацієнтів. Ведення пацієнтів (координація індивідуальних маршрутів пацієнтів) повинно включати адміністративну, соціальну та медичну підтримку.

Дистанційний доступ до центру ЛГ по телефону, електронній пошті або іншим способом є важливою частиною ведення. Необхідно впроваджувати стратегії для підвищення медичної грамотності та приймати спільні рішення для підтримки інструментів, які допомагають пацієнту прийняти рішення. Перехід від дитячого центру ЛГ до дорослого центру ЛГ вимагає належного планування для запобігання перерв у веденні. Залучення національних та/або міжнародних асоціацій пацієнтів допомагає розробити орієнтовану на пацієнта допомогу та поширювати медичні знання серед пацієнтів і їх опікунів.

Центри легеневої гіпертензії повинні реєструвати дані пацієнтів, використовуючи місцеві, національні або міжнародні реєстри пацієнтів, і мати можливість звітувати про індикатори процесу (дотримання діагностичних і лікувальних рекомендацій, включаючи трансплантацію легень) та індикатори результату лікування, такі як ФК ВООЗ, фізична здатність, гемодинаміка, якість життя, ускладнення та виживання. Вони повинні регулярно проходити аудит для оцінки якості наданої допомоги.

Рекомендаційна таблиця 25. Рекомендації для центрів легеневої гіпертензії

| Рекомендації | Клас рекомендації | Рівень доказовості |
|---|-------------------|--------------------|
| Рекомендується, щоб центри ЛГ надавали допомогу мультидисциплінарною командою (кардіолог, пульмонолог, ревматолог, медична сестра, радіолог, спеціаліст психологічної та соціальної підтримки та відповідна експертиза за потребою) | I | C |
| Рекомендується, щоб центри ЛГ мали прямі зв'язки та схеми швидкого направлення до інших служб (таких як генетичне консультування, ЛТЕ/БЛА, трансплантація легень та служба лікування вроджених вад серця у дорослих) | I | C |
| Рекомендовано, щоб центри ЛГ вели реєстр пацієнтів | I | C |
| Рекомендовано, щоб центри ЛГ співпрацювали з асоціаціями пацієнтів | I | C |
| Слід розглянути можливість акредитації центрів ЛГ (https://ec.europa.eu/health/ern/assessment_en) | IIa | C |
| Слід розглянути участь центрів ЛГ у спільних клінічних дослідженнях | IIa | C |
| Центри ЛГ повинні спостерігати за достатньою кількістю пацієнтів, щоб підтримувати експертний рівень (принаймні 50 пацієнтів з ЛАГ або ХТЕЛГ і щонайменше два нових випадки на місяць із задокументованою ЛАГ або ХТЕЛГ), а також розглянути можливість налагодження співпраці з центрами, де є великий обсяг пацієнтів | IIa | C |

БЛА – балонна легенева ангіопластика, ЛАГ – легенева артеріальна гіпертензія, ЛГ – легенева гіпертензія, ЛТЕ – легенева тромбодартеріоектомія, ХТЕЛГ – хронічна тромбоемболічна легенева гіпертензія.

12.2. Європейська референтна мережа

У 2017 році Європейська комісія запустила Європейські референтні мережі (ERN) для рідкісних захворювань, які включали ERN-LUNG з основною мережею ЛГ. Європейські референтні мережі орієнтовані на пацієнтів уповноважених центрів, які пропонують керівництво та найкращий стандарт медичної допомоги у транскордонному контексті в Європейському Союзі. Мережа ЛГ включає понад 20 повноправних членів, які щороку обслуговують 1500 нових пацієнтів з ЛАГ або ХТЕЛГ [844]. Вона також включає підтримуючі центри у Великій Британії та афілійованих партнерів (які не обов'язково мають відповідати мінімальним критеріям компетентності мережі ERN-LUNG). ERN-LUNG вимагає та контролює стандарти для цих центрів.

12.3. Асоціації пацієнтів та розширення можливостей пацієнтів

Центри легеневої гіпертензії повинні інформувати пацієнтів про їх асоціації та заохочувати їх до вступу в такі групи. Асоціації пацієнтів є цінним ресурсом для управління пацієнтами, оскільки вони надають освітню та емоційну підтримку і можуть мати позитивний вплив для подолання стресу, надаючи впевненість і формуючи погляди на життя [845]. Рекомендується, щоб центри ЛГ співпрацювали з асоціаціями пацієнтів в рамках ініціатив з розширення можливостей пацієнтів і покращення їхнього досвіду, вирішуючи такі питання, як медична грамотність, цифрові навички, здоровий спосіб життя, психічне здоров'я та самоуправління. Медична допомога може надаватись більш ефективно та результативно, якщо пацієнти є повноправними партнерами в цьому процесі.

13. КЛЮЧОВІ ПОЛОЖЕННЯ

1) Гемодинамічне визначення ЛГ було оновлено за параметром СрТЛА >20 мм рт.ст. Визначення ЛАГ також передбачає ОЛС >2 од. Вуда і ТЗЛА ≤15 мм рт.ст. Ці граничні значення краще відображають межі нормальних діапазонів, але поки що не асоціюються із новими терапевтичними рекомендаціями, оскільки ефективність терапії ЛАГ у пацієнтів з захворюванням судин легень та СрТЛА 21-24 мм рт.ст. і/або ОЛС 2-3 од. Вуда ще невідома.

2) Основний діагностичний алгоритм для ЛГ був спрощений, слідуючи триступеневому підходу: від підозри у лікарів першої ланки, оцінки за допомогою ЕхоКГ та підтвердження за допомогою КПС у центрах ЛГ. При наявності ознак, які асоціюються з гіршим прогнозом, виправданим є негайне направлення та лікування в центрах ЛГ.

3) Стратегія скринінгу ЛАГ у пацієнтів з системною склеродермією і тих, хто має ризик СЛАГ, пропонується на основі результатів опублікованих когортних досліджень. Її впровадження може скоротити час від появи симптомів до діагностики ЛАГ.

4) Покращене розпізнавання ознак на КТ і ЕхоКГ ХТЕЛГ під час гострої ТЕЛА, разом із систематичним спостереженням за пацієнтами після гострої ТЕЛА, як

зазначено у Рекомендаціях ЄТК/ЄРТ 2019 року щодо діагностики та лікування гострої ТЕЛА, повинно допомогти усунути «недодіагностування» ХТЕЛГ.

5) Оцінка стратифікації ризику за трьома групами при ЛАГ була уточнена після валідації в кількох реєстрах. Критерії МРТ та ЕхоКГ були додані до таблиці ЄТК/ЄРТ, уточнюючи неінвазивну оцінку під час діагностики.

6) Стратифікація ризику за чотирма напрямками, яка розділяє велику групу середнього ризику на проміжно-низький і проміжно-високий ризик, пропонується при подальшому спостереженні.

7) Алгоритм лікування ЛАГ був спрощений, з чітким акцентом на оцінці ризику, кардіопульмональних супутніх захворюваннях та цілях лікування. Початкова комбінована терапія та ескалація лікування під час подальшого спостереження, якщо це необхідно, є поточними стандартами.

8) Робоча група намагалася закрити розрив між дитячою та дорослою допомогою при ЛАГ із терапевтичними та подальшими стратегіями, заснованими на стратифікації ризику та відповіді на лікування, екстрапольованими з дорослих, але адаптованими для віку.

9) Рекомендації щодо питань, пов'язаних зі статтю, у пацієнтів з ЛАГ, включаючи вагітність, були оновлені, причому інформація та спільне прийняття рішень є ключовими моментами.

10) Рекомендації щодо реабілітації та програм фізичних вправ при ЛГ були оновлені після публікації додаткових підтверджуючих доказів.

11) Вперше надано рекомендації щодо медикаментозної терапії ЛГ для групи 3 ЛГ, які базуються на одному позитивному рандомізованому контрольованому дослідженні у пацієнтів з ІЗЛ.

12) Введено поняття ХТЕЗЛ з або без ЛГ, що дозволяє подальше дослідження природного перебігу та лікування за відсутності ЛГ.

13) Алгоритм лікування ХТЕЛГ був змінений, включаючи мультимодальну терапію з використанням хірургічного втручання, лікарських засобів для лікування ЛГ та БЛА.

14. ПРОГАЛИНИ В ДОКАЗОВІЙ БАЗІ

14.1. Легенева артеріальна гіпертензія (група 1)

- Необхідно встановити ефективність та безпеку лікарських засобів для лікування ЛАГ у пацієнтів групи 1 із СрТЛА 21-24 мм рт.ст., ОЛС 2-3 од. Вуда та ЛГ під час фізичного навантаження.

- Потрібно дослідити роль лікарських засобів для лікування ЛАГ у різних підгрупах ЛАГ, включаючи ЛАГ, пов'язану з шистосомозом.

- Оцінка стратифікації ризику при ЛАГ потребує подальшої проспективної валідації через дослідження, орієнтовані на кінцеві точки, та оптимізації для пацієнтів з ЛАГ та супутніми захворюваннями.

- Нові фенотипи ЛАГ, які спостерігаються у пацієнтів із значними кардіореспіраторними супутніми захворюваннями, є поширеними і повинні стати об'єктом більшої кількості досліджень.
- Потрібно додатково оцінити важливість фенотипів пацієнтів з ЛАГ та значущість супутніх захворювань для цільового лікування та досягнення кінцевих точок.
- Потрібно додатково оцінити вплив терапії ЛАГ та стратегій лікування на виживаність.
- З'являються лікарські засоби для лікування ЛАГ з новими механізмами дії і необхідно оцінити вплив їх додаткового використання на результати в рандомізованих контрольованих дослідженнях.
- Роль методів візуалізації правого шлуночка (ехокардіографія, МРТ серця) у діагностиці та стратифікації ризику при ЛАГ потребує подальшого вивчення. Запропоновані граничні значення для стратифікації ризику повинні бути належним чином валідовані в багатоцентрових дослідженнях.
- Роль кардіопульмонального тесту під час навантаження для ранньої діагностики ЛАГ у групах ризику виникнення ЛАГ та в оцінці прогнозу при ЛАГ на додаток до клінічних та гемодинамічних даних потребує подальшого дослідження.
- Роль ЕхоКГ і КПС під час фізичного навантаження у пацієнтів, які перебувають у групі ризику розвитку ЛАГ та мають ненормальні результати кардіопульмонального тесту, але нормальні показники ЕхоКГ в стані спокою, також потребує додаткової оцінки.
- Використання механічної підтримки кровообігу, особливо, при оборотній ЛГ або у пацієнтів із прогресуючою правобічною серцевою недостатністю з вихідною стратегією (наприклад, трансплантація легень), повинно бути додатково вивчено.
- Потрібно додатково дослідити відмінності в природному перебігу та відповіді на лікування між дорослими та дітьми.
- Необхідні подальші дослідження щодо ефектів абляції легеневої артерії при ЛАГ та інших групах ЛГ.
- Потрібно додатково дослідити вплив навантаження центрів, їх організації та компетентності на результати лікування.

14.2. Легенева гіпертензія, пов'язана із захворюваннями лівих відділів серця (група 2)

- Лікування пацієнтів з ЛГ групи 2 потребує подальшого вивчення в рандомізованих контрольованих дослідженнях.
- Необхідні додаткові дослідження для полегшення неінвазивної діагностики ЛГ, пов'язаної з СНзбФВ, та вивчення відмінності її від ЛАГ.

- Роль провокаційної проби з навантаженням рідиною та тесту під навантаженням для виявлення лівошлуночкової серцевої недостатності потребує подальшої валідації.

- Потрібні додаткові дослідження, що зосереджені на іФДЕ-5 у пацієнтів з СНзбФВ та фенотипом комбінованої посткапілярної ЛГ, і вони, наразі, тривають.

- Вплив нових лікарських засобів для лікування серцевої недостатності (блокаторів мінералокортикоїдних рецепторів та інгібіторів натрій-залежного ко-транспортера глюкози 2 типу (іНЗКТГ2)) на ЛГ, через зворотне ремоделювання лівого шлуночка, потребує подальшого дослідження.

14.3. Легенева гіпертензія, пов'язана із захворюваннями легень та/або гіпоксією (група 3)

- Лікування пацієнтів з ЛГ групи 3 потребує подальшого вивчення в рандомізованих контрольованих дослідженнях.

- Уточнення фенотипів буде критично важливим, оскільки це допоможе у розробці клінічних випробувань.

- Необхідно дослідити клінічну значущість та терапевтичні наслідки тяжкої ЛГ при захворюваннях легень.

- Потрібні довгострокові дані про ефекти інгаляційного трепростинілу (та інших лікарських засобів для лікування ЛАГ) у пацієнтів з ЛГ, пов'язаною із захворюванням легень.

- Необхідно прояснити вплив гіпобаричного та гіпоксичного середовища на понад 150 мільйонів людей, які живуть на висоті понад 2500 метрів над рівнем моря, і потрібно провести дослідження для оцінки можливих стратегій лікування такої ЛГ.

14.4. Хронічна тромбоемболічна легенева гіпертензія (група 4)

- Необхідно покращити диференціацію між гострою та хронічною тромбоемболією легеневої артерії (ТЕЛА) на КТ-ангіографічних зображеннях.

- У пацієнтів з підозрою на ХТЕЛГ необхідно валідувати діагностичну роль двоенергетичної комп'ютерної томографії або йодного субстраційного картування порівняно з вентиляційно-перфузійною сцинтиграфією легень (V/Q).

- Необхідно встановити вплив медикаментозної терапії на кінцеві точки при лікуванні пацієнтів з ХТЕЛГ.

- Цілі лікування пацієнтів з ХТЕЛГ повинні бути уточнені, оскільки досі неясно, чи нормалізація СрТЛА та ОЛС призводить до покращення результатів.

- Роль БЛА порівняно з ЛТЕ повинна бути додатково уточнена: яке лікування підходить для якого пацієнта? Чи є вони еквівалентними для лікування сегментарного/субсегментарного захворювання?

- У випадку неоперабельної ХТЕЛГ або персистуючої/рецидивуючої ЛГ ЛТЕ необхідно оцінити потенційну роль комбінованої терапії лікарськими засобами для лікування ЛГ.

- Роль медикаментозного лікування як містка до інтервенційного та оперативного лікування повинна бути офіційно перевірена.
- Необхідні рандомізовані контрольовані дослідження для розмежування ефектів ЛТЕ та ранньої реабілітації в процесі подальшого спостереження.
- Вплив ЛТЕ, БЛА та медикаментозної терапії на пацієнтів із хронічним тромбоемболічним легеневим захворюванням без ЛГ не встановлений.

14.5. Легенева гіпертензія з неясними та/або мультифакторними механізмами (група 5)

- Подальші дослідження повинні забезпечити інформацію для лікування ЛГ групи 5, таких як ЛГ, що пов'язана з серпоподібною клітинною анемією, та ЛГ, що пов'язана із саркоїдозом.

15. «ЩО РОБИТИ» ТА «ЧОГО НЕ РОБИТИ» ВІДПОВІДНО ДО СУЧАСНИХ РЕКОМЕНДАЦІЙ

| Рекомендації | Клас ^a | Рівень ^b |
|---|-------------------|---------------------|
| Рекомендації щодо катетеризації правих відділів серця та тестування на вазореактивність | | |
| Катетеризація правих відділів серця | | |
| Рекомендується проводити катетеризацію правих відділів серця для підтвердження діагнозу ЛГ (особливо ЛАГ або ХТЕЛГ) та для прийняття рішень щодо лікування | I | B |
| У пацієнтів із підозрою або підтвердженою ЛГ рекомендується проводити катетеризацію правих відділів серця у досвідчених центрах | I | C |
| Рекомендується, щоб катетеризація правих відділів серця включала повний набір гемодинамічних вимірювань і виконувалася відповідно до стандартизованих протоколів | I | C |
| Тестування на вазореактивність | | |
| Рекомендується проводити тестування на вазореактивність у пацієнтів з ідіопатичною/спадковою/асоційованою із лікарськими засобами чи токсинами ЛАГ для виявлення тих, хто може бути лікований високими дозами антагоністів кальцію | I | B |
| Рекомендується проводити тестування на вазореактивність в центрах ЛГ | I | C |
| Рекомендується вважати позитивною відповідь на тестування вазореактивності при зниженні СрТЛА ≥ 10 мм рт.ст. до досягнення абсолютного значення СрТЛА ≤ 40 мм рт.ст. при збільшеному або незмінному серцевому викиді ^c | I | C |
| Для проведення тестування на вазореактивність рекомендується застосовувати інгаляційний оксид азоту, інгаляційний ілопрост або внутрішньовенний епопростенол | I | C |
| Тестування на вазореактивність для визначення кандидатів на терапію антагоністами кальцію не рекомендується у пацієнтів інших підгруп ЛАГ (окрім ідіопатичної/спадкової/асоційованої з лікарськими засобами чи токсинами ЛАГ), а також у групах ЛГ 2, 3, 4 та 5 | III | C |

| Рекомендації щодо діагностичної стратегії | | |
|--|-----|---|
| Ехокардіографія (ЕхоКГ) | | |
| ЕхоКГ рекомендується як першочергове неінвазивне діагностичне дослідження при підозрі на ЛГ | I | B |
| Рекомендується визначити ймовірність ЛГ за допомогою ЕхоКГ, ґрунтуючись на аномальній швидкості регургітації на тристулковому клапані (ШТР) та наявності інших ЕхоКГ ознак, які свідчать про ЛГ (див. таблицю 10) | I | B |
| Рекомендується залишити раніше встановлений поріг для ШТР (>2,8 м/с) при визначенні ймовірності ЛГ за допомогою ЕхоКГ, не дивлячись на оновлення гемодинамічного визначення | I | C |
| Методи візуалізації | | |
| Вентиляційно-перфузійне або перфузійне сканування легень рекомендується у пацієнтів з нез'ясованою причиною ЛГ для оцінки наявності ХТЕЛГ | I | C |
| КТ-ангіографія легень рекомендується під час обстеження пацієнтів із підозрою на ХТЕЛГ | I | C |
| Рутинні біохімічні, гематологічні, імунологічні дослідження, тестування на ВІЛ та тести на функцію щитоподібної залози рекомендуються всім пацієнтам з ЛАГ для виявлення супутніх захворювань | I | C |
| Абдомінальне ультразвукове дослідження рекомендується для скринінгу портальної гіпертензії | I | C |
| Інші діагностичні тести | | |
| Тести оцінки функції легень з DLCO рекомендуються для початкової оцінки пацієнтів з ЛГ | I | C |
| Відкрита або торакоскопічна біопсія легень не рекомендується у пацієнтів з ЛАГ | III | C |
| Рекомендації щодо скринінгу та покращеного виявлення легеневої артеріальної гіпертензії та хронічної тромбоемболічної легеневої гіпертензії | | |
| Системна склеродермія | | |
| У пацієнтів з системною склеродермією (СС) рекомендується щорічний скринінг на наявність ЛАГ | I | B |
| У дорослих пацієнтів з СС, тривалість захворювання яких становить більше 3 років, об'єм форсованого видиху (ОФВ) $\geq 40\%$ та DLCO $< 60\%$, рекомендується використовувати алгоритм DETECT для виявлення безсимптомних пацієнтів з ЛАГ | I | B |
| У пацієнтів з СС, коли задишка залишається нез'ясованою після неінвазивного обстеження, рекомендується катетеризація правих відділів серця для виключення ЛАГ | I | C |
| ХТЕЛГ/ХТЕЗЛ | | |
| У пацієнтів із персистою або новою задишкою чи обмеженням фізичної активності після перенесеної ТЕЛА рекомендується подальше діагностичне обстеження для оцінки наявності ХТЕЛГ/ХТЕЗЛ | I | C |

| | | |
|---|---|---|
| Для симптомних пацієнтів з невідповідними дефектами перфузії легень через 3 місяці після антикоагуляційної терапії гострої ТЕЛА рекомендується направлення до центру ЛГ/ХТЕЛГ після врахування результатів ЕхоКГ, МНУП/НКМНУП та/або кардіопульмонального тесту під навантаженням | I | C |
| Інші | | |
| Консультації щодо ризику розвитку ЛАГ та щорічний скринінг рекомендується для осіб, які мають позитивний результат на мутації, що пов'язані із розвитком ЛАГ, та для родичів першого ступеня спорідненості пацієнтів із спадковою ЛАГ | I | B |
| У пацієнтів, направлених на трансплантацію печінки, рекомендується проводити ЕхоКГ як скринінговий тест на ЛГ | I | C |
| Рекомендації щодо оцінки тяжкості захворювання та ризику смерті у пацієнтів з легеневою артеріальною гіпертензією | | |
| Рекомендується оцінювати тяжкість захворювання у пацієнтів з ЛАГ на основі панелі даних, отриманих при проведенні клінічної оцінки, тестів під фізичним навантаженням, визначенні біохімічних маркерів, ЕхоКГ та КПС | I | B |
| Досягнення та підтримання низького профілю ризику за допомогою оптимізованої медикаментозної терапії рекомендується як ціль лікування у пацієнтів з ЛАГ | I | B |
| Для стратифікації ризику на момент встановлення діагнозу рекомендується використання трирівневої моделі (низький, проміжний та високий ризик) з урахуванням усіх доступних даних, включаючи гемодинамічні показники | I | B |
| Для стратифікації ризику під час подальшого спостереження рекомендується використання чотирирівневої моделі (низький, проміжно-низький, проміжно-високий та високий ризик), яка базується на визначенні ФК ВООЗ, результатах 6-ХТ та рівні МНУП/НКМНУП з додатковим урахуванням інших змінних за необхідності | I | B |
| Рекомендації щодо загальних заходів та особливих обставин | | |
| Загальні заходи | | |
| Рекомендується проводити контрольовані фізичні тренування у пацієнтів з ЛАГ під час медикаментозної терапії | I | A |
| Рекомендується надавати психосоціальну підтримку пацієнтам з ЛАГ | I | C |
| Рекомендується проводити імунізацію пацієнтів з ЛАГ проти SARS-CoV-2, грипу та <i>Streptococcus pneumoniae</i> | I | C |
| Рекомендується діуретична терапія у пацієнтів з ЛАГ із ознаками правощлуночкової серцевої недостатності та затримкою рідини | I | C |
| Рекомендується довготривала оксигенотерапія у пацієнтів з ЛАГ, у яких парціальний тиск кисню в артеріальній крові <8 кПа (60 мм рт.ст.) ^d | I | C |
| У разі залізодефіцитної анемії корекція залізодефіциту рекомендується у пацієнтів з ЛАГ | I | C |

| | | |
|--|-----|---|
| Використання іАПФ, БРАП, АРНІ, ІНЗКГГ2, бета-блокаторів або івабрадину не рекомендується у пацієнтів з ЛАГ, якщо це не викликано супутніми захворюваннями (а саме, високим кров'яним тиском, ішемічною хворобою серця, лівошлуночковою серцевою недостатністю або аритміями) | III | C |
| Особливі обставини | | |
| Рекомендується проводити оксигенотерапію під час польотів у пацієнтів, які використовують кисень або у яких парціальний тиск кисню в артеріальній крові <8 кПа (60 мм рт.ст.) на рівні моря | I | C |
| Рекомендації для жінок дітородного віку | | |
| Рекомендується, щоб жінкам дітородного віку з ЛАГ на момент діагностики було надано консультацію щодо ризиків і невизначеностей, пов'язаних із вагітністю; це має включати рекомендацію щодо запобігання вагітності та направлення на психологічну підтримку за потреби | I | C |
| Рекомендується надавати жінкам дітородного віку з ЛАГ чіткі рекомендації щодо контрацепції, враховуючи індивідуальні потреби жінки, але визнаючи, що наслідки збою контрацепції є значними при ЛАГ | I | C |
| Рекомендується, щоб жінки з ЛАГ, які розглядають можливість вагітності або які завагітніли, отримали негайну консультацію в досвідченому центрі ЛГ для полегшення генетичного консультування та прийняття спільних рішень, а також для надання психологічної підтримки пацієнтам та їхнім родинам за потреби | I | C |
| Для жінок з ЛАГ, які вирішили перервати вагітність, рекомендується проводити цю процедуру в центрах ЛГ з наданням психологічної підтримки пацієнтам та їхнім родинам | I | C |
| Оскільки тератогенний вплив був зафіксований у доклінічних моделях для АЕР та ріоцигуату, ці лікарські засоби не рекомендуються під час вагітності | III | B |
| Рекомендації щодо лікування вазореактивних пацієнтів з ідіопатичною, спадковою або асоційованою із лікарськими засобами чи токсинами легеневою артеріальною гіпертензією | | |
| Рекомендуються високі дози антагоністів кальцієвих каналів у пацієнтів з ідіопатичною/спадковою/асоційованою із лікарськими засобами або токсинами ЛАГ, які є «респондентами» при оцінці гострої вазореактивності | I | C |
| Рекомендується ретельне подальше спостереження з повним переоцінюванням через 3-4 місяці терапії (включаючи КПС) у пацієнтів з ідіопатичною/спадковою/асоційованою із лікарськими засобами або токсинами ЛАГ, які лікуються високими дозами антагоністів кальцію | I | C |
| Продовження використання високих доз антагоністів кальцію рекомендується у пацієнтів з ідіопатичною/спадковою/асоційованою із лікарськими засобами | I | C |

| | | |
|---|-----|---|
| або токсинами ЛАГ з I або II ФК ВООЗ з помітним покращенням гемодинаміки (СрТЛА <30 мм рт.ст. та ОЛС <4 од. Вуда) | | |
| Рекомендується розпочати терапію ЛАГ у пацієнтів, які залишаються у III або IV ФК ВООЗ або у тих, у кого відсутнє помітне покращення гемодинаміки після високих доз антагоністів кальцію | I | C |
| Антагоністи кальцію не рекомендуються у пацієнтів без проведеного дослідження на вазореактивність або у тих, хто не відповідає на лікування, якщо тільки вони не призначені для інших показань (наприклад, феномен Рейно) | III | C |
| Рекомендації щодо початкової комбінованої терапії пероральними лікарськими засобами для пацієнтів з ідіопатичною, спадковою або асоційованою із лікарськими засобами чи токсинами легеневою артеріальною гіпертензією без кардіопульмональних супутніх захворювань^e | | |
| Рекомендується початкова комбінована терапія амбрізентаном і тадалафілом | I | B |
| Рекомендується початкова комбінована терапія мацитентаном і тадалафілом | I | B |
| Початкова комбінована терапія мацитентаном, тадалафілом та селексіпагом не рекомендується | III | B |
| Рекомендації щодо послідовної комбінованої терапії лікарськими засобами для пацієнтів з ідіопатичною, спадковою, асоційованою із лікарськими засобами чи токсинами легеневою артеріальною гіпертензією | | |
| Загальні рекомендації щодо послідовної комбінованої терапії | | |
| Рекомендується базувати ескалацію лікування на оцінці ризику та загальних стратегій лікування (див. алгоритм лікування) | I | C |
| Докази з досліджень із комбінованою кінцевою точкою захворюваності/смертності як основною мірою результату | | |
| Додавання мацитентану до іФДЕ-5 або пероральних/інгаляційних аналогів простацикліну рекомендується для зниження ризику подій захворюваності/смертності | I | B |
| Додавання селексіпагу до АЕР ^f і/або іФДЕ-5 рекомендується для зниження ризику подій захворюваності/смертності | I | B |
| Додавання перорального трепростинілу до монотерапії з використанням АЕР або іФДЕ-5/ріюцигату рекомендується для зниження ризику подій захворюваності/смертності | I | B |
| Додавання бозентану до силденафілу не рекомендується для зниження ризику подій захворюваності/смертності | III | B |
| Докази з досліджень із зміною дистанції 6-хвилинної ходьби як основною кінцевою точкою | | |
| Додавання силденафілу до епопростенолу рекомендується для покращення фізичної здатності | I | B |
| Докази з досліджень із безпекою комбінованої терапії як основною мірою результату | | |
| Комбінування ріюцигату та іФДЕ-5 не рекомендується ^g | III | B |
| Рекомендації щодо проведення інтенсивної терапії при легеневій артеріальній гіпертензії | | |

| | | |
|--|---|---|
| При лікуванні пацієнтів із правошлуночковою серцевою недостатністю у відділенні інтенсивної терапії рекомендується залучати лікарів із досвідом, лікувати причинні фактори та використовувати підтримуючі заходи, включаючи інотропи та вазопресори, зменшення затримки рідини та лікарські засоби для лікування ЛАГ, відповідно до ситуації | I | C |
| Рекомендації щодо трансплантації легень | | |
| Рекомендується направляти потенційно підходящих кандидатів на оцінку для трансплантації легень, коли вони мають неадекватну відповідь на пероральну комбіновану терапію, що вказує на проміжно-високий або високий ризик або за шкалою ризику REVEAL >7 | I | C |
| Рекомендується включати пацієнтів у лист на трансплантацію легень, які мають високий ризик смерті або за шкалою ризику REVEAL ≥ 10 , незважаючи на отримання оптимізованої медикаментозної терапії, включаючи підшкірні або внутрішньовенні аналоги простагліну | I | C |
| Рекомендації щодо легеневої артеріальної гіпертензії, пов'язаної з лікарськими засобами або токсинами | | |
| Рекомендується встановлювати діагноз ЛАГ, пов'язаної з лікарськими засобами або токсинами, у пацієнтів, які мали відповідний контакт із цими речовинами, і в яких виключені інші причини ЛГ | I | C |
| У пацієнтів із підозрою на ЛАГ, яка пов'язана з лікарськими засобами або токсинами, рекомендується негайно припинити прийом причинного агента, якщо це можливо | I | C |
| Рекомендації щодо легеневої артеріальної гіпертензії, пов'язаної з захворюваннями сполучної тканини | | |
| У пацієнтів з ЛАГ, пов'язаною з захворюваннями сполучної тканини, рекомендується лікування основного захворювання відповідно до чинних рекомендацій | I | A |
| У пацієнтів з ЛАГ, пов'язаною з захворюваннями сполучної тканини, рекомендується застосовувати той самий алгоритм лікування, що і для пацієнтів з ідіопатичною ЛАГ | I | C |
| Рекомендації щодо легеневої артеріальної гіпертензії, пов'язаної з інфекцією вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ) | | |
| У пацієнтів з ЛАГ, пов'язаною з інфекцією ВІЛ, рекомендується антиретровірусна терапія відповідно до чинних рекомендацій | I | A |
| Рекомендації щодо легеневої артеріальної гіпертензії, пов'язаної з портальною гіпертензією | | |
| ЕхоКГ рекомендується у пацієнтів із захворюваннями печінки або портальною гіпертензією з ознаками або симптомами, що вказують на ЛГ, а також як інструмент скринінгу у пацієнтів, які оцінюються для трансплантації печінки або транс'югулярного портосистемного шунтування | I | C |
| Рекомендується, щоб пацієнти з ЛАГ, пов'язаною з портальною гіпертензією, були направлені до центрів, які мають досвід ведення пацієнтів з обома станами | I | C |

| | | |
|--|-----|---|
| Лікарські засоби, схвалені для лікування ЛАГ, не рекомендуються для пацієнтів з портальною гіпертензією та неklasифікованою ЛГ (тобто підвищений СрТЛА, високий серцевий викид і нормальний ОЛС) | III | C |
| Рекомендації щодо закриття шунтів у пацієнтів зі співвідношенням легенево-системного кровотоку >1,5:1 на основі розрахованого легеневого судинного опору | | |
| У пацієнтів з дефектом міжпередсердної перегородки (ДМПП), дефектом міжшлуночкової перегородки (ДМШП) або відкритою артеріальною протокою (ВАП) та ОЛС <3 од. Вуда рекомендується закриття шунта | I | C |
| У пацієнтів з ДМПП та ОЛС >5 од. Вуда, незважаючи на лікування ЛАГ, закриття шунта не рекомендується | III | C |
| Рекомендації щодо легеневої артеріальної гіпертензії, пов'язаної з вродженими вадами серця у дорослих | | |
| Оцінка ризику | | |
| Оцінка ризику рекомендується для пацієнтів з персистуючою ЛАГ після закриття дефекту | I | C |
| Лікування | | |
| Бозентан рекомендується у симптомних пацієнтів з синдромом Ейзенменгера для покращення фізичної здатності | I | B |
| У жінок із синдромом Ейзенменгера вагітність не рекомендується | III | C |
| У пацієнтів із синдромом Ейзенменгера рутинна флеботомія для зниження підвищеного гематокриту не рекомендується | III | C |
| Рекомендації щодо легеневої артеріальної гіпертензії з ознаками венозного/капілярного ураження | | |
| Рекомендується використовувати поєднання клінічних та радіологічних даних, аналізу газів артеріальної крові, легневих функціональних тестів та генетичного тестування для діагностики ЛАГ з ознаками венозного та/або капілярного ураження (венооклюзійною хворобою легень/легеневим капілярним гемангіоматозом) | I | A |
| Ідентифікація біалельних мутацій EIF2AK4 рекомендується для підтвердження діагнозу спадкового венозного та/або капілярного ураження (венооклюзійна хвороба легень/легеневий капілярний гемангіоматоз) | I | A |
| Рекомендується направлення відповідних пацієнтів з венооклюзійною хворобою легень/легеневим капілярним гемангіоматозом до центру трансплантації для оцінки, як тільки встановлено діагноз | I | C |
| Біопсія легень не рекомендується для підтвердження діагнозу венооклюзійної хвороби легень/легеневого капілярного гемангіоматозу | III | C |
| Рекомендації щодо легеневої гіпертензії у дітей | | |
| Діти | | |
| Рекомендується проводити діагностичне обстеження, включаючи катетеризацію правих відділів серця та тестування на | I | C |

| | | |
|---|---|---|
| гостру вазореактивність, і лікувати дітей з ЛГ у центрах, що мають спеціальний досвід у лікуванні дитячої ЛГ | | |
| У дітей з ЛГ рекомендується всебічне обстеження для підтвердження діагнозу та специфічної етіології (подібно до дорослих, але з адаптацією до віку) | I | C |
| Для підтвердження діагнозу ЛГ рекомендується катетеризація правих відділів серця, бажано до початку будь-якої терапії ЛАГ | I | C |
| У дітей з ідіопатичною або спадковою ЛАГ рекомендується тестування на гостру вазореактивність для виявлення тих, хто може отримати користь від терапії антагоністами кальцієвих каналів | I | C |
| Рекомендується однаково визначати позитивну відповідь на тестування гострої вазореактивності у дітей та дорослих шляхом зниження СрТЛА ≥ 10 мм рт.ст. до досягнення абсолютного значення СрТЛА ≤ 40 мм рт.ст., при збільшеному або незмінному серцевому викиді | I | C |
| У дітей з ЛАГ рекомендується терапевтична стратегія, заснована на стратифікації ризику та відповіді на лікування, екстрапольована з дорослих, але адаптована до віку | I | C |
| Рекомендується моніторинг відповіді на лікування у дітей з ЛАГ шляхом серійної оцінки панелі даних, отриманих з клінічної оцінки, ЕхоКГ, біохімічних маркерів та тестів на толерантність до фізичного навантаження | I | C |
| Новонароджені | | |
| Рекомендується проводити скринінг новонароджених з бронхопульмональною дисплазією на наявність ЛГ | I | B |
| У немовлят із бронхопульмональною дисплазією та ЛГ (або з ризиком її розвитку) перед початком терапії ЛАГ рекомендується лікування захворювань легень, включаючи гіпоксію, аспірацію та структурні захворювання дихальних шляхів, а також оптимізація дихальної підтримки | I | B |
| Рекомендації щодо легеневої гіпертензії, пов'язаної із захворюваннями лівих відділів серця | | |
| У пацієнтів із захворюваннями лівих відділів серця рекомендується оптимізувати лікування основного стану перед розглядом оцінки підозри на ЛГ | I | A |
| Катетеризація правих відділів серця рекомендується при підозрі на ЛГ у пацієнтів із захворюванням лівих відділів серця, якщо це допоможе у прийнятті рішень щодо лікування | I | C |
| Катетеризація правих відділів серця рекомендується у пацієнтів із тяжкою трикуспідальною регургітацією з або без захворювання лівих відділів серця перед хірургічним або інтвенційним відновленням клапана | I | C |
| Для пацієнтів із захворюванням лівих відділів серця та підозрою на ЛГ з ознаками вираженого прекапілярного компонента та/або маркерами дисфункції правого шлуночка рекомендується направлення до центру ЛГ для повного діагностичного обстеження | I | C |

| | | |
|---|-----|---|
| У пацієнтів із захворюванням лівих відділів серця та комбінованою (змішаною) посткапілярною легеневою гіпертензією з вираженим прекапілярним компонентом (наприклад, ОЛС >5 од. Вуда) рекомендується індивідуалізований підхід до лікування | I | C |
| Коли пацієнти з ЛГ та кількома факторами ризику захворювання лівих відділів серця, які мають нормальний тиск заклинювання легеневої артерії у стані спокою, але аномальну відповідь на фізичне навантаження або провокаційну пробу з рідиною, отримують лікування лікарськими засобами для ЛАГ, рекомендується ретельний моніторинг | I | C |
| Лікарські засоби, схвалені для лікування ЛАГ, не рекомендуються при ЛГ, пов'язаній із захворюваннями лівих відділів серця ^h | III | A |
| Рекомендації щодо легеневої гіпертензії, пов'язаної із захворюваннями легень та/або гіпоксією | | |
| Якщо підозрюється ЛГ у пацієнтів із захворюваннями легень, рекомендується проводити ЕхоКГ ⁱ та інтерпретувати результати в поєднанні з аналізом газів артеріальної крові, функціональними легеневиими тестами, включаючи дифузійну здатність легень та КТ-ангіографію легеневиих судин | I | C |
| У пацієнтів із захворюваннями легень та підозрою на ЛГ рекомендується оптимізувати лікування основного захворювання легень, а також, за необхідності, гіпоксемії, порушень дихання під час сну та/або альвеолярної гіповентиляції | I | C |
| У пацієнтів із захворюваннями легень та підозрою на тяжку ЛГ або коли існує невизначеність щодо лікування ЛГ, рекомендується направлення до центру ЛГ ^j | I | C |
| У пацієнтів із захворюваннями легень та тяжкою ЛГ рекомендується індивідуалізований підхід до лікування | I | C |
| Рекомендується направляти відповідних пацієнтів із захворюваннями легень та ЛГ на оцінку для трансплантації легень | I | C |
| У пацієнтів із захворюваннями легень та підозрою на ЛГ рекомендується катетеризація правих відділів серця, якщо очікується, що результати допоможуть у прийнятті рішень щодо лікування | I | C |
| Застосування амбрізентану не рекомендується у пацієнтів із ЛГ, пов'язаною з ідіопатичним легеневиим фіброзом | III | B |
| Застосування ріоцигату не рекомендується у пацієнтів із ЛГ, пов'язаною з ідіопатичним інтерстиціальним пневмонітом | III | B |
| Застосування лікарських засобів для лікування ЛАГ не рекомендується у пацієнтів із захворюваннями легень та нетяжкою ЛГ ^k | III | C |
| Рекомендації щодо хронічної тромбоемболічної легеневої гіпертензії та хронічного тромбоемболічного захворювання легень без легеневої гіпертензії | | |
| ХТЕЛГ | | |

| | | |
|--|---|---|
| Рекомендується довічне застосування терапевтичних доз антикоагулянтів у всіх пацієнтів з ХТЕЛГ | I | C |
| Тестування на антифосфоліпідний синдром рекомендується у пацієнтів з ХТЕЛГ | I | C |
| У пацієнтів з ХТЕЛГ та антифосфоліпідним синдромом рекомендується антикоагулянтна терапія антагоністами вітаміну К | I | C |
| Рекомендується, щоб усі пацієнти з ХТЕЛГ були оглянуті командою ХТЕЛГ для оцінки можливості мультимодального лікування | I | C |
| ЛТЕ рекомендується як метод вибору лікування для пацієнтів з ХТЕЛГ та фіброзними обструкціями в легневих артеріях, доступними для хірургії | I | B |
| БЛА рекомендується у пацієнтів, які технічно є неоперабельними, або мають залишкову ЛГ після ЛТЕ та дистальні обструкції, які можна усунути за допомогою БЛА | I | B |
| Ріоцигуат рекомендується для симптомних пацієнтів з неоперабельною ХТЕЛГ або персистуючою/рецидивуючою ЛГ після ЛТЕ | I | B |
| Рекомендується довготривале спостереження після ЛТЕ та БЛА, а також для пацієнтів з ХТЕЛГ, які отримують медикаментозну терапію | I | C |
| Рекомендації щодо центрів легеневої гіпертензії | | |
| Рекомендується, щоб центри ЛГ надавали допомогу мультидисциплінарною командою (кардіолог, пульмонолог, ревматолог, медсестра-спеціаліст, радіолог, спеціаліст, який надає психологічну та соціальну підтримку, відповідальний черговий фахівець) | I | C |
| Рекомендується, щоб центри ЛГ мали прямі зв'язки та швидкі доступи до інших служб (таких як генетичне консультування, ЛТЕ/БЛА, трансплантація легень, служба для дорослих із вродженими вадами серця) | I | C |
| Рекомендується, щоб центри ЛГ вели реєстр пацієнтів | I | C |
| Рекомендується, щоб центри ЛГ співпрацювали з асоціаціями пацієнтів | I | C |

АЕР – антагоністи ендотелінових рецепторів, БЛА – балонна легенева ангіопластика, ВАП – відкрита аортальна протока, ДМПП – дефект міжпередсердної перетинки, ДМШ – дефект міжшлуночкової перетинки, ЕхоКГ – ехокардіографія, іАПФ – інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, іФДЕ-5 – інгібітори фосфодіестерази 5, ЛАГ – легенева артеріальна гіпертензія, ЛГ – легенева гіпертензія, ЛТЕ – легенева тромбendarтеріоектомія, ОЛС – опір легневих судин, Од. Вуда – одиниця Вуда, СрТЛА – середній тиск в легеневій артерії, СС – системна склеродермія, ХТЕЛГ – хронічна тромбоемболічна легенева гіпертензія, ШТР – швидкість трикуспідальної регургітації, 6-ХТ – тест шестихвилинної ходьби.

^a – Клас рекомендації.

^b – Рівень доказовості.

^c Тестування також слід проводити пацієнтам із початковим СрТЛА ≤ 40 мм рт.ст., для яких застосовуються ті самі критерії відповіді.

^d – Виміряно принаймні двічі.

^e – Серцево-легеневі супутні захворювання переважно зустрічаються у літніх пацієнтів і включають фактори ризику СНЗбФВ, такі як ожиріння, діабет, ішемічна хвороба серця, гіпертонія в анамнезі та/або низький DLCO.

^f – АЕР, використані в дослідженні GRIPRON, були бозентан і амбрізентан.

^g – Дослідження PATENT plus вивчало комбінацію силденафілу та ріоцигуату; однак поєднання ріоцигуату з будь-яким іФДЕ-5 протипоказано.

^h – Виявлено занепокоєння щодо безпеки при застосуванні АЕР у пацієнтів із серцевою недостатністю (СНЗбФВ і СНЗнФВ, з або без ЛГ) і при застосуванні силденафілу пацієнтам із стійкою ЛГ після корекції ураження клапанів серця.

ⁱ – Оцінку в ідеалі слід проводити, коли пацієнт є клінічно стабільним, оскільки загострення можуть значно підвищити тиск у легеневій артерії.

^j – Ця рекомендація не стосується пацієнтів із термінальною стадією захворювання легень, які не вважаються кандидатами на трансплантацію легень.

^k – Це не включає інгаляційний трепростинід, який можна розглядати у пацієнтів із ЛГ, пов'язаною з ІЗЛ, незалежно від тяжкості ЛГ.

Повідомлення. Рекомендації «що робити» та «чого не робити», розроблені на підставі класу доказовості до рамок прийняття рішень

| Клас | | | | |
|---|--------------------|-------------------|-------------------|--------------------|
| Рекомендації | Якість доказовості | Сила рекомендацій | Клас рекомендації | Рівень доказовості |
| У пацієнтів з ідіопатичною/спадковою/асоційованою із лікарськими засобами або токсинами ЛАГ, які мають низький або проміжний ризик смерті, рекомендується початкова комбінована терапія іФДЕ-5 та АЕР | Низька | Умовна | I | B |
| Не рекомендується використання іФДЕ-5 у пацієнтів із СНЗбФВ ЛШ та ізольованою посткапілярною легеневою гіпертензією | Низька | Умовна | III | C |
| Не рекомендується використання іФДЕ-5 у пацієнтів з ідіопатичним захворюванням легень та нетяжкою легеневою гіпертензією | Дуже низька | Умовна | III | C |

16. ІНДИКАТОРИ ЯКОСТІ

Показники якості (ПЯ) є інструментами, які можуть бути використані для оцінки якості медичної допомоги, включаючи структурні показники, процеси та результати лікування [847]. Вони також можуть слугувати механізмом для підвищення дотримання рекомендацій настанов через пов'язані ініціативи з покращення якості та порівняння медичних закладів [848,849]. Таким чином, роль ПЯ у покращенні якості допомоги та результатів лікування серцево-судинних

захворювань дедалі більше визнається медичними органами, професійними організаціями, страховиками та громадськістю [847].

ЄТК розуміє необхідність визначення та звітування щодо якості та результатів серцево-судинної допомоги і розробило методи для створення показників якості ЄТК для кількісної оцінки ведення та результатів лікування серцево-судинних захворювань [847]. На сьогодні ЄТК розробило набори ПЯ для ряду серцево-судинних захворювань [850-852] і вбудувало їх у відповідні клінічні настанови ЄТК [27,477,853,854]. Крім того, ЄТК прагне інтегрувати свої ПЯ з клінічними реєстрами, такими як Програма європейських спостережень (EurObservational Research Programme) та проект Європейських об'єднаних реєстрів з оцінки серцевої допомоги та рандомізованих випробувань (EuroHeart) [855], щоб забезпечити реальні дані про моделі та результати лікування серцево-судинних захворювань у Європі.

Паралельно з написанням цієї клінічної настанови було розпочато процес розробки ПЯ для пацієнтів із ЛГ з використанням методології ЄТК та у співпраці з фахівцями у цій галузі та Асоціацією серцевої недостатності ЄТК. Такі ПЯ можуть бути використані для оцінки якості медичної допомоги для пацієнтів з ЛГ та дозволять охопити важливі аспекти надання медичної допомоги. Ці ПЯ разом із їхніми специфікаціями та процесом розробки будуть опубліковані окремо.

17. ДОДАТКОВІ ДАНІ

Додаткові дані доступні в European Heart Journal онлайн, включаючи ключове описове запитання (1-8) і питання ПЛКП (I-IV).

Список літератури

1. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019; 53: 1801913.
2. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol* 2011; 64: 383–394.
3. Alonso-Coello P, Oxman AD, Moberg J, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. *BMJ* 2016; 353: i2089.
4. Nagavci B, Tonia T, Roche N, et al. European Respiratory Society clinical practice guidelines: methodological guidance. *ERJ Open Res* 2022; 8: 00655-2021.
5. Schünemann HB, Guyatt G, Oxman A. *GRADE Handbook for Grading Quality of Evidence and Strength of Recommendations*. The GRADE Working Group; 2013.
6. Miravittles M, Tonia T, Rigau D, et al. New era for European Respiratory Society clinical practice guidelines: joining efficiency and high methodological standards. *Eur Respir J* 2018; 51: 1800221.
7. Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, et al. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *Eur Respir J* 2009; 34: 888–894.
8. Kovacs G, Olschewski A, Berghold A, et al. Pulmonary vascular resistances during exercise in normal subjects: a systematic review. *Eur Respir J* 2012; 39: 319–328.
9. Wolsk E, Bakkestrom R, Thomsen JH, et al. The influence of age on hemodynamic parameters during rest and exercise in healthy individuals. *JACC Heart Fail* 2017; 5: 337–346.
10. Maron BA, Hess E, Maddox TM, et al. Association of borderline pulmonary hypertension with mortality and hospitalization in a large patient cohort: insights from the Veterans Affairs Clinical Assessment, Reporting, and Tracking program. *Circulation* 2016; 133: 1240–1248.
11. Douschan P, Kovacs G, Avian A, et al. Mild elevation of pulmonary arterial pressure as a predictor of mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 197: 509–516.
12. Kolte D, Lakshmanan S, Jankowich MD, et al. Mild pulmonary hypertension is associated with increased mortality: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2018; 7: e009729.
13. Maron BA, Brittain EL, Hess E, et al. Pulmonary vascular resistance and clinical outcomes in patients with pulmonary hypertension: a retrospective cohort study. *Lancet Respir Med* 2020; 8: 873–884.
14. Xanthouli P, Jordan S, Milde N, et al. Haemodynamic phenotypes and survival in patients with systemic sclerosis: the impact of the new definition of pulmonary arterial hypertension. *Ann Rheum Dis* 2020; 79: 370–378.
15. Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007; 28: 2539–2550.
16. Pieske B, Tschope C, de Boer RA, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2019; 40: 3297–3317.
17. Zeder K, Banfi C, Steinrissler-Alex G, et al. Diagnostic, prognostic and differential-diagnostic relevance of pulmonary hemodynamics during exercise - a systematic review. *Eur Respir J* 2022; in press [<https://doi.org/10.1183/13993003.03181-2021>].
18. Ho JE, Zern EK, Lau ES, et al. Exercise pulmonary hypertension predicts clinical outcomes in patients with dyspnea on effort. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75: 17–26.
19. Stamm A, Saxer S, Lichtblau M, et al. Exercise pulmonary haemodynamics predict outcome in patients with systemic sclerosis. *Eur Respir J* 2016; 48: 1658–1667.

20. Hasler ED, Muller-Mottet S, Furian M, et al. Pressure-flow during exercise catheterization predicts survival in pulmonary hypertension. *Chest* 2016; 150: 57–67.
21. Lewis GD, Murphy RM, Shah RV, et al. Pulmonary vascular response patterns during exercise in left ventricular systolic dysfunction predict exercise capacity and outcomes. *Circ Heart Fail* 2011; 4: 276–285.
22. Zeder K, Avian A, Bachmaier G, et al. Exercise pulmonary resistances predict long-term survival in systemic sclerosis. *Chest* 2021; 159: 781–790.
23. Eisman AS, Shah RV, Dhakal BP, et al. Pulmonary capillary wedge pressure patterns during exercise predict exercise capacity and incident heart failure. *Circ Heart Fail* 2018; 11: e004750.
24. Bentley RF, Barker M, Esfandiari S, et al. Normal and abnormal relationships of pulmonary artery to wedge pressure during exercise. *J Am Heart Assoc* 2020; 9: e016339.
25. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J* 2015; 46: 903–975.
26. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2016; 37: 67–119.
27. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021; 42: 3599–3726.
28. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2022; 43: 561–632.
29. Hoepfer MM, Humbert M, Souza R, et al. A global view of pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med* 2016; 4: 306–322.
30. NHS Digital. National Audit of Pulmonary Hypertension 10th Annual Report, Great Britain, 2018-19. [https://digital.nhs.uk/data-and-information/publications/statistical/national-pulmonary-hypertension-audit/2019#\(24 March 2022, date last accessed 22 July 2022\)](https://digital.nhs.uk/data-and-information/publications/statistical/national-pulmonary-hypertension-audit/2019#(24%20March%202022,%20date%20last%20accessed%2022%20July%202022)).
31. Leber L, Beaudet A, Muller A. Epidemiology of pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: identification of the most accurate estimates from a systematic literature review. *Pulm Circ* 2021; 11: 2045894020977300.
32. Lau EMT, Giannoulidou E, Celermajor DS, Humbert M. Epidemiology and treatment of pulmonary arterial hypertension. *Nat Rev Cardiol* 2017; 14: 603–614.
33. Montani D, Girerd B, Jais X, et al. Screening for pulmonary arterial hypertension in adults carrying a BMPR2 mutation. *Eur Respir J* 2020; 58: 2004229.
34. Certain MC, Chaumais MC, Jais X, et al. Characteristics and long-term outcomes of pulmonary venoocclusive disease induced by mitomycin C. *Chest* 2021; 159: 1197–1207.
35. Cornet L, Khouri C, Roustit M, et al. Pulmonary arterial hypertension associated with protein kinase inhibitors: a pharmacovigilance-pharmacodynamic study. *Eur Respir J* 2019; 53: 1802472.
36. McGee M, Whitehead N, Martin J, et al. Drug-associated pulmonary arterial hypertension. *Clin Toxicol* 2018; 56: 801–809.
37. McGregor PC, Boosalis V, Aragam J. Carfilzomib-induced pulmonary hypertension with associated right ventricular dysfunction: a case report. *SAGE Open Med Case Rep* 2021; 9: 2050313X21994031.
38. Montani D, Lau EM, Descatha A, et al. Occupational exposure to organic solvents: a risk factor for pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J* 2015; 46: 1721–1731.

39. Savale L, Chaumais MC, Cottin V, et al. Pulmonary hypertension associated with benfluorex exposure. *Eur Respir J* 2012; 40: 1164–1172.
40. Weatherald J, Bondeelle L, Chaumais MC, et al. Pulmonary complications of Bcr-Abl tyrosine kinase inhibitors. *Eur Respir J* 2020; 56: 2000279.
41. Philen RM, Posada M. Toxic oil syndrome and eosinophilia-myalgia syndrome: May 8–10, 1991, World Health Organization meeting report. *Semin Arthritis Rheum* 1993; 23: 104–124.
42. Hertzman PA, Clauw DJ, Kaufman LD, et al. The eosinophilia-myalgia syndrome: status of 205 patients and results of treatment 2 years after onset. *Ann Intern Med* 1995; 122: 851–855.
43. Walker AM, Langleben D, Korelitz JJ, et al. Temporal trends and drug exposures in pulmonary hypertension: an American experience. *Am Heart J* 2006; 152: 521–526.
44. Chen SC, Dastamani A, Pintus D, et al. Diazoxide-induced pulmonary hypertension in hyperinsulinaemic hypoglycaemia: Recommendations from a multicentre study in the UK. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2019; 91: 770–775.
45. Timlin MR, Black AB, Delaney HM, et al. Development of pulmonary hypertension during treatment with diazoxide: a case series and literature review. *Pediatr Cardiol* 2017; 38: 1247–1250.
46. Global Burden of Disease Study Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015; 386: 743–800.
47. Rosenkranz S, Gibbs JS, Wachter R, et al. Left ventricular heart failure and pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2016; 37: 942–954.
48. Lam CS, Roger VL, Rodeheffer RJ, et al. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a community-based study. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1119–1126.
49. Tichelbacker T, Dumitrescu D, Gerhardt F, et al. Pulmonary hypertension and valvular heart disease. *Herz* 2019; 44: 491–501.
50. Weber L, Rickli H, Haager PK, et al. Haemodynamic mechanisms and long-term prognostic impact of pulmonary hypertension in patients with severe aortic stenosis undergoing valve replacement. *Eur J Heart Fail* 2019; 21: 172–181.
51. Hurdman J, Condliffe R, Elliot CA, et al. Pulmonary hypertension in COPD: results from the ASPIRE registry. *Eur Respir J* 2013; 41: 1292–1301.
52. Nathan SD, Barbera JA, Gaine SP, et al. Pulmonary hypertension in chronic lung disease and hypoxia. *Eur Respir J* 2019; 53: 1801914.
53. Naeije R. Pulmonary hypertension at high altitude. *Eur Respir J* 2019; 53: 1900985.
54. Delcroix M, Torbicki A, Gopalan D, et al. ERS statement on chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2020; 57: 2002828.
55. Kramm T, Wilkens H, Fuge J, et al. Incidence and characteristics of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in Germany. *Clin Res Cardiol* 2018; 107: 548–553.
56. Swietlik EM, Ruggiero A, Fletcher AJ, et al. Limitations of resting haemodynamics in chronic thromboembolic disease without pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019; 53: 1801787.
57. Kalantari S, Gomberg-Maitland M. Group 5 pulmonary hypertension: the orphan’s orphan disease. *Cardiol Clin* 2016; 34: 443–449.
58. Shlobin OA, Kouranos V, Barnett SD, et al. Physiological predictors of survival in patients with sarcoidosis-associated pulmonary hypertension: results from an international registry. *Eur Respir J* 2020; 55: 1901747.
59. Boucly A, Cottin V, Nunes H, et al. Management and long-term outcomes of sarcoidosis-associated pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2017; 50: 1700465.
60. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med* 1987; 107: 216–223.

61. Jing ZC, Xu XQ, Han ZY, et al. Registry and survival study in Chinese patients with idiopathic and familial pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2007; 132: 373–379.
62. Galiè N, Saia F, Palazzini M, et al. Left main coronary artery compression in patients with pulmonary arterial hypertension and angina. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 2808–2817.
63. Kovacs G, Avian A, Foris V, et al. Use of ECG and other simple non-invasive tools to assess pulmonary hypertension. *PLoS One* 2016; 11: e0168706.
64. Bonderman D, Wexberg P, Martischnig AM, et al. A noninvasive algorithm to exclude pre-capillary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2011; 37: 1096–1103.
65. Klok FA, Surie S, Kempf T, et al. A simple non-invasive diagnostic algorithm for ruling out chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after acute pulmonary embolism. *Thromb Res* 2011; 128: 21–26.
66. Henkens IR, Mouchaers KT, Vonk-Noordegraaf A, et al. Improved ECG detection of presence and severity of right ventricular pressure load validated with cardiac magnetic resonance imaging. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008; 294: H2150–H2157.
67. Rich JD, Thenappan T, Freed B, et al. QTc prolongation is associated with impaired right ventricular function and predicts mortality in pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 2013; 167: 669–676.
68. Remy-Jardin M, Ryerson CJ, Schiebler ML, et al. Imaging of pulmonary hypertension in adults: a position paper from the Fleischner Society. *Eur Respir J* 2021; 57: 2004455.
69. Ascha M, Renapurkar RD, Tonelli AR. A review of imaging modalities in pulmonary hypertension. *Ann Thorac Med* 2017; 12: 61–73.
70. Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: D42–D50.
71. Sun XG, Hansen JE, Oudiz RJ, et al. Pulmonary function in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1028–1035.
72. Meyer FJ, Ewert R, Hoeper MM, et al. Peripheral airway obstruction in primary pulmonary hypertension. *Thorax* 2002; 57: 473–476.
73. Alonso-Gonzalez R, Borgia F, Diller GP, et al. Abnormal lung function in adults with congenital heart disease: prevalence, relation to cardiac anatomy, and association with survival. *Circulation* 2013; 127: 882–890.
74. Hoeper MM, Dwivedi K, Pausch C, et al. Phenotyping of idiopathic pulmonary arterial hypertension: a registry analysis. *Lancet Respir Med* 2022; in press [[https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(22\)00097-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(22)00097-2)].
75. Hoeper MM, Meyer K, Rademacher J, et al. Diffusion capacity and mortality in patients with pulmonary hypertension due to heart failure with preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail* 2016; 4: 441–449.
76. Olson TP, Johnson BD, Borlaug BA. Impaired pulmonary diffusion in heart failure with preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail* 2016; 4: 490–498.
77. Olsson KM, Fuge J, Meyer K, et al. More on idiopathic pulmonary arterial hypertension with low diffusing capacity. *Eur Respir J* 2017; 50: 1700354.
78. Trip P, Nossent EJ, de Man FS, et al. Severely reduced diffusion capacity in idiopathic pulmonary arterial hypertension: patient characteristics and treatment responses. *Eur Respir J* 2013; 42: 1575–1585.
79. Melot C, Naeije R. Pulmonary vascular diseases. *Compr Physiol* 2011; 1: 593–619.
80. Harbaum L, Fuge J, Kamp JC, et al. Blood carbon dioxide tension and risk in pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol* 2020; 318: 131–137.
81. Jilwan FN, Escourrou P, Garcia G, et al. High occurrence of hypoxemic sleep respiratory disorders in precapillary pulmonary hypertension and mechanisms. *Chest* 2013; 143: 47–55.

82. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23: 685–713.

83. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015; 16: 233–270.

84. Galderisi M, Cosyns B, Edvardsen T, et al. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017; 18: 1301–1310.

85. Farber HW, Foreman AJ, Miller DP, et al. REVEAL Registry: correlation of right heart catheterization and echocardiography in patients with pulmonary arterial hypertension. *Congest Heart Fail* 2011; 17: 56–64.

86. Arcasoy SM, Christie JD, Ferrari VA, et al. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 735–740.

87. Fisher MR, Forfia PR, Chamera E, et al. Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 615–621.

88. D'Alto M, Di Maio M, Romeo E, et al. Echocardiographic probability of pulmonary hypertension: a validation study. *Eur Respir J* 2022; 60: 2102548.

89. Jankowich M, Maron BA, Choudhary G. Mildly elevated pulmonary artery systolic pressure on echocardiography: bridging the gap in current guidelines. *Lancet Respir Med* 2021; 9: 1185–1191.

90. Huston JH, Maron BA, French J, et al. Association of mild echocardiographic pulmonary hypertension with mortality and right ventricular function. *JAMA Cardiol* 2019; 4: 1112–1121.

91. Gall H, Yogeswaran A, Fuge J, et al. Validity of echocardiographic tricuspid regurgitation gradient to screen for new definition of pulmonary hypertension. *E Clin Med* 2021; 34: 100822.

92. D'Alto M, Romeo E, Argiento P, et al. Accuracy and precision of echocardiography versus right heart catheterization for the assessment of pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 2013; 168: 4058–4062.

93. Fonseca GH, Souza R, Salemi VM, et al. Pulmonary hypertension diagnosed by right heart catheterisation in sickle cell disease. *Eur Respir J* 2012; 39: 112–118.

94. Parent F, Bachir D, Inamo J, et al. A hemodynamic study of pulmonary hypertension in sickle cell disease. *N Engl J Med* 2011; 365: 44–53.

95. Grunig E, Henn P, D'Andrea A, et al. Reference values for and determinants of right atrial area in healthy adults by 2-dimensional echocardiography. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013; 6: 117–124.

96. Tello K, Wan J, Dalmer A, et al. Validation of the tricuspid annular plane systolic excursion/systolic pulmonary artery pressure ratio for the assessment of right ventricular-arterial coupling in severe pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging* 2019; 12: e009047.

97. Tello K, Axmann J, Ghofrani HA, et al. Relevance of the TAPSE/PASP ratio in pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol* 2018; 266: 229–235.

98. Guazzi M, Dixon D, Labate V, et al. RV contractile function and its coupling to pulmonary circulation in heart failure with preserved ejection fraction: stratification of clinical phenotypes and outcomes. *JACC Cardiovasc Imaging* 2017; 10: 1211–1221.

99. Arkles JS, Opatowsky AR, Ojeda J, et al. Shape of the right ventricular Doppler envelope predicts hemodynamics and right heart function in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 268–276.

100. Takahama H, McCully RB, Frantz RP, et al. Unraveling the RV ejection Doppler envelope: insight into pulmonary artery hemodynamics and disease severity. *JACC Cardiovasc Imaging* 2017; 10: 1268–1277.
101. Baumgartner H, De Backer J, Babu-Narayan SV, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease. *Eur Heart J* 2021; 42: 563–645.
102. Kim NH, Delcroix M, Jais X, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019; 53: 1801915.
103. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2020; 41: 543–603.
104. He J, Fang W, Lv B, et al. Diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: comparison of ventilation/perfusion scanning and multidetector computed tomography pulmonary angiography with pulmonary angiography. *Nucl Med Commun* 2012; 33: 459–463.
105. Tunariu N, Gibbs SJ, Win Z, et al. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *J Nucl Med* 2007; 48: 680–684.
106. Giordano J, Khung S, Duhamel A, et al. Lung perfusion characteristics in pulmonary arterial hypertension (PAH) and peripheral forms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (pCTEPH): dual-energy CT experience in 31 patients. *Eur Radiol* 2017; 27: 1631–1639.
107. Seferian A, Helal B, Jais X, et al. Ventilation/perfusion lung scan in pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J* 2012; 40: 75–83.
108. Swift AJ, Dwivedi K, Johns C, et al. Diagnostic accuracy of CT pulmonary angiography in suspected pulmonary hypertension. *Eur Radiol* 2020; 30: 4918–4929.
109. Dong C, Zhou M, Liu D, et al. Diagnostic accuracy of computed tomography for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015; 10: e0126985.
110. Rajaram S, Swift AJ, Capener D, et al. Diagnostic accuracy of contrast-enhanced MR angiography and unenhanced proton MR imaging compared with CT pulmonary angiography in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Radiol* 2012; 22: 310–317.
111. Ende-Verhaar YM, Meijboom LJ, Kroft LJM, et al. Usefulness of standard computed tomography pulmonary angiography performed for acute pulmonary embolism for identification of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results of the InShape III study. *J Heart Lung Transplant* 2019; 38: 731–738.
112. Guerin L, Couturaud F, Parent F, et al. Prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. Prevalence of CTEPH after pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2014; 112: 598–605.
113. Tamura M, Yamada Y, Kawakami T, et al. Diagnostic accuracy of lung subtraction iodine mapping CT for the evaluation of pulmonary perfusion in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: correlation with perfusion SPECT/CT. *Int J Cardiol* 2017; 243: 538–543.
114. Masy M, Giordano J, Petyt G, et al. Dual-energy CT (DECT) lung perfusion in pulmonary hypertension: concordance rate with V/Q scintigraphy in diagnosing chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). *Eur Radiol* 2018; 28: 5100–5110.
115. Hinrichs JB, Marquardt S, von Falck C, et al. Comparison of C-arm computed tomography and digital subtraction angiography in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2016; 39: 53–63.
116. Hinrichs JB, Renne J, Hoepfer MM, et al. Balloon pulmonary angioplasty: applicability of C-Arm CT for procedure guidance. *Eur Radiol* 2016; 26: 4064–4071.

117. Swift AJ, Lu H, Uthoff J, et al. A machine learning cardiac magnetic resonance approach to extract disease features and automate pulmonary arterial hypertension diagnosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2021; 22: 236–245.
118. Connors JM. Thrombophilia testing and venous thrombosis. *N Engl J Med* 2017; 377: 2298.
119. Rosenkranz S, Howard LS, Gomberg-Maitland M, et al. Systemic consequences of pulmonary hypertension and right-sided heart failure. *Circulation* 2020; 141: 678–693.
120. Sun XG, Hansen JE, Oudiz RJ, et al. Exercise pathophysiology in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2001; 104: 429–435.
121. Boerrigter BG, Bogaard HJ, Trip P, et al. Ventilatory and cardiocirculatory exercise profiles in COPD: the role of pulmonary hypertension. *Chest* 2012; 142: 1166–1174.
122. Caravita S, Faini A, Deboeck G, et al. Pulmonary hypertension and ventilation during exercise: role of the pre-capillary component. *J Heart Lung Transplant* 2017; 36: 754–762.
123. Dumitrescu D, Nagel C, Kovacs G, et al. Cardiopulmonary exercise testing for detecting pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Heart* 2017; 103: 774–782.
124. Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, et al. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: a 10-year update. *J Heart Lung Transplant* 2016; 35: 1–23.
125. Hoepfer MM, Lee SH, Voswinckel R, et al. Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2546–2552.
126. Kovacs G, Avian A, Olschewski A, et al. Zero reference level for right heart catheterisation. *Eur Respir J* 2013; 42: 1586–1594.
127. Opatowsky AR, Hess E, Maron BA, et al. Thermodilution vs estimated Fick cardiac output measurement in clinical practice: an analysis of mortality from the Veterans Affairs Clinical Assessment, Reporting, and Tracking (VA CART) Program and Vanderbilt University. *JAMA Cardiol* 2017; 2: 1090–1099.
128. Viray MC, Bonno EL, Gabrielle ND, et al. Role of pulmonary artery wedge pressure saturation during right heart catheterization: a prospective study. *Circ Heart Fail* 2020; 13: e007981.
129. Sitbon O, Humbert M, Jais X, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005; 111: 3105–3111.
130. Hoepfer 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.
131. Opitz CF, Wensel R, Bettmann M, et al. Assessment of the vasodilator response in primary pulmonary hypertension. Comparing prostacyclin and iloprost administered by either infusion or inhalation. *Eur Heart J* 2003; 24: 356–365.
132. Jing ZC, Jiang X, Han ZY, et al. Iloprost for pulmonary vasodilator testing in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2009; 33: 1354–1360.
133. Kovacs G, Herve P, Barbera JA, et al. An official European Respiratory Society statement: pulmonary haemodynamics during exercise. *Eur Respir J* 2017; 50: 1700578.
134. Claeys M, Claessen G, La Gerche A, et al. Impaired cardiac reserve and abnormal vascular load limit exercise capacity in chronic thromboembolic disease. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019; 12: 1444–1456.
135. Guth S, Wiedenroth CB, Rieth A, et al. Exercise right heart catheterization before and after pulmonary endarterectomy in patients with chronic thromboembolic disease. *Eur Respir J* 2018; 52: 1800458.

136. Godinas L, Lau EM, Chemla D, et al. Diagnostic concordance of different criteria for exercise pulmonary hypertension in subjects with normal resting pulmonary artery pressure. *Eur Respir J* 2016; 48: 254–257.
137. Naeije R, Vanderpool R, Dhakal BP, et al. Exercise-induced pulmonary hypertension: physiological basis and methodological concerns. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 576–583.
138. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 148: e1–e132.
139. Esfandiari S, Wright SP, Goodman JM, et al. Pulmonary artery wedge pressure relative to exercise work rate in older men and women. *Med Sci Sports Exerc* 2017; 49: 1297–1304.
140. Boerrigter BG, Waxman AB, Westerhof N, et al. Measuring central pulmonary pressures during exercise in COPD: how to cope with respiratory effects. *Eur Respir J* 2014; 43: 1316–1325.
141. Andersen MJ, Wolsk E, Bakkestrom R, et al. Hemodynamic response to rapid saline infusion compared with exercise in healthy participants aged 20–80 years. *J Cardiac Failure* 2019; 25: 902–910.
142. Vachieri JL, Tedford RJ, Rosenkranz S, et al. Pulmonary hypertension due to left heart disease. *Eur Respir J* 2019; 53: 1801897.
143. D’Alto M, Romeo E, Argiento P, et al. Clinical relevance of fluid challenge in patients evaluated for pulmonary hypertension. *Chest* 2017; 151: 119–126.
144. van de Bovenkamp AA, Wijkstra N, Oosterveer FPT, et al. The value of passive leg raise during right heart catheterization in diagnosing heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2022; 15: e008935.
145. D’Alto M, Dimopoulos K, Coghlan JG, et al. Right heart catheterization for the diagnosis of pulmonary hypertension: controversies and practical issues. *Heart Fail Clin* 2018; 14: 467–477.
146. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992; 327: 76–81.
147. Barst RJ, McGoon M, Torbicki A, et al. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 40S–47S.
148. Morrell NW, Aldred MA, Chung WK, et al. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2019; 53: 1801899.
149. Graf S, Haimel M, Bleda M, et al. Identification of rare sequence variation underlying heritable pulmonary arterial hypertension. *Nat Commun* 2018; 9: 1416.
150. Zhu N, Swietlik EM, Welch CL, et al. Rare variant analysis of 4241 pulmonary arterial hypertension cases from an international consortium implicates FBLN2, PDGFD, and rare de novo variants in PAH. *Genome Med* 2021; 13: 80.
151. Song J, Eichstaedt CA, Viales RR, et al. Identification of genetic defects in pulmonary arterial hypertension by a new gene panel diagnostic tool. *Clin Sci (Lond)* 2016; 130: 2043–2052.
152. International PPHC, Lane KB, Machado RD, et al. Heterozygous germline mutations in *BMPR2*, encoding a TGF-beta receptor, cause familial primary pulmonary hypertension. *Nat Genet* 2000; 26: 81–84.
153. Bohnen MS, Ma L, Zhu N, et al. Loss-of-function *ABCC8* mutations in pulmonary arterial hypertension. *Circ Genom Precis Med* 2018; 11: e002087.
154. Ma L, Roman-Campos D, Austin ED, et al. A novel channelopathy in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369: 351–361.
155. Nasim MT, Ogo T, Ahmed M, et al. Molecular genetic characterization of SMAD signaling molecules in pulmonary arterial hypertension. *Hum Mutat* 2011; 32: 1385–1389.
156. Garg A, Kircher M, Del Campo M, et al. University of Washington Center for Mendelian Genomics. Whole exome sequencing identifies de novo heterozygous *CAV1* mutations associated with a novel neonatal onset lipodystrophy syndrome. *Am J Med Genet A* 2015; 167A: 1796–1806.

157. Kerstjens-Frederikse WS, Bongers EM, Roofthoof MT, et al. TBX4 mutations (small patella syndrome) are associated with childhood-onset pulmonary arterial hypertension. *J Med Genet* 2013; 50: 500–506.
158. Eyries M, Montani D, Girerd B, et al. EIF2AK4 mutations cause pulmonary veno-occlusive disease, a recessive form of pulmonary hypertension. *Nat Genet* 2014; 46: 65–69.
159. Swietlik EM, Greene D, Zhu N, et al. Bayesian inference associates rare KDR variants with specific phenotypes in pulmonary arterial hypertension. *Circ Genom Precis Med* 2020; 14: e003155.
160. Chida A, Shintani M, Yagi H, et al. Outcomes of childhood pulmonary arterial hypertension in BMPR2 and ALK1 mutation carriers. *Am J Cardiol* 2012; 110: 586–593.
161. Hoepfer MM, Pausch C, Grünig E, et al. Idiopathic pulmonary arterial hypertension phenotypes determined by cluster analysis from the COMPERA registry. *J Heart Lung Transpl* 2020; 39: 1435–1444.
162. Badagliacca R, Poscia R, Pezzuto B, et al. Pulmonary arterial dilatation in pulmonary hypertension: prevalence and prognostic relevance. *Cardiology* 2012; 121: 76–82.
163. Santaniello A, Casella R, Vicenzi M, et al. Cardiopulmonary exercise testing in a combined screening approach to individuate pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Rheumatology* 2020; 59: 1581–1586.
164. 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.
165. Cottin V, Le Pavec J, Prevot G, et al. Pulmonary hypertension in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome. *Eur Respir J* 2010; 35: 105–111.
166. Galiè N, Barbera JA, Frost AE, et al. Initial use of ambrisentan plus tadalafil in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2015; 373: 834–844.
167. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369: 809–818.
168. Sitbon O, Bosch J, Cottreel E, et al. Macitentan for the treatment of portopulmonary hypertension (PORTICO): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 4 trial. *Lancet Respir Med* 2019; 7: 594–604.
169. Armstrong I, Billings C, Kiely DG, et al. The patient experience of pulmonary hypertension: a large cross-sectional study of UK patients. *BMC Pulm Med* 2019; 19: 67.
170. Strange G, Gabbay E, Kermeen F, et al. Time from symptoms to definitive diagnosis of idiopathic pulmonary arterial hypertension: the delay study. *Pulm Circ* 2013; 3: 89–94.
171. Ivarsson B, Johansson A, Kjellstrom B. The odyssey from symptom to diagnosis of pulmonary hypertension from the patients and spouses perspective. *J Prim Care Community Health* 2021; 12: 21501327211029241.
172. Kiely DG, Lawrie A, Humbert M. Screening strategies for pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J Suppl* 2019; 21: K9–K20.
173. Coghlan JG, Denton CP, Grunig E, et al. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 1340–1349.
174. Weatherald J, Montani D, Jevnikar M, et al. Screening for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Eur Respir Rev* 2019; 28: 190023.
175. Krowka MJ, Fallon MB, Kawut SM, et al. International Liver Transplant Society Practice Guidelines: diagnosis and management of hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension. *Transplantation* 2016; 100: 1440–1452.
176. Mancuso L, Scordato F, Pieri M, et al. Management of portopulmonary hypertension: new perspectives. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 8252–8257.

177. Sitbon O, Lascoux-Combe C, Delfraissy JF, et al. Prevalence of HIV-related pulmonary arterial hypertension in the current antiretroviral therapy era. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 108–113.
178. Ende-Verhaar YM, Cannegieter SC, Vonk Noordegraaf A, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: a contemporary view of the published literature. *Eur Respir J* 2017; 49: 1601792.
179. Ende-Verhaar YM, Huisman MV, Klok FA. To screen or not to screen for chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. *Thromb Res* 2017; 151: 1–7.
180. Kiely DG, Doyle O, Drage E, et al. Utilising artificial intelligence to determine patients at risk of a rare disease: idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ* 2019; 9: 2045894019890549.
181. Nathan SD, Behr J, Collard HR, et al. Riociguat for idiopathic interstitial pneumonia-associated pulmonary hypertension (RISE-IIP): a randomised, placebo-controlled phase 2b study. *Lancet Respir Med* 2019; 7: 780–790.
182. Nagel C, Henn P, Ehlken N, et al. Stress Doppler echocardiography for early detection of systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension. *Arthritis Res Ther* 2015; 17: 165.
183. Semalulu T, Rudski L, Huynh T, et al. An evidence-based strategy to screen for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum* 2020; 50: 1421–1427.
184. Vandecasteele E, Drieghe B, Melsens K, et al. Screening for pulmonary arterial hypertension in an unselected prospective systemic sclerosis cohort. *Eur Respir J* 2017; 49: 1602275.
185. Coghlan JG, Wolf M, Distler O, et al. Incidence of pulmonary hypertension and determining factors in patients with systemic sclerosis. *Eur Respir J* 2018; 51: 1701197.
186. Hachulla E, Gressin V, Guillevin L, et al. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 3792–3800.
187. Humbert M, Yaici A, de Groote P, et al. Screening for pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis: clinical characteristics at diagnosis and long-term survival. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 3522–3530.
188. Thakkar V, Stevens W, Prior D, et al. The inclusion of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in a sensitive screening strategy for systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension: a cohort study. *Arthritis Res Ther* 2013; 15: R193.
189. Hao Y, Thakkar V, Stevens W, et al. A comparison of the predictive accuracy of three screening models for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther* 2015; 17: 7.
190. Morrisroe K, Stevens W, Sahhar J, et al. Epidemiology and disease characteristics of systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension: results from a real-life screening programme. *Arthritis Res Ther* 2017; 19: 42.
191. Morrisroe K, Huq M, Stevens W, et al. Risk factors for development of pulmonary arterial hypertension in Australian systemic sclerosis patients: results from a large multicenter cohort study. *BMC Pulm Med* 2016; 16: 134.
192. Smith V, Vanhaecke A, Vandecasteele E, et al. Nailfold videocapillaroscopy in systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension: a systematic literature review. *J Rheumatol* 2020; 47: 888–895.
193. Larkin EK, Newman JH, Austin ED, et al. Longitudinal analysis casts doubt on the presence of genetic anticipation in heritable pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 892–896.
194. Colle IO, Moreau R, Godinho E, et al. Diagnosis of portopulmonary hypertension in candidates for liver transplantation: a prospective study. *Hepatology* 2003; 37: 401–409.

195. Kim WR, Krowka MJ, Plevak DJ, et al. Accuracy of Doppler echocardiography in the assessment of pulmonary hypertension in liver transplant candidates. *Liver Transpl* 2000; 6: 453–458.
196. Raevens S, Colle I, Reyntjens K, et al. Echocardiography for the detection of portopulmonary hypertension in liver transplant candidates: an analysis of cutoff values. *Liver Transpl* 2013; 19: 602–610.
197. Golpe R, Perez-de-Llano LA, Castro-Anon O, et al. Right ventricle dysfunction and pulmonary hypertension in hemodynamically stable pulmonary embolism. *Respir Med* 2010; 104: 1370–1376.
198. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004; 350: 2257–2264.
199. Simonneau G, Hoeper MM. Evaluation of the incidence of rare diseases: difficulties and uncertainties, the example of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2017; 49: 1602522.
200. Coquoz N, Weilenmann D, Stolz D, et al. Multicentre observational screening survey for the detection of CTEPH following pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2018; 51: 1702505.
201. Valerio LM, Mavromanoli AC, Barco S, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension and impairment after pulmonary embolism: the FOCUS study. *Eur Heart J* 2022; in press [<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac206>].
202. Nijkeuter M, Hovens MM, Davidson BL, et al. Resolution of thromboemboli in patients with acute pulmonary embolism: a systematic review. *Chest* 2006; 129: 192–197.
203. Sanchez O, Helley D, Couchon S, et al. Perfusion defects after pulmonary embolism: risk factors and clinical significance. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 1248–1255.
204. Wartski M, Collignon MA. Incomplete recovery of lung perfusion after 3 months in patients with acute pulmonary embolism treated with antithrombotic agents. THESEE Study Group. Tinzaparin ou heparin standard: evaluation dans l'Embolie Pulmonaire study. *J Nucl Med* 2000; 41: 1043–1048.
205. Nilsson LT, Andersson T, Larsen F, et al. Dyspnea after pulmonary embolism: a nation-wide population-based case-control study. *Pulm Circ* 2021; 11: 20458940211046831.
206. Boon G, Ende-Verhaar YM, Bavalia R, et al. Non-invasive early exclusion of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: the InShape II study. *Thorax* 2021; 76: 1002–1009.
207. Helmersen D, Provencher S, Hirsch AM, et al. Diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: A Canadian Thoracic Society clinical practice guideline update. *Can J Respir Crit Care Sleep Med* 2019; 3: 177–198.
208. Delcroix M, Kerr K, Fedullo P. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Epidemiology and risk factors. *Ann Am Thorac Soc* 2016; 13: S201–S206.
209. Klok FA, Tesche C, Rappold L, et al. External validation of a simple non-invasive algorithm to rule out chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. *Thromb Res* 2015; 135: 796–801.
210. Barst RJ, Chung L, Zamanian RT, et al. Functional class improvement and 3-year survival outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension in the REVEAL Registry. *Chest* 2013; 144: 160–168.
211. Nickel N, Golpon H, Greer M, et al. The prognostic impact of follow-up assessments in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2012; 39: 589–596.
212. 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.
213. Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, et al. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). *Circulation* 2010; 122: 164–172.

214. Humbert M, Sitbon O, Yaici A, et al. Survival in incident and prevalent cohorts of patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2010; 36: 549–555.
215. McLaughlin VV, Sitbon O, Badesch DB, et al. Survival with first-line bosentan in patients with primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2005; 25: 244–249.
216. Nickel N, Golpon H, Greer M, et al. The prognostic impact of follow-up assessments in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2012; 39: 589–596.
217. Amsallem M, Sweatt AJ, Aymami MC, et al. Right heart end-systolic remodeling index strongly predicts outcomes in pulmonary arterial hypertension: comparison with validated models. *Circ Cardiovasc Imaging* 2017; 10: e005771.
218. 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.
219. Badagliacca R, Papa S, Valli G, et al. Echocardiography combined with cardiopulmonary exercise testing for the prediction of outcome in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2016; 150: 1313–1322.
220. Badagliacca R, Papa S, Manzi G, et al. Usefulness of adding echocardiography of the right heart to risk-assessment scores in prostanoid-treated pulmonary arterial hypertension. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020; 13: 2054–2056.
221. Ernande L, Cottin V, Leroux PY, et al. Right isovolumic contraction velocity predicts survival in pulmonary hypertension. *J Am Soc Echocardiogr* 2013; 26: 297–306.
222. Forfia PR, Fisher MR, Mathai SC, et al. Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 1034–1041.
223. Ghio S, Mercurio V, Fortuni F, et al. A comprehensive echocardiographic method for risk stratification in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2020; 56: 2000513.
224. Sachdev A, Villarraga HR, Frantz RP, et al. Right ventricular strain for prediction of survival in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2011; 139: 1299–1309.
225. Vonk Noordegraaf A, Chin KM, Haddad F, et al. Pathophysiology of the right ventricle and of the pulmonary circulation in pulmonary hypertension: an update. *Eur Respir J* 2019; 53: 1801900.
226. Batal O, Dardari Z, Costabile C, et al. Prognostic value of pericardial effusion on serial echocardiograms in pulmonary arterial hypertension. *Echocardiography* 2015; 32: 1471–1476.
227. Chen L, Larsen CM, Le RJ, et al. The prognostic significance of tricuspid valve regurgitation in pulmonary arterial hypertension. *Clin Respir J* 2018; 12: 1572–1580.
228. Fenstad ER, Le RJ, Sinak LJ, et al. Pericardial effusions in pulmonary arterial hypertension: characteristics, prognosis, and role of drainage. *Chest* 2013; 144: 1530–1538.
229. Badagliacca R, Poscia R, Pezzuto B, et al. Prognostic relevance of right heart reverse remodeling in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transpl* 2018; 37: 195–205.
230. Badano LP, Addetia K, Pontone G, et al. Advanced imaging of right ventricular anatomy and function. *Heart* 2020; 106: 1469–1476.
231. Lewis RA, Johns CS, Cogliano M, et al. Identification of cardiac magnetic resonance imaging thresholds for risk stratification in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 201: 458–466.
232. Swift AJ, Capener D, Johns C, et al. Magnetic resonance imaging in the prognostic evaluation of patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196: 228–239.
233. van de Veerdonk MC, Kind T, Marcus JT, et al. Progressive right ventricular dysfunction in patients with pulmonary arterial hypertension responding to therapy. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 2511–2519.
234. van Wolferen SA, Marcus JT, Boonstra A, et al. Prognostic value of right ventricular mass, volume, and function in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2007; 28: 1250–1257.

235. Alabed S, Shahin Y, Garg P, et al. Cardiac-MRI predicts clinical worsening and mortality in pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2021; 14: 931–942.
236. Swift AJ, Wilson F, Cogliano M, et al. Repeatability and sensitivity to change of non-invasive end points in PAH: the RESPIRE study. *Thorax* 2021; 76: 1032–1035.
237. van der Bruggen CE, Handoko ML, Bogaard HJ, et al. The value of hemodynamic measurements or cardiac MRI in the follow-up of patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2021; 159: 1575–1585.
238. Weatherald J, Boucly A, Chemla D, et al. Prognostic value of follow-up hemodynamic variables after initial management in pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2018; 137: 693–704.
239. van Wolferen SA, van de Veerdonk MC, Mauritz GJ, et al. Clinically significant change in stroke volume in pulmonary hypertension. *Chest* 2011; 139: 1003–1009.
240. Huis In 't Veld AE, Van de Veerdonk MC, Spruijt O, et al. EXPRESS: preserving right ventricular function in patients with pulmonary arterial hypertension: single centre experience with a cardiac magnetic resonance imaging-guided treatment strategy. *Pulm Circ* 2019; in press [<https://doi.org/10.1177/2045894018824553>].
241. van de Veerdonk MC, Huis In T Veld AE, Marcus JT, et al. Upfront combination therapy reduces right ventricular volumes in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2017; 49: 1700007.
242. van de Veerdonk MC, Marcus JT, Westerhof N, et al. Signs of right ventricular deterioration in clinically stable patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2015; 147: 1063–1071.
243. 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.
244. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Circulation* 2010; 122: 156–163.
245. McLaughlin VV, Shillington A, Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation* 2002; 106: 1477–1482.
246. Provencher S, Chemla D, Herve P, et al. Heart rate responses during the 6-minute walk test in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2006; 27: 114–120.
247. Sitbon O, Benza RL, Badesch DB, et al. Validation of two predictive models for survival in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2015; 46: 152–164.
248. Thenappan T, Shah SJ, Rich S, et al. Survival in pulmonary arterial hypertension: a reappraisal of the NIH risk stratification equation. *Eur Respir J* 2010; 35: 1079–1087.
249. Benza RL, Gomberg-Maitland M, Elliott CG, et al. Predicting survival in patients with pulmonary arterial hypertension: the REVEAL risk score calculator 2.0 and comparison with ESC/ERS-based risk assessment strategies. *Chest* 2019; 156: 323–337.
250. Benza RL, Gomberg-Maitland M, Miller DP, et al. The REVEAL registry risk score calculator in patients newly diagnosed with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2012; 141: 354–362.
251. Savarese G, Paolillo S, Costanzo P, et al. Do changes of 6-minute walk distance predict clinical events in patients with pulmonary arterial hypertension? A meta-analysis of 22 randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 1192–1201
252. Zelniker TA, Huscher D, Vonk-Noordegraaf A, et al. The 6MWT as a prognostic tool in pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry. *Clin Res Cardiol* 2018; 107: 460–470.
253. Farber HW, Miller DP, McGoon MD, et al. Predicting outcomes in pulmonary arterial hypertension based on the 6-minute walk distance. *J Heart Lung Transpl* 2015; 34: 362–368.
254. Heresi GA, Rao Y. Follow-up functional class and 6-minute walk distance identify long-term survival in pulmonary arterial hypertension. *Lung* 2020; 198: 933–938.

255. Souza R, Channick RN, Delcroix M, et al. Association between six-minute walk distance and long-term outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension: data from the randomized SERAPHIN trial. *PLoS One* 2018; 13: e0193226.
256. Halliday SJ, Wang L, Yu C, et al. Six-minute walk distance in healthy young adults. *Respir Med* 2020; 165: 105933.
257. Khirfan G, Naal T, Abuhalmeh B, et al. Hypoxemia in patients with idiopathic or heritable pulmonary arterial hypertension. *PLoS One* 2018; 13: e0191869.
258. Lewis RA, Billings CG, Hurdman JA, et al. Maximal exercise testing using the incremental shuttle walking test can be used to risk-stratify patients with pulmonary arterial hypertension. *Ann Am Thorac Soc* 2021; 18: 34–43.
259. Laveneziana P, Di Paolo M, Palange P. The clinical value of cardiopulmonary exercise testing in the modern era. *Eur Respir Rev* 2021; 30: 200187.
260. 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.
261. Badagliacca R, Papa S, Poscia R, et al. The added value of cardiopulmonary exercise testing in the follow-up of pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transpl* 2019; 38: 306–314.
262. Deboeck G, Scoditti C, Huez S, et al. Exercise testing to predict outcome in idiopathic versus associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2012; 40: 1410–1419.
263. Wensel R, Francis DP, Meyer FJ, et al. Incremental prognostic value of cardiopulmonary exercise testing and resting haemodynamics in pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol* 2013; 167: 1193–1198.
264. Badagliacca R, Rischard F, Giudice FL, et al. Incremental value of cardiopulmonary exercise testing in intermediate-risk pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2022; 41: 780–790.
265. Bouzina H, Rådegran G. Low plasma stem cell factor combined with high transforming growth factor- α identifies high-risk patients in pulmonary arterial hypertension. *ERJ Open Res* 2018; 4: 00035-2018.
266. Chin KM, Rubin LJ, Channick R, et al. Association of N-terminal pro brain natriuretic peptide and long-term outcome in patients with pulmonary arterial hypertension: insights from the phase III GRIPHON study. *Circulation* 2019; 139: 2440–2450.
267. Frantz RP, Farber HW, Badesch DB, et al. Baseline and serial brain natriuretic peptide level predicts 5-year overall survival in patients with pulmonary arterial hypertension: data from the REVEAL registry. *Chest* 2018; 154: 126–135.
268. Harbaum L, Ghataorhe P, Wharton J, et al. Reduced plasma levels of small HDL particles transporting fibrinolytic proteins in pulmonary arterial hypertension. *Thorax* 2019; 74: 380–389.
269. Naal T, Abuhalmeh B, Khirfan G, et al. Serum chloride levels track with survival in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2018; 154: 541–549.
270. Nikolic I, Yung LM, Yang P, et al. Bone morphogenetic protein 9 is a mechanistic biomarker of portopulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 199: 891–902.
271. Rhodes CJ, Wharton J, Ghataorhe P, et al. Plasma proteome analysis in patients with pulmonary arterial hypertension: an observational cohort study. *Lancet Respir Med* 2017; 5: 717–726.
272. Wetzl V, Tiede SL, Faerber L, et al. Plasma MMP2/TIMP4 ratio at follow-up assessment predicts disease progression of idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Lung* 2017; 195: 489–496.
273. Arvidsson M, Ahmed A, Bouzina H, et al. Matrix metalloproteinase 7 in diagnosis and differentiation of pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ* 2019; 9: 2045894019895414.

274. Kylhammar D, Hesselstrand R, Nielsen S, et al. Angiogenic and inflammatory biomarkers for screening and follow-up in patients with pulmonary arterial hypertension. *Scand J Rheumatol* 2018; 47: 319–324.
275. Saleby J, Bouzina H, Ahmed S, et al. Plasma receptor tyrosine kinase RET in pulmonary arterial hypertension diagnosis and differentiation. *ERJ Open Res* 2019; 5: 00037-02019.
276. van Bon L, Affandi AJ, Broen J, et al. Proteome-wide analysis and CXCL4 as a biomarker in systemic sclerosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 433–443.
277. Ferrer E, Dunmore BJ, Hassan D, et al. A potential role for exosomal translationally controlled tumor protein export in vascular remodeling in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2018; 59: 467–478.
278. Lavoie JR, Ormiston ML, Perez-Iratxeta C, et al. Proteomic analysis implicates translationally controlled tumor protein as a novel mediator of occlusive vascular remodeling in pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2014; 129: 2125–2135.
279. Warwick G, Thomas PS, Yates DH. Biomarkers in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2008; 32: 503–512.
280. Hoepfer M, Pausch C, Olsson K, et al. COMPERA 2.0: a refined 4-strata risk assessment model for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2022; 60: 2102311.
281. Delcroix M, Howard L. Pulmonary arterial hypertension: the burden of disease and impact on quality of life. *Eur Respir Rev* 2015; 24: 621–629.
282. Yorke J, Corris P, Gaine S, et al. emPHasis-10: development of a health-related quality of life measure in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2014; 43: 1106–1113.
283. McGoan MD, Ferrari P, Armstrong I, et al. The importance of patient perspectives in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019; 53: 1801919.
284. Twiss J, McKenna S, Ganderton L, et al. Psychometric performance of the CAMPHOR and SF-36 in pulmonary hypertension. *BMC Pulm Med* 2013; 13: 45.
285. Chen H, De Marco T, Kobashigawa EA, et al. Comparison of cardiac and pulmonary-specific quality-of-life measures in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2011; 38: 608–616.
286. McKenna SP, Doughty N, Meads DM, et al. The Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review (CAMPHOR): a measure of health-related quality of life and quality of life for patients with pulmonary hypertension. *Qual Life Res* 2006; 15: 103–115.
287. Lewis RA, Armstrong I, Bergbaum C, et al. EmPHasis-10 health-related quality of life score predicts outcomes in patients with idiopathic and connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension: results from a UK multicentre study. *Eur Respir J* 2021; 57: 2000124.
288. Bonner N, Abetz L, Meunier J, et al. Development and validation of the living with pulmonary hypertension questionnaire in pulmonary arterial hypertension patients. *Health Qual Life Outcomes* 2013; 11: 161.
289. McCollister D, Shaffer S, Badesch DB, et al. Development of the Pulmonary Arterial Hypertension-Symptoms and Impact (PAH-SYMPACT®) questionnaire: a new patient-reported outcome instrument for PAH. *Respir Res* 2016; 17: 72.
290. McCabe C, Bennett M, Doughty N, et al. Patient-reported outcomes assessed by the CAMPHOR questionnaire predict clinical deterioration in idiopathic pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2013; 144: 522–530.
291. Min J, Badesch D, Chakinala M, et al. Prediction of health-related quality of life and hospitalization in pulmonary arterial hypertension: the Pulmonary Hypertension Association Registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; 203: 761–764.
292. Kylhammar D, Kjellstrom B, Hjalmarsson C, et al. A comprehensive risk stratification at early follow-up determines prognosis in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018; 39: 4175–4181.

293. Hoeper MM, Kramer T, Pan Z, et al. Mortality in pulmonary arterial hypertension: prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model. *Eur Respir J* 2017; 50: 1700740.
294. Hjalmarsson C, Kjellström B, Jansson K, et al. Early risk prediction in patients with idiopathic versus connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension: call for a refined assessment. *ERJ Open Res* 2021; 7: 00854-2020.
295. Boucly A, Weatherald J, Savale L, et al. Risk assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2017; 50: 1700889.
296. Benza RL, Kanwar MK, Raina A, et al. Development and validation of an abridged version of the REVEAL 2.0 risk score calculator, REVEAL Lite 2, for use in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2021; 159: 337–346.
297. Bouzina H, Rådegran G, Butler O, et al. Longitudinal changes in risk status in pulmonary arterial hypertension. *ESC Heart Fail* 2021; 8: 680–690.
298. D’Alto M, Badagliacca R, Lo Giudice F, et al. Hemodynamics and risk assessment 2 years after the initiation of upfront ambrisentan–tadalafil in pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transpl* 2020; 39: 1389–1397.
299. Hjalmarsson C, Rådegran G, Kylhammar D, et al. Impact of age and comorbidity on risk stratification in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2018; 51: 1702310.
300. Humbert M, Farber HW, Ghofrani HA, et al. Risk assessment in pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019; 53: 1802004.
301. Kuwana M, Blair C, Takahashi T, et al. Initial combination therapy of ambrisentan and tadalafil in connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension (CTD-PAH) in the modified intention-to-treat population of the AMBITION study: post hoc analysis. *Ann Rheum Dis* 2020; 79: 626–634.
302. Kylhammar D, Hjalmarsson C, Hesselstrand R, et al. Predicting mortality during long-term follow-up in pulmonary arterial hypertension. *ERJ Open Res* 2021; 7: 00837-2020.
303. Sitbon O, Chin KM, Channick RN, et al. Risk assessment in pulmonary arterial hypertension: insights from the GRIPHON study. *J Heart Lung Transpl* 2020; 39: 300–309.
304. Rhodes CJ, Wharton J, Swietlik EM, et al. Using the plasma proteome for risk stratifying patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2022; 205: 1102–1111.
305. Benza RL, Lohmueller LC, Kraisangka J, et al. Risk assessment in pulmonary arterial hypertension patients: the long and short of it. *Adv Pulm Hypertens* 2018; 16: 125–135.
306. Yogeswaran A, Richter MJ, Sommer N, et al. Advanced risk stratification of intermediate risk group in pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ* 2020; 10: 2045894020961739.
307. Zelt JGE, Hossain A, Sun LY, et al. Incorporation of renal function in mortality risk assessment for pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2020; 39: 675–685.
308. Boucly A, Weatherald J, Savale L, et al. External validation of a refined 4-strata risk assessment score from the French pulmonary hypertension registry. *Eur Respir J* 2022; 59: 2102419.
309. Olsson KM, Richter MJ, Kamp JC, et al. Intravenous treprostinil as an add-on therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2019; 38: 748–756.
310. Tonelli AR, Sahay S, Gordon KW, et al. Impact of inhaled treprostinil on risk stratification with noninvasive parameters: a post hoc analysis of the TRIUMPH and BEAT studies. *Pulm Circ* 2020; 10: 2045894020977025.
311. Weatherald J, Boucly A, Launay D, et al. Haemodynamics and serial risk assessment in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2018; 52: 1800678.
312. Chan L, Chin LMK, Kennedy M, et al. Benefits of intensive treadmill exercise training on cardiorespiratory function and quality of life in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 2013; 143: 333–343.

313. de Man FS, Handoko ML, Groepenhoff H, et al. Effects of exercise training in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2009; 34: 669–675.
314. Ehlken N, Lichtblau M, Klose H, et al. Exercise training improves peak oxygen consumption and haemodynamics in patients with severe pulmonary arterial hypertension and inoperable chronic thrombo-embolic pulmonary hypertension: a prospective, randomized, controlled trial. *Eur Heart J* 2016; 37: 35–44.
315. Grunig E, MacKenzie A, Peacock AJ, et al. Standardized exercise training is feasible, safe, and effective in pulmonary arterial and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from a large European multicentre randomized controlled trial. *Eur Heart J* 2021; 42: 2284–2295.
316. Mereles D, Ehlken N, Kreuscher S, et al. Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Circulation* 2006; 114: 1482–1489.
317. Grunig E, Eichstaedt C, Barbera JA, et al. ERS statement on exercise training and rehabilitation in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019; 53: 1800332.
318. Johnson SR, Granton JT, Mehta S. Thrombotic arteriopathy and anticoagulation in pulmonary hypertension. *Chest* 2006; 130: 545–552.
319. Olsson KM, Delcroix M, Ghofrani HA, et al. Anticoagulation and survival in pulmonary arterial hypertension: results from the Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension (COMPERA). *Circulation* 2014; 129: 57–65.
320. Preston IR, Roberts KE, Miller DP, et al. Effect of warfarin treatment on survival of patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) in the Registry to Evaluate Early and Long-term PAH Disease Management (REVEAL). *Circulation* 2015; 132: 2403–2411.
321. Khan MS, Usman MS, Siddiqi TJ, et al. Is anticoagulation beneficial in pulmonary arterial hypertension? *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2018; 11: e004757.
322. Wang P, Hu L, Yin Y, et al. Can anticoagulants improve the survival rate for patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension? A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2020; 196: 251–256.
323. Stickel S, Gin-Sing W, Wagenaar M, et al. The practical management of fluid retention in adults with right heart failure due to pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J Suppl* 2019; 21: K46–K53.
324. 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.
325. Weitzenblum E, Sautegau A, Ehrhart M, et al. Long-term oxygen therapy can reverse the progression of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131: 493–498.
326. Ulrich S, Saxer S, Hasler ED, et al. Effect of domiciliary oxygen therapy on exercise capacity and quality of life in patients with pulmonary arterial or chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a randomised, placebo-controlled trial. *Eur Respir J* 2019; 54: 1900276.
327. Ulrich S, Hasler ED, Saxer S, et al. Effect of breathing oxygen-enriched air on exercise performance in patients with precapillary pulmonary hypertension: randomized, sham-controlled cross-over trial. *Eur Heart J* 2017; 38: 1159–1168.
328. Adir Y, Humbert M, Chaouat A. Sleep-related breathing disorders and pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2021; 57: 2002258.
329. McDonagh T, Damy T, Doehner W, et al. Screening, diagnosis and treatment of iron deficiency in chronic heart failure: putting the 2016 European Society of Cardiology heart failure guidelines into clinical practice. *Eur J Heart Fail* 2018; 20: 1664–1672.

330. Rhodes CJ, Howard LS, Busbridge M, et al. Iron deficiency and raised hepcidin in idiopathic pulmonary arterial hypertension: clinical prevalence, outcomes, and mechanistic insights. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 300–309.
331. Ruitter G, Lankhorst S, Boonstra A, et al. Iron deficiency is common in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2011; 37: 1386–1391.
332. Ruitter G, Lanser IJ, de Man FS, et al. Iron deficiency in systemic sclerosis patients with and without pulmonary hypertension. *Rheumatology* 2014; 53: 285–292.
333. Van De Bruaene A, Delcroix M, Pasquet A, et al. Iron deficiency is associated with adverse outcome in Eisenmenger patients. *Eur Heart J* 2011; 32: 2790–2799.
334. Sonnweber T, Nairz M, Theurl I, et al. The crucial impact of iron deficiency definition for the course of precapillary pulmonary hypertension. *PLoS One* 2018; 13: e0203396.
335. Ruitter G, Manders E, Happe CM, et al. Intravenous iron therapy in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension and iron deficiency. *Pulm Circ* 2015; 5: 466–472.
336. Viethen T, Gerhardt F, Dumitrescu D, et al. Ferric carboxymaltose improves exercise capacity and quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension and iron deficiency: a pilot study. *Int J Cardiol* 2014; 175: 233–239.
337. Kramer T, Wissmuller M, Natsina K, et al. Ferric carboxymaltose in patients with pulmonary arterial hypertension and iron deficiency: a long-term study. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2021; 12: 1501–1512.
338. Olsson KM, Fuge J, Brod T, et al. Oral iron supplementation with ferric maltol in patients with pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2020; 56: 2000616.
339. Howard LSGE, He J, Watson GMJ, et al. Supplementation with iron in pulmonary arterial hypertension. Two randomized crossover trials. *Ann Am Thorac Soc* 2021; 18: 981–988.
340. Larisch A, Neeb C, de Zwaan M, et al. Mental distress and wish for psychosomatic treatment of patients with pulmonary hypertension. *Psychother Psychosom Med Psychol* 2014; 64: 384–389.
341. Olsson KM, Meltendorf T, Fuge J, et al. Prevalence of mental disorders and impact on quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension. *Front Psychiatry* 2021; 31: 667602.
342. Pfeuffer E, Krannich H, Halank M, et al. Anxiety, depression, and health-related QOL in patients diagnosed with PAH or CTEPH. *Lung* 2017; 195: 759–768.
343. Zhou X, Shi H, Yang Y, et al. Anxiety and depression in patients with pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from a Chinese survey. *Exp Ther Med* 2020; 19: 3124–3132.
344. Kingman M, Hinzmänn B, Sweet O, et al. Living with pulmonary hypertension: unique insights from an international ethnographic study. *BMJ Open* 2014; 4: e004735.
345. Harzheim D, Klose H, Pinado FP, et al. Anxiety and depression disorders in patients with pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Respir Res* 2013; 14: 104.
346. Anand V, Vallabhajosyula S, Cheungpasitporn W, et al. Inpatient palliative care use in patients with pulmonary arterial hypertension: temporal trends, predictors, and outcomes. *Chest* 2020; 158: 2568–2578.
347. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005; 353: 487–497.
348. Kjellstrom B, Sandqvist A, Hjalmarsson C, et al. Adherence to disease-specific drug treatment among patients with pulmonary arterial hypertension or chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *ERJ Open Res* 2020; 6: 00299–2020.
349. Shah NB, Mitchell RE, Proctor ST, et al. High rates of medication adherence in patients with pulmonary arterial hypertension: an integrated specialty pharmacy approach. *PLoS One* 2019; 14: e0217798.

350. 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.
351. Bedard E, Dimopoulos K, Gatzoulis MA. Has there been any progress made on pregnancy outcomes among women with pulmonary arterial hypertension? *Eur Heart J* 2009; 30: 256–265.
352. Duarte AG, Thomas S, Safdar Z, et al. Management of pulmonary arterial hypertension during pregnancy: a retrospective, multicenter experience. *Chest* 2013; 143: 1330–1336.
353. Jais X, Olsson KM, Barbera JA, et al. Pregnancy outcomes in pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Eur Respir J* 2012; 40: 881–885.
354. Kiely DG, Condliffe R, Webster V, et al. Improved survival in pregnancy and pulmonary hypertension using a multiprofessional approach. *BJOG* 2010; 117: 565–574.
355. Luo J, Shi H, Xu L, et al. Pregnancy outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension: a retrospective study. *Medicine* 2020; 99: e20285.
356. Kamp JC, von Kaisenberg C, Greve S, et al. Pregnancy in pulmonary arterial hypertension: midterm outcomes of mothers and offspring. *J Heart Lung Transplant* 2021; 40: 229–233.
357. Corbach N, Berlier C, Lichtblau M, et al. Favorable pregnancy outcomes in women with well-controlled pulmonary arterial hypertension. *Front Med (Lausanne)* 2021; 8: 689764.
358. Bostock S, Sheares K, Cannon J, et al. The potential effects of pregnancy in a patient with idiopathic pulmonary arterial hypertension responding to calcium channel blockade. *Eur Respir J* 2017; 50: 1701141.
359. de Raaf MA, Beekhuijzen M, Guignabert C, et al. Endothelin-1 receptor antagonists in fetal development and pulmonary arterial hypertension. *Reprod Toxicol* 2015; 56: 45–51.
360. Dunn L, Greer R, Flenady V, et al. Sildenafil in pregnancy: a systematic review of maternal tolerance and obstetric and perinatal outcomes. *Fetal Diagn Ther* 2017; 41: 81–88.
361. van Giersbergen PL, Halabi A, Dingemans J. Pharmacokinetic interaction between bosentan and the oral contraceptives norethisterone and ethinyl estradiol. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2006; 44: 113–118.
362. Meyer S, McLaughlin VV, Seyfarth HJ, et al. Outcomes of noncardiac, nonobstetric surgery in patients with PAH: an international prospective survey. *Eur Respir J* 2013; 41: 1302–1307.
363. Hassan HJ, Houston T, Balasubramanian A, et al. A novel approach to perioperative risk assessment for patients with pulmonary hypertension. *ERJ Open Res* 2021; 7: 00257-2021.
364. Halvorsen S, Mehilli J, Cassese S, et al. 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery. *Eur Heart J* 2022; in press [<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac270>].
365. Burns RM, Peacock AJ, Johnson MK, et al. Hypoxaemia in patients with pulmonary arterial hypertension during simulated air travel. *Respir Med* 2013; 107: 298–304.
366. Kylhammar D, Rådegran G. The principal pathways involved in the in vivo modulation of hypoxic pulmonary vasoconstriction, pulmonary arterial remodelling and pulmonary hypertension. *Acta Physiol* 2017; 219: 728–756.
367. Code of Federal Regulations. Chapter I, Subchapter C, Part 25, Subpart D, Subjgrp - ressurization. Section 25.841 - Pressurized cabins. Washington, US Government Printing Office, 2012.
368. Groth A, Saxer S, Bader PR, et al. Acute hemodynamic changes by breathing hypoxic and hyperoxic gas mixtures in pulmonary arterial and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 2018; 270: 262–267.
369. Roubinian N, Elliott CG, Barnett CF, et al. Effects of commercial air travel on patients with pulmonary hypertension air travel and pulmonary hypertension. *Chest* 2012; 142: 885–892.
370. Schneider SR, Mayer LC, Lichtblau M, et al. Effect of normobaric hypoxia on exercise performance in pulmonary hypertension: randomized trial. *Chest* 2021; 159: 757–771.

371. Seccombe LM, Chow V, Zhao W, et al. Right heart function during simulated altitude in patients with pulmonary arterial hypertension. *Open Heart* 2017; 4: e000532.
372. Thamm M, Voswinckel R, Tiede H, et al. Air travel can be safe and well tolerated in patients with clinically stable pulmonary hypertension. *Pulm Circ* 2011; 1: 239–243.
373. Cramer D, Ward S, Geddes D. Assessment of oxygen supplementation during air travel. *Thorax* 1996; 51: 202–203.
374. Dubroff J, Melendres L, Lin Y, et al. High geographic prevalence of pulmonary artery hypertension: associations with ethnicity, drug use, and altitude. *Pulm Circ* 2020; 10: 2045894019894534.
375. Fakhri S, Hannon K, Moulden K, et al. Residence at moderately high altitude and its relationship with WHO Group 1 pulmonary arterial hypertension symptom severity and clinical characteristics: the Pulmonary Hypertension Association Registry. *Pulm Circ* 2020; 10: 2045894020964342.
376. Schneider SR, Mayer LC, Lichtblau M, et al. Effect of a day-trip to altitude (2500 m) on exercise performance in pulmonary hypertension: randomised crossover trial. *ERJ Open Res* 2021; 7: 00314-2021.
377. Makowski CT, Rissmiller RW, Bullington WM. Riociguat: a novel new drug for treatment of pulmonary hypertension. *Pharmacotherapy* 2015; 35: 502–519.
378. Montani D, Savale L, Natali D, et al. Long-term response to calcium-channel blockers in non-idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2010; 31: 1898–1907.
379. Galiè 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.
380. Clozel M, Maresta A, Humbert M. Endothelin receptor antagonists. *Handb Exp Pharmacol* 2013; 218: 199–227.
381. Xing J, Cao Y, Yu Y, et al. In vitro micropatterned human pluripotent stem cell test (microP-hPST) for morphometric-based teratogen screening. *Sci Rep* 2017; 7: 8491.
382. Galiè N, Olschewski H, Oudiz RJ, et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation* 2008; 117: 3010–3019.
383. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002; 346: 896–903.
384. Humbert M, Segal ES, Kiely DG, et al. Results of European post-marketing surveillance of bosentan in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2007; 30: 338–344.
385. Paul GA, Gibbs JS, Boobis AR, et al. Bosentan decreases the plasma concentration of sildenafil when coprescribed in pulmonary hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 60: 107–112.
386. Weber C, Banken L, Birnboeck H, et al. Effect of the endothelin-receptor antagonist bosentan on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin. *J Clin Pharmacol* 1999; 39: 847–854.
387. Wrishko RE, Dingemans J, Yu A, et al. Pharmacokinetic interaction between tadalafil and bosentan in healthy male subjects. *J Clin Pharmacol* 2008; 48: 610–618.
388. Ghofrani HA, Osterloh IH, Grimminger F. Sildenafil: from angina to erectile dysfunction to pulmonary hypertension and beyond. *Nat Rev Drug Discov* 2006; 5: 689–702.
389. Galiè N, Muller K, Scalise AV, et al. PATENT PLUS: a blinded, randomised and extension study of riociguat plus sildenafil in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2015; 45: 1314–1322.
390. Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005; 353: 2148–2157.
391. Sastry BK, Narasimhan C, Reddy NK, et al. Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1149–1153.

392. Simonneau G, Rubin LJ, Galiè N, et al. Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2008; 149: 521–530.
393. Galiè N, Brundage BH, Ghofrani HA, et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2009; 119: 2894–2903.
394. Schermuly RT, Janssen W, Weissmann N, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary hypertension. *Expert Opin Investig Drugs* 2011; 20: 567–576.
395. Ghofrani HA, Galiè N, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369: 330–340.
396. Galiè N, Manes A, Branzi A. Prostanoids for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Med* 2003; 2: 123–137.
397. 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.
398. Sitbon O, Delcroix M, Bergot E, et al. EPITOME-2: An open-label study assessing the transition to a new formulation of intravenous epoprostenol in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am Heart J* 2014; 167: 210–217.
399. 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. *N Engl J Med* 1996; 334: 296–302.
400. 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.
401. 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. *Ann Intern Med* 2000; 132: 425–434.
402. 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.
403. 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.
404. Rosenzweig EB, Kerstein D, Barst RJ. Long-term prostacyclin for pulmonary hypertension with associated congenital heart defects. *Circulation* 1999; 99: 1858–1865.
405. Boucly A, O’Connell C, Savale L, et al. Tunnelled central venous line-associated infections in patients with pulmonary arterial hypertension treated with intravenous prostacyclin. *Presse Med* 2016; 45: 20–28.
406. Doran AK, Ivy DD, Barst RJ, et al. Guidelines for the prevention of central venous catheter-related blood stream infections with prostanoid therapy for pulmonary arterial hypertension. *Int J Clin Pract Suppl* 2008; 160: 5–9.
407. Olschewski H, Simonneau G, Galiè N, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002; 347: 322–329.
408. Simonneau G, Barst RJ, Galiè N, et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 800–804.
409. Bourge RC, Waxman AB, Gomberg-Maitland M, et al. Treprostinil administered to treat pulmonary arterial hypertension using a fully implantable programmable intravascular delivery system: results of the DelIVery for PAH trial. *Chest* 2016; 150: 27–34.

410. Richter MJ, Harutyunova S, Bollmann T, et al. Long-term safety and outcome of intravenous treprostinil via an implanted pump in pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2018; 37: 1235–1244.
411. McLaughlin VV, Benza RL, Rubin LJ, et al. Addition of inhaled treprostinil to oral therapy for pulmonary arterial hypertension: a randomized controlled clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1915–1922.
412. Tapson VF, Jing ZC, Xu KF, et al. Oral treprostinil for the treatment of pulmonary arterial hypertension in patients receiving background endothelin receptor antagonist and phosphodiesterase type 5 inhibitor therapy (the FREEDOM-C2 study): a randomized controlled trial. *Chest* 2013; 144: 952–958.
413. Tapson VF, Torres F, Kermeen F, et al. Oral treprostinil for the treatment of pulmonary arterial hypertension in patients on background endothelin receptor antagonist and/or phosphodiesterase type 5 inhibitor therapy (the FREEDOM-C study): a randomized controlled trial. *Chest* 2012; 142: 1383–1390.
414. Jing ZC, Parikh K, Pulido T, et al. Efficacy and safety of oral treprostinil monotherapy for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a randomized, controlled trial. *Circulation* 2013; 127: 624–633.
415. White RJ, Jerjes-Sanchez C, Bohns Meyer GM, et al. Combination therapy with oral treprostinil for pulmonary arterial hypertension. A double-blind placebo-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 201: 707–717.
416. Barst RJ, McGoon M, McLaughlin V, et al. Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 2119–2125.
417. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1496–1502.
418. Simonneau G, Torbicki A, Hoeper MM, et al. Selexipag: an oral, selective prostacyclin receptor agonist for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2012; 40: 874–880.
419. Sitbon O, Channick R, Chin KM, et al. Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2015; 373: 2522–2533.
- 419a. McLaughlin V, Channick RN, Ghofrani H-A, Lemarié J-C, Naeije R, Packer M, et al. Bosentan added to sildenafil therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2015; 46: 405–413.
420. Hoeper MM, McLaughlin VV, Barbera JA, et al. Initial combination therapy with ambrisentan and tadalafil and mortality in patients with pulmonary arterial hypertension: a secondary analysis of the results from the randomised, controlled AMBITION study. *Lancet Respir Med* 2016; 4: 894–901.
421. Chin KM, Sitbon O, Doelberg M, et al. Three- versus two-drug therapy for patients with newly diagnosed pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2021; 78: 1393–1403.
422. Badagliacca R, D’Alto M, Ghio S, et al. Risk reduction and hemodynamics with initial combination therapy in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; 203: 484–492.
423. Hassoun PM, Zamanian RT, Damico R, et al. Ambrisentan and tadalafil up-front combination therapy in scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192: 1102–1110.
424. Kirtania L, Maiti R, Srinivasan A, et al. Effect of combination therapy of endothelin receptor antagonist and phosphodiesterase-5 inhibitor on clinical outcome and pulmonary haemodynamics in patients with pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis. *Clin Drug Investig* 2019; 39: 1031–1044.
425. Montani D, Lau EM, Dorfmueller P, et al. Pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J* 2016; 47: 1518–1534.
426. Sitbon O, Jais X, Savale L, et al. Upfront triple combination therapy in pulmonary arterial hypertension: a pilot study. *Eur Respir J* 2014; 43: 1691–1697.

427. D'Alto M, Badagliacca R, Argiento P, et al. Risk reduction and right heart reverse remodeling by upfront triple combination therapy in pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2020; 157: 376–383.
428. Boucly A, Savale L, Jais X, et al. Association between initial treatment strategy and long-term survival in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; 204: 842–854.
429. Hoepfer MM, Al-Hiti H, Benza RL, et al. Switching to riociguat versus maintenance therapy with phosphodiesterase-5 inhibitors in patients with pulmonary arterial hypertension (REPLACE): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2021; 9: 573–584.
430. Sitbon O, Cottin V, Canuet M, et al. Initial combination therapy of macitentan and tadalafil in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2020; 56: 2000673.
431. Coghlan JG, Channick R, Chin K, et al. Targeting the prostacyclin pathway with selexipag in patients with pulmonary arterial hypertension receiving double combination therapy: insights from the randomized controlled GRIPHON study. *Am J Cardiovasc Drugs* 2018; 18: 37–47.
432. Lajoie AC, Lauziere G, Lega JC, et al. Combination therapy versus monotherapy for pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2016; 4: 291–305.
433. Hoepfer MM, Pausch C, Grunig E, et al. Temporal trends in pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry. *Eur Respir J* 2022; 59: 2102024.
434. Zelt JGE, Sugarman J, Weatherald J, et al. Mortality trends in pulmonary arterial hypertension in Canada: a temporal analysis of survival per ESC/ERS Guideline Era. *Eur Respir J* 2022; 59: 2101552.
435. Hoepfer MM, Simonneau G, Corris PA, et al. RESPITE: switching to riociguat in pulmonary arterial hypertension patients with inadequate response to phosphodiesterase-5 inhibitors. *Eur Respir J* 2017; 50: 1602425.
436. Bartolome SD, Sood N, Shah TG, et al. Mortality in patients with pulmonary arterial hypertension treated with continuous prostanoids. *Chest* 2018; 154: 532–540.
437. Galiè N, Jansa P, Pulido T, et al. SERAPHIN haemodynamic substudy: the effect of the dual endothelin receptor antagonist macitentan on haemodynamic parameters and NT-proBNP levels and their association with disease progression in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2017; 38: 1147–1155.
438. Simonneau G, Rubin LJ, Galiè N, et al. Long-term sildenafil added to intravenous epoprostenol in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2014; 33: 689–697.
439. Benza RL, Seeger W, McLaughlin VV, et al. Long-term effects of inhaled treprostinil in patients with pulmonary arterial hypertension: the Treprostinil Sodium Inhalation Used in the Management of Pulmonary Arterial Hypertension (TRIUMPH) study open-label extension. *J Heart Lung Transplant* 2011; 30: 1327–1333.
440. Rubin LJ, Galiè N, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a long-term extension study (PATENT-2). *Eur Respir J* 2015; 45: 1303–1313.
441. Hoepfer MM, Leuchte H, Halank M, et al. Combining inhaled iloprost with bosentan in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2006; 28: 691–694.
442. McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A, et al. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 1257–1263.
443. Badesch DB, Feldman J, Keogh A, et al. ARIES-3: ambrisentan therapy in a diverse population of patients with pulmonary hypertension. *Cardiovasc Ther* 2012; 30: 93–99.
444. Dardi F, Manes A, Palazzini M, et al. Combining bosentan and sildenafil in pulmonary arterial hypertension patients failing monotherapy: real-world insights. *Eur Respir J* 2015; 46: 414–421.
445. Iversen K, Jensen AS, Jensen TV, et al. Combination therapy with bosentan and sildenafil in Eisenmenger syndrome: a randomized, placebo-controlled, double-blinded trial. *Eur Heart J* 2010; 31: 1124–1131.

446. Vizza CD, Jansa P, Teal S, et al. Sildenafil dosed concomitantly with bosentan for adult pulmonary arterial hypertension in a randomized controlled trial. *BMC Cardiovasc Disord* 2017; 17: 239.
447. Hoeper MM, Huscher D, Ghofrani HA, et al. Elderly patients diagnosed with idiopathic pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry. *Int J Cardiol* 2013; 168: 871–880.
448. Khou V, Anderson JJ, Strange G, et al. Diagnostic delay in pulmonary arterial hypertension: insights from the Australian and New Zealand pulmonary hypertension registry. *Respirology* 2020; 25: 863–871.
449. McLaughlin VV, Vachieri JL, Oudiz RJ, et al. Patients with pulmonary arterial hypertension with and without cardiovascular risk factors: results from the AMBITION trial. *J Heart Lung Transplant* 2019; 38: 1286–1295.
450. Opitz CF, Hoeper MM, Gibbs JS, et al. Pre-capillary, combined, and post-capillary pulmonary hypertension: a pathophysiological continuum. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68: 368–378.
451. Lewis RA, Thompson AAR, Billings CG, et al. Mild parenchymal lung disease and/or low diffusion capacity impacts survival and treatment response in patients diagnosed with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2020; 55: 2000041.
452. Valentin S, Maurac A, Sitbon O, et al. Outcomes of patients with decreased arterial oxyhaemoglobin saturation on pulmonary arterial hypertension drugs. *Eur Respir J* 2021; 58: 2004066
453. Rosenkranz S, Channick R, Chin KM, et al. The impact of comorbidities on selexipag treatment effect in patients with pulmonary arterial hypertension: insights from the GRIPHON study. *Eur J Heart Fail* 2022; 24: 205–214.
454. Khan MS, Memon MM, Amin E, et al. Use of balloon atrial septostomy in patients with advanced pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2019; 156: 53–63.
455. 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.
456. Aggarwal M, Grady RM, Choudhry S, et al. Potts shunt improves right ventricular function and coupling with pulmonary circulation in children with suprasystemic pulmonary arterial hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging* 2018; 11: e007964.
457. Baruteau AE, Belli E, Boudjemline Y, et al. Palliative Potts shunt for the treatment of children with drug-refractory pulmonary arterial hypertension: updated data from the first 24 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2015; 47: e105–e110.
458. Grady RM, Canter M, Shmalts A, et al. Pulmonary-to-systemic arterial shunt in children with severe pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2021; 78: 468–477.
459. Rosenzweig EB, Ankola A, Krishnan U, et al. A novel unidirectional-valved shunt approach for end-stage pulmonary arterial hypertension: early experience in adolescents and adults. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2021; 161: 1438–1446.e1432.
460. Ciarka A, Doan V, Velez-Roa S, et al. Prognostic significance of sympathetic nervous system activation in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 1269–1275.
461. Velez-Roa S, Ciarka A, Najem B, et al. Increased sympathetic nerve activity in pulmonary artery hypertension. *Circulation* 2004; 110: 1308–1312.
462. Juratsch CE, Jengo JA, Castagna J, et al. Experimental pulmonary hypertension produced by surgical and chemical denervation of the pulmonary vasculature. *Chest* 1980; 77: 525–530.
463. Rothman A, Jonas M, Castel D, et al. Pulmonary artery denervation using catheter-based ultrasonic energy. *EuroIntervention* 2019; 15: 722–730.
464. Chen SL, Zhang FF, Xu J, et al. Pulmonary artery denervation to treat pulmonary arterial hypertension: the single-center, prospective, first-in-man PADN-1 study (first-in-man pulmonary artery denervation for treatment of pulmonary artery hypertension). *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 1092–1100.

465. Rothman AMK, Vachiery JL, Howard LS, et al. Intravascular ultrasound pulmonary artery denervation to treat pulmonary arterial hypertension (TROPHY1): multicenter, early feasibility study. *JACC Cardiovasc Interv* 2020; 13: 989–999.
466. Sztrymf B, Souza R, Bertoletti L, et al. Prognostic factors of acute heart failure in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2010; 35: 1286–1293.
467. Campo A, Mathai SC, Le Pavec J, et al. Outcomes of hospitalisation for right heart failure in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2011; 38: 359–367.
468. Hoeper MM, Benza RL, Corris P, et al. Intensive care, right ventricular support and lung transplantation in patients with pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019; 53: 1801906.
469. Kapur NK, Esposito ML, Bader Y, et al. Mechanical circulatory support devices for acute right ventricular failure. *Circulation* 2017; 136: 314–326.
470. Konstam MA, Kiernan MS, Bernstein D, et al. Evaluation and management of right-sided heart failure: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2018; 137: e578–e622.
471. Olsson KM, Richter MJ, Kamp JC, et al. Refined risk stratification in pulmonary arterial hypertension and timing of lung transplantation. *Eur Respir J* 2022; 60: 2103087.
472. Moser B, Jaksch P, Taghavi S, et al. Lung transplantation for idiopathic pulmonary arterial hypertension on intraoperative and postoperatively prolonged extracorporeal membrane oxygenation provides optimally controlled reperfusion and excellent outcome. *Eur J Cardiothorac Surg* 2018; 53: 178–185.
473. Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th adult lung and heart-lung transplant report-2012. *J Heart Lung Transplant* 2012; 31: 1073–1086.
474. Egan TM, Edwards LB. Effect of the lung allocation score on lung transplantation in the United States. *J Heart Lung Transplant* 2016; 35: 433–439.
475. Savale L, Le Pavec J, Mercier O, et al. Impact of high-priority allocation on lung and heart-lung transplantation for pulmonary hypertension. *Ann Thorac Surg* 2017; 104: 404–411.
476. Yusen RD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-second Official Adult Lung and Heart-Lung Transplantation Report–2015; Focus Theme: Early Graft Failure. *J Heart Lung Transplant* 2015; 34: 1264–1277.
477. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): the Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021; 42: 373–498.
478. Wanamaker B, Cascino T, McLaughlin V, et al. Atrial arrhythmias in pulmonary hypertension: pathogenesis, prognosis and management. *Arrhythm Electrophysiol Rev* 2018; 7: 43–48.
479. Andersen MO, Diederichsen SZ, Svendsen JH, et al. Assessment of cardiac arrhythmias using long-term continuous monitoring in patients with pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 2021; 334: 110–115.
480. Olsson KM, Nickel NP, Tongers J, et al. Atrial flutter and fibrillation in patients with pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 2013; 167: 2300–2305.
481. Wen L, Sun ML, An P, et al. Frequency of supraventricular arrhythmias in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol* 2014; 114: 1420–1425.
482. Luesebrink U, Fischer D, Gezgin F, et al. Ablation of typical right atrial flutter in patients with pulmonary hypertension. *Heart Lung Circ* 2012; 21: 695–699.
483. Santangeli P, Zado ES, Hutchinson MD, et al. Prevalence and distribution of focal triggers in persistent and long-standing persistent atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2016; 13: 374–382.

484. Ghigna MR, Guignabert C, Montani D, et al. BMPR2 mutation status influences bronchial vascular changes in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2016; 48: 1668–1681.
485. Rasciti E, Sverzellati N, Silva M, et al. Bronchial artery embolization for the treatment of haemoptysis in pulmonary hypertension. *Radiol Med* 2017; 122: 257–264.
486. Yang S, Wang J, Kuang T, et al. Efficacy and safety of bronchial artery embolization on hemoptysis in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a pilot prospective cohort study. *Crit Care Med* 2019; 47: e182–e189.
487. Demerouti EA, Manginas AN, Athanassopoulos GD, et al. Complications leading to sudden cardiac death in pulmonary arterial hypertension. *Respir Care* 2013; 58: 1246–1254.
488. Kreibich M, Siepe M, Kroll J, et al. Aneurysms of the pulmonary artery. *Circulation* 2015; 131: 310–316.
489. Mak SM, Strickland N, Gopalan D. Complications of pulmonary hypertension: a pictorial review. *Br J Radiol* 2017; 90: 20160745.
490. Nuche J, Montero Cabezas JM, Alonso Charterina S, et al. Management of incidentally diagnosed pulmonary artery dissection in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur J Cardiothorac Surg* 2019; 56: 210–212.
491. Russo V, Zompatori M, Galiè N. Extensive right pulmonary artery dissection in a young patient with chronic pulmonary hypertension. *Heart* 2012; 98: 265–266.
492. Zylkowska J, Kurzyna M, Florczyk M, et al. Pulmonary artery dilatation correlates with the risk of unexpected death in chronic arterial or thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2012; 142: 1406–1416.
493. Florczyk M, Wieteska M, Kurzyna M, et al. Acute and chronic dissection of pulmonary artery: new challenges in pulmonary arterial hypertension? *Pulm Circ* 2018; 8: 2045893217749114.
494. Velazquez Martin M, Montero Cabezas JM, Huertas S, et al. Clinical relevance of adding intravascular ultrasound to coronary angiography for the diagnosis of extrinsic left main coronary artery compression by a pulmonary artery aneurysm in pulmonary hypertension. *Catheter Cardiovasc Interv* 2021; 98: 691–700.
495. Torres F, Farber H, Ristic A, et al. Efficacy and safety of ralinepag, a novel oral IP agonist, in PAH patients on mono or dual background therapy: results from a phase 2 randomised, parallel group, placebo-controlled trial. *Eur Respir J* 2019; 54: 1901030.
496. Humbert M, McLaughlin V, Gibbs JSR, et al. Sotatercept for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2021; 384: 1204–1215.
497. Chin KM, Channick RN, Rubin LJ. Is methamphetamine use associated with idiopathic pulmonary arterial hypertension? *Chest* 2006; 130: 1657–1663.
498. Zamanian RT, Hedlin H, Greuenwald P, et al. Features and outcomes of methamphetamine-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 197: 788–800.
499. Savale L, Sattler C, Gunther S, et al. Pulmonary arterial hypertension in patients treated with interferon. *Eur Respir J* 2014; 44: 1627–1634.
500. Weatherald J, Chaumais MC, Savale L, et al. Long-term outcomes of dasatinib-induced pulmonary arterial hypertension: a population-based study. *Eur Respir J* 2017; 50: 1700217.
501. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, et al. Guidelines on cardio-oncology. *Eur Heart J* 2022; in press [<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244>].
502. Avouac J, Airo P, Meune C, et al. Prevalence of pulmonary hypertension in systemic sclerosis in European Caucasians and metaanalysis of 5 studies. *J Rheumatol* 2010; 37: 2290–2298.
503. Launay D, Montani D, Hassoun PM, et al. Clinical phenotypes and survival of pre-capillary pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *PLoS One* 2018; 13: e0197112.
504. Launay D, Sobanski V, Hachulla E, et al. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: different phenotypes. *Eur Respir Rev* 2017; 26: 170056.

505. Hachulla E, Jais X, Cinquetti G, et al. Pulmonary arterial hypertension associated with systemic lupus erythematosus: results from the French Pulmonary Hypertension Registry. *Chest* 2018; 153: 143–151.
506. Jais X, Launay D, Yaici A, et al. Immunosuppressive therapy in lupus- and mixed connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension: a retrospective analysis of twenty-three cases. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 521–531.
507. Qian J, Li M, Zhang X, et al. Long-term prognosis of patients with systemic lupus erythematosus-associated pulmonary arterial hypertension: CSTAR-PAH cohort study. *Eur Respir J* 2019; 53: 1800081.
508. Sanges S, Yelnik CM, Sitbon O, et al. Pulmonary arterial hypertension in idiopathic inflammatory myopathies: data from the French pulmonary hypertension registry and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e4911.
509. Wang J, Li M, Wang Q, et al. Pulmonary arterial hypertension associated with primary Sjogren's syndrome: a multicentre cohort study from China. *Eur Respir J* 2020; 56: 1902157.
510. Montani D, Henry J, O'Connell C, et al. Association between rheumatoid arthritis and pulmonary hypertension: data from the French Pulmonary Hypertension Registry. *Respiration* 2018; 95: 244–250.
511. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1023–1030.
512. Humbert M, Khaltav N, Bousquet J, et al. Pulmonary hypertension: from an orphan disease to a public health problem. *Chest* 2007; 132: 365–367.
513. Gunther S, Jais X, Maitre S, et al. Computed tomography findings of pulmonary venoocclusive disease in scleroderma patients presenting with precapillary pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 2995–3005.
514. Hsu S, Kokkonen-Simon KM, Kirk JA, et al. Right ventricular myofilament functional differences in humans with systemic sclerosis-associated versus idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2018; 137: 2360–2370.
515. Chauvelot L, Gamondes D, Berthiller J, et al. Hemodynamic response to treatment and outcomes in pulmonary hypertension associated with interstitial lung disease versus pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: data from a study identifying prognostic factors in pulmonary hypertension associated with interstitial lung disease. *Arthritis Rheum* 2021; 73: 295–304.
516. Launay D, Sitbon O, Hachulla E, et al. Survival in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 1940–1946.
517. Ramjug S, Hussain N, Hurdman J, et al. Idiopathic and systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension: a comparison of demographic, hemodynamic, and MRI characteristics and outcomes. *Chest* 2017; 152: 92–102.
518. Pan J, Lei L, Zhao C. Comparison between the efficacy of combination therapy and monotherapy in connective tissue disease associated pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol* 2018; 36: 1095–1102.
519. Sanchez O, Sitbon O, Jais X, et al. Immunosuppressive therapy in connective tissue diseases-associated pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2006; 130: 182–189.
520. Humbert M, Coghlan JG, Ghofrani HA, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease: results from PATENT-1 and PATENT-2. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 422–426.
521. Kawut SM, Taichman DB, Archer-Chicko CL, et al. Hemodynamics and survival in patients with pulmonary arterial hypertension related to systemic sclerosis. *Chest* 2003; 123: 344–350.

522. Trombetta AC, Pizzorni C, Ruaro B, et al. Effects of longterm treatment with bosentan and iloprost on nailfold absolute capillary number, fingertip blood perfusion, and clinical status in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2016; 43: 2033–2041.
523. Pradere P, Tudorache I, Magnusson J, et al. Lung transplantation for scleroderma lung disease: an international, multicenter, observational cohort study. *J Heart Lung Transplant* 2018; 37: 903–911.
524. Gaine S, Chin K, Coghlan G, et al. Selexipag for the treatment of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2017; 50: 1602493.
525. Barbaro G, Lucchini A, Pellicelli AM, et al. Highly active antiretroviral therapy compared with HAART and bosentan in combination in patients with HIV-associated pulmonary hypertension. *Heart* 2006; 92: 1164–1166.
526. Degano B, Guillaume M, Savale L, et al. HIV-associated pulmonary arterial hypertension: survival and prognostic factors in the modern therapeutic era. *AIDS* 2010; 24: 67–75.
527. Sitbon O. HIV-related pulmonary arterial hypertension: clinical presentation and management. *AIDS* 2008; 22: S55–S62.
528. Opravil M, Sereni D. Natural history of HIV-associated pulmonary arterial hypertension: trends in the HAART era. *AIDS* 2008; 22: S35–S40.
529. 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.
530. Mehta NJ, Khan IA, Mehta RN, et al. HIV-related pulmonary hypertension: analytic review of 131 cases. *Chest* 2000; 118: 1133–1141.
531. Zuber JP, Calmy A, Evison JM, et al. Pulmonary arterial hypertension related to HIV infection: improved hemodynamics and survival associated with antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1178–1185.
532. Sitbon O, Gressin V, Speich R, et al. Bosentan for the treatment of human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 1212–1217.
533. Degano B, Yaici A, Le Pavec J, et al. Long-term effects of bosentan in patients with HIV-associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2009; 33: 92–98.
534. Carlsen J, Kjeldsen K, Gerstoft J. Sildenafil as a successful treatment of otherwise fatal HIV-related pulmonary hypertension. *AIDS* 2002; 16: 1568–1569.
535. Schumacher YO, Zdebek A, Huonker M, et al. Sildenafil in HIV-related pulmonary hypertension. *AIDS* 2001; 15: 1747–1748.
536. Muirhead GJ, Wulff MB, Fielding A, et al. Pharmacokinetic interactions between sildenafil and saquinavir/ritonavir. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 50: 99–107.
537. Garraffo R, Lavrut T, Ferrando S, et al. Effect of tipranavir/ritonavir combination on the pharmacokinetics of tadalafil in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2011; 51: 1071–1078.
538. Aguilar RV, Farber HW. Epoprostenol (prostacyclin) therapy in HIV-associated pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1846–1850.
539. Cea-Calvo L, Escribano Subias P, Tello de Menesses R, et al. Treatment of HIV-associated pulmonary hypertension with treprostinil. *Rev Esp Cardiol* 2003; 56: 421–425.
540. Ghofrani HA, Friese G, Discher T, et al. Inhaled iloprost is a potent acute pulmonary vasodilator in HIV-related severe pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2004; 23: 321–326.
541. Bigna JJ, Sime PS, Koulla-Shiro S. HIV related pulmonary arterial hypertension: epidemiology in Africa, physiopathology, and role of antiretroviral treatment. *AIDS Res Ther* 2015; 12: 36.
542. Ryom L, Cotter A, De Miguel R, et al. 2019 update of the European AIDS Clinical Society Guidelines for treatment of people living with HIV version 10.0. *HIV Med* 2020; 21: 617–624.

543. Krowka MJ, Miller DP, Barst RJ, et al. Portopulmonary hypertension: a report from the US-based REVEAL Registry. *Chest* 2012; 141: 906–915.
544. Lazaro Salvador M, Quezada Loaiza CA, Rodriguez Padial L, et al. Portopulmonary hypertension: prognosis and management in the current treatment era - results from the REHAP registry. *Intern Med J* 2021; 51: 355–365.
545. Savale L, Guimas M, Ebstein N, et al. Portopulmonary hypertension in the current era of pulmonary hypertension management. *J Hepatol* 2020; 73: 130–139.
546. Baiges A, Turon F, Simon-Talero M, et al. Congenital extrahepatic portosystemic shunts (Abernethy malformation): an international observational study. *Hepatology* 2020; 71: 658–669.
547. Fussner LA, Iyer VN, Cartin-Ceba R, et al. Intrapulmonary vascular dilatations are common in portopulmonary hypertension and may be associated with decreased survival. *Liver Transpl* 2015; 21: 1355–1364.
548. Hoeper MM, Halank M, Marx C, et al. Bosentan therapy for portopulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2005; 25: 502–508.
549. Olsson KM, Meyer K, Berliner D, et al. Development of hepatopulmonary syndrome during combination therapy for portopulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019; 53: 1801880.
550. 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.
551. Cartin-Ceba R, Burger C, Swanson K, et al. Clinical outcomes after liver transplantation in patients with portopulmonary hypertension. *Transplantation* 2021; 105: 2283–2290.
552. Deroo R, Trepo E, Holvoet T, et al. Vasomodulators and liver transplantation for portopulmonary hypertension: evidence from a systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2020; 72: 1701–1716.
553. Sadd CJ, Osman F, Li Z, et al. Long-term outcomes and survival in moderate-severe portopulmonary hypertension after liver transplant. *Transplantation* 2021; 105: 346–353.
554. Savale L, Sattler C, Coilly A, et al. Long-term outcome in liver transplantation candidates with portopulmonary hypertension. *Hepatology* 2017; 65: 1683–1692.
555. Diller GP, Kempny A, Alonso-Gonzalez R, et al. Survival prospects and circumstances of death in contemporary adult congenital heart disease patients under follow-up at a large tertiary centre. *Circulation* 2015; 132: 2118–2125.
556. van Riel AC, Schuurin MJ, van Hessen ID, et al. Contemporary prevalence of pulmonary arterial hypertension in adult congenital heart disease following the updated clinical classification. *Int J Cardiol* 2014; 174: 299–305.
557. Lammers AE, Bauer LJ, Diller GP, et al. Pulmonary hypertension after shunt closure in patients with simple congenital heart defects. *Int J Cardiol* 2020; 308: 28–32.
558. Ntiloudi D, Zanos S, Gatzoulis MA, et al. How to evaluate patients with congenital heart disease-related pulmonary arterial hypertension. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2019; 17: 11–18.
559. Dimopoulos K, Condliffe R, Tulloh RMR, et al. Echocardiographic screening for pulmonary hypertension in congenital heart disease: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72: 2778–2788.
560. Kempny A, Dimopoulos K, Fraisse A, et al. Blood viscosity and its relevance to the diagnosis and management of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73: 2640–2642.
561. Arvanitaki A, Giannakoulas G, Baumgartner H, et al. Eisenmenger syndrome: diagnosis, prognosis and clinical management. *Heart* 2020; 106: 1638–1645.
562. Diller GP, Korten MA, Bauer UM, et al. Current therapy and outcome of Eisenmenger syndrome: data of the German National Register for congenital heart defects. *Eur Heart J* 2016; 37: 1449–1455.

563. Kempny A, Hjortshoj CS, Gu H, et al. Predictors of death in contemporary adult patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter study. *Circulation* 2017; 135: 1432–1440.
564. Arvind B, Relan J, Kothari SS. “Treat and repair” strategy for shunt lesions: a critical review. *Pulm Circ* 2020; 10: 2045894020917885.
565. Brida M, Nashat H, Gatzoulis MA. Pulmonary arterial hypertension: closing the gap in congenital heart disease. *Curr Opin Pulm Med* 2020; 26: 422–428.
566. van der Feen DE, Bartelds B, de Boer RA, et al. Assessment of reversibility in pulmonary arterial hypertension and congenital heart disease. *Heart* 2019; 105: 276–282.
567. Becker-Grunig T, Kloese H, Ehlken N, et al. Efficacy of exercise training in pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Int J Cardiol* 2013; 168: 375–381.
568. Hartopo AB, Anggrahini DW, Nurdianti DS, et al. Severe pulmonary hypertension and reduced right ventricle systolic function associated with maternal mortality in pregnant uncorrected congenital heart diseases. *Pulm Circ* 2019; 9: 2045894019884516.
569. Li Q, Dimopoulos K, Liu T, et al. Peripartum outcomes in a large population of women with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Eur J Prev Cardiol* 2019; 26: 1067–1076.
570. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J* 2018; 39: 3165–3241.
571. Blanche C, Alonso-Gonzalez R, Uribarri A, et al. Use of intravenous iron in cyanotic patients with congenital heart disease and/or pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 2018; 267: 79–83.
572. Bertoletti L, Mismetti V, Giannakoulas G. Use of anticoagulants in patients with pulmonary hypertension. *Hamostaseologie* 2020; 40: 348–355.
573. Freisinger E, Gerss J, Makowski L, et al. Current use and safety of novel oral anticoagulants in adults with congenital heart disease: results of a nationwide analysis including more than 44 000 patients. *Eur Heart J* 2020; 41: 4168–4177.
574. Galiè N, Beghetti M, Gatzoulis MA, et al. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation* 2006; 114: 48–54.
575. Gatzoulis MA, Landzberg M, Beghetti M, et al. Evaluation of Macitentan in patients with Eisenmenger syndrome. *Circulation* 2019; 139: 51–63.
576. Zuckerman WA, Leaderer D, Rowan CA, et al. Ambrisentan for pulmonary arterial hypertension due to congenital heart disease. *Am J Cardiol* 2011; 107: 1381–1385.
577. Nashat H, Kempny A, Harries C, et al. A single-centre, placebo-controlled, double-blind randomised cross-over study of nebulised iloprost in patients with Eisenmenger syndrome: a pilot study. *Int J Cardiol* 2020; 299: 131–135.
578. D’Alto M, Constantine A, Balint OH, et al. The effects of parenteral prostacyclin therapy as add-on treatment to oral compounds in Eisenmenger syndrome. *Eur Respir J* 2019; 54: 1901401.
579. Manes A, Palazzini M, Leci E, et al. Current era survival of patients with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease: a comparison between clinical subgroups. *Eur Heart J* 2014; 35: 716–724.
580. Savale L, Manes A. Pulmonary arterial hypertension populations of special interest: portopulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Eur Heart J Suppl* 2019; 21: K37–K45.
581. Dimopoulos K, Diller GP, Opatowsky AR, et al. Definition and management of segmental pulmonary hypertension. *J Am Heart Assoc* 2018; 7: e008587.
582. Amedro P, Gavotto A, Abassi H, et al. Efficacy of phosphodiesterase type 5 inhibitors in univentricular congenital heart disease: the SV-INHIBITION study design. *ESC Heart Fail* 2020; 7: 747–756.

583. Goldberg DJ, Zak V, Goldstein BH, et al. Results of the FUEL Trial. *Circulation* 2020; 141: 641–651.
584. Ridderbos FS, Hagdorn QAJ, Berger RMF. Pulmonary vasodilator therapy as treatment for patients with a Fontan circulation: the Emperor's new clothes? *Pulm Circ* 2018; 8: 2045894018811148.
585. Dimopoulos K, Muthiah K, Alonso-Gonzalez R, et al. Heart or heart-lung transplantation for patients with congenital heart disease in England. *Heart* 2019; 105: 596–602.
586. Lapa M, Dias B, Jardim C, et al. Cardiopulmonary manifestations of hepatosplenic schistosomiasis. *Circulation* 2009; 119: 1518–1523.
587. Knafl D, Gerges C, King CH, et al. Schistosomiasis-associated pulmonary arterial hypertension: a systematic review. *Eur Respir Rev* 2020; 29: 190089.
588. Fernandes CJC, Piloto B, Castro M, et al. Survival of patients with schistosomiasis-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Eur Respir J* 2018; 51: 1800307.
589. Weatherald J, Dorfmueller P, Perros F, et al. Pulmonary capillary haemangiomas: a distinct entity? *Eur Respir Rev* 2020; 29: 190168.
590. Humbert M, Guignabert C, Bonnet S, et al. Pathology and pathobiology of pulmonary hypertension: state of the art and research perspectives. *Eur Respir J* 2019; 53: 1801887.
591. Montani D, Girerd B, Jais X, et al. Clinical phenotypes and outcomes of heritable and sporadic pulmonary veno-occlusive disease: a population-based study. *Lancet Respir Med* 2017; 5: 125–134.
592. Perez-Olivares C, Segura de la Cal T, Flox-Camacho A, et al. The role of cardiopulmonary exercise test in identifying pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J* 2021; 57: 2100115.
593. Bergbaum C, Samaranayake CB, Pitcher A, et al. A case series on the use of steroids and mycophenolate mofetil in idiopathic and heritable pulmonary veno-occlusive disease: is there a role for immunosuppression? *Eur Respir J* 2021; 57: 2004354.
594. van Loon RL, Roofthoof MT, Hillege HL, et al. Pediatric pulmonary hypertension in the Netherlands: epidemiology and characterization during the period 1991 to 2005. *Circulation* 2011; 124: 1755–1764.
595. del Cerro Marin MJ, Sabate Rotes A, Rodriguez Ogando A, et al. Assessing pulmonary hypertensive vascular disease in childhood. Data from the Spanish registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190: 1421–1429.
596. Li L, Jick S, Breitenstein S, et al. Pulmonary arterial hypertension in the USA: an epidemiological study in a large insured pediatric population. *Pulm Circ* 2017; 7: 126–136.
597. Berger RM, Beghetti M, Humpl T, et al. Clinical features of paediatric pulmonary hypertension: a registry study. *Lancet* 2012; 379: 537–546.
598. Abman SH, Mullen MP, Sleeper LA, et al. Characterisation of paediatric pulmonary hypertensive vascular disease from the PPHNet Registry. *Eur Respir J* 2021; 59: 2003337.
599. Rosenzweig EB, Abman SH, Adatia I, et al. Paediatric pulmonary arterial hypertension: updates on definition, classification, diagnostics and management. *Eur Respir J* 2019; 53: 1801916.
600. Haarman MG, Kerstjens-Frederikse WS, Vissia-Kazemier TR, et al. The genetic epidemiology of pediatric pulmonary arterial hypertension. *J Pediatr* 2020; 225: 65–73.e65.
601. Levy M, Eyries M, Szezepanski I, et al. Genetic analyses in a cohort of children with pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2016; 48: 1118–1126.
602. Mourani PM, Abman SH. Pulmonary hypertension and vascular abnormalities in bronchopulmonary dysplasia. *Clin Perinatol* 2015; 42: 839–855.
603. van Loon RL, Roofthoof MT, van Osch-Gevers M, et al. Clinical characterization of pediatric pulmonary hypertension: complex presentation and diagnosis. *J Pediatr* 2009; 155: 176–182.e171.
604. Arjaans S, Zwart EAH, Ploegstra MJ, et al. Identification of gaps in the current knowledge on pulmonary hypertension in extremely preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Paediatr Perinatal Epidemiol* 2018; 32: 258–267.

- 604a. Haarman MG, Do JM, Ploegstra MJ, et al. The clinical value of proposed risk stratification tools in pediatric pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 200: 1312–1315.
605. Beghetti M, Schulze-Neick I, Berger RM, et al. Haemodynamic characterisation and heart catheterisation complications in children with pulmonary hypertension: insights from the Global TOPP Registry (tracking outcomes and practice in paediatric pulmonary hypertension). *Int J Cardiol* 2016; 203: 325–330.
606. Ploegstra MJ, Zijlstra WMH, Douwes JM, et al. Prognostic factors in pediatric pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2015; 184: 198–207.
607. Ivy DD, Rosenzweig EB, Lemarie JC, et al. Long-term outcomes in children with pulmonary arterial hypertension treated with bosentan in real-world clinical settings. *Am J Cardiol* 2010; 106: 1332–1338.
608. Zijlstra WMH, Douwes JM, Rosenzweig EB, et al. Survival differences in pediatric pulmonary arterial hypertension: clues to a better understanding of outcome and optimal treatment strategies. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 2159–2169.
609. Ploegstra MJ, Douwes JM, Roofthoof MT, et al. Identification of treatment goals in paediatric pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2014; 44: 1616–1626.
610. Singh Y, Lakshminrusimha S. Pathophysiology and management of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Clin Perinatol* 2021; 48: 595–618.
611. Arjaans S, Haarman MG, Roofthoof MTR, et al. Fate of pulmonary hypertension associated with bronchopulmonary dysplasia beyond 36 weeks postmenstrual age. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2021; 106: 45–50.
612. Goss KN, Beshish AG, Barton GP, et al. Early pulmonary vascular disease in young adults born preterm. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 198: 1549–1558.
613. Barst RJ, Beghetti M, Pulido T, et al. STARTS-2: long-term survival with oral sildenafil monotherapy in treatment-naïve pediatric pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2014; 129: 1914–1923.
614. Barst RJ, Ivy DD, Gaitan G, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of oral sildenafil citrate in treatment-naïve children with pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2012; 125: 324–334.
615. Ivy D, Bonnet D, Berger R, et al. Efficacy and safety of tadalafil in a pediatric population with pulmonary arterial hypertension: phase 3 randomized, double-blind placebo-controlled study. *Pulm Circ* 2021; 11: 20458940211024955.
616. Small D, Ferguson-Sells L, Dahdah N, et al. Pharmacokinetics and safety of tadalafil in a paediatric population with pulmonary arterial hypertension: a multiple ascending-dose study. *Br J Clin Pharmacol* 2019; 85: 2302–2309.
617. 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.
618. Beghetti M, Haworth SG, Bonnet D, et al. Pharmacokinetic and clinical profile of a novel formulation of bosentan in children with pulmonary arterial hypertension: the FUTURE-1 study. *Br J Clin Pharmacol* 2009; 68: 948–955.
619. Berger RM, Haworth SG, Bonnet D, et al. FUTURE-2: results from an open-label, long-term safety and tolerability extension study using the pediatric Formulation of bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol* 2016; 202: 52–58.
620. Berger RMF, Gehin M, Beghetti M, et al. A bosentan pharmacokinetic study to investigate dosing regimens in paediatric patients with pulmonary arterial hypertension: FUTURE-3. *Br J Clin Pharmacol* 2017; 83: 1734–1744.

621. Ivy D, Beghetti M, Juaneda-Simian E, et al. A randomized study of safety and efficacy of two doses of ambrisentan to treat pulmonary arterial hypertension in pediatric patients aged 8 years up to 18 years. *J Pediatr* 2020; 5: 100055.
622. Takatsuki S, Rosenzweig EB, Zuckerman W, et al. Clinical safety, pharmacokinetics, and efficacy of ambrisentan therapy in children with pulmonary arterial hypertension. *Pediatr Pulmonol* 2013; 48: 27–34.
623. Barst RJ, Maislin G, Fishman AP. Vasodilator therapy for primary pulmonary hypertension in children. *Circulation* 1999; 99: 1197–1208.
624. Hopper RK, Wang Y, DeMatteo V, et al. Right ventricular function mirrors clinical improvement with use of prostacyclin analogues in pediatric pulmonary hypertension. *Pulm Circ* 2018; 8: 2045894018759247.
625. Lammers AE, Hislop AA, Flynn Y, et al. Epoprostenol treatment in children with severe pulmonary hypertension. *Heart* 2007; 93: 739–743.
626. Douwes JM, Zijlstra WM, Rosenzweig EB, et al. Parenteral prostanoids in pediatric pulmonary arterial hypertension: start early, dose high, combine. *Ann Am Thorac Soc* 2022; 19: 227–237.
627. Tella JB, Kulik TJ, McSweeney JE, et al. Prostanoids in pediatric pulmonary hypertension: clinical response, time-to-effect, and dose-response. *Pulm Circ* 2020; 10: 2045894020944858.
628. Krishnan U, Feinstein JA, Adatia I, et al. Evaluation and management of pulmonary hypertension in children with bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 2017; 188: 24–34.e21.
629. Vayaltrikkovil S, Vorhies E, Stritzke A, et al. Prospective study of pulmonary hypertension in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol* 2019; 54: 171–178.
630. Abman SH, Collaco JM, Shepherd EG, et al. Interdisciplinary care of children with severe bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 2017; 181: 12–28.e11.
631. Bermejo J, Gonzalez-Mansilla A, Mombiela T, et al. Persistent pulmonary hypertension in corrected valvular heart disease: hemodynamic insights and long-term survival. *J Am Heart Assoc* 2021; 10: e019949.
632. Caravita S, Dewachter C, Soranna D, et al. Haemodynamics to predict outcome in pulmonary hypertension due to left heart disease: a meta-analysis. *Eur Respir J* 2018; 51: 1702427.
633. Crawford TC, Leary PJ, Fraser CD III, et al. Impact of the new pulmonary hypertension definition on heart transplant outcomes: expanding the hemodynamic risk profile. *Chest* 2020; 157: 151–161.
634. O’Sullivan CJ, Wenaweser P, Ceylan O, et al. Effect of pulmonary hypertension hemodynamic presentation on clinical outcomes in patients with severe symptomatic aortic valve stenosis undergoing transcatheter aortic valve implantation: insights from the new proposed pulmonary hypertension classification. *Circ Cardiovasc Interv* 2015; 8: e002358.
635. Vanderpool RR, Saul M, Nouraie M, et al. Association between hemodynamic markers of pulmonary hypertension and outcomes in heart failure with preserved ejection fraction. *JAMA Cardiol* 2018; 3: 298–306.
636. Murali S, Kormos RL, Uretsky BF, et al. Preoperative pulmonary hemodynamics and early mortality after orthotopic cardiac transplantation: the Pittsburgh experience. *Am Heart J* 1993; 126: 896–904.
637. Zimpfer D, Zrunek P, Roethy W, et al. Left ventricular assist devices decrease fixed pulmonary hypertension in cardiac transplant candidates. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 133: 689–695.
638. Al-Naamani N, Preston IR, Paulus JK, et al. Pulmonary arterial capacitance is an important predictor of mortality in heart failure with a preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail* 2015; 3: 467–474.

639. Miller WL, Grill DE, Borlaug BA. Clinical features, hemodynamics, and outcomes of pulmonary hypertension due to chronic heart failure with reduced ejection fraction: pulmonary hypertension and heart failure. *JACC Heart Fail* 2013; 1: 290–299.
640. Leung CC, Moondra V, Catherwood E, et al. Prevalence and risk factors of pulmonary hypertension in patients with elevated pulmonary venous pressure and preserved ejection fraction. *Am J Cardiol* 2010; 106:284–286.
641. Shah AM, Shah SJ, Anand IS, et al. Cardiac structure and function in heart failure with preserved ejection fraction: baseline findings from the echocardiographic study of the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist trial. *Circ Heart Fail* 2014; 7: 104–115.
642. Ghio S, Gavazzi A, Campana C, et al. Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:183–188.
643. Tampakakis E, Leary PJ, Selby VN, et al. The diastolic pulmonary gradient does not predict survival in patients with pulmonary hypertension due to left heart disease. *JACC Heart Fail* 2015; 3: 9–16.
644. Naeije R, Gerges M, Vachiery JL, et al. Hemodynamic phenotyping of pulmonary hypertension in left heart failure. *Circ Heart Fail* 2017; 10: e004082.
645. Guazzi M, Naeije R. Pulmonary hypertension in heart failure: pathophysiology, pathobiology, and emerging clinical perspectives. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 1718–1734.
646. Zlotnick DM, Ouellette ML, Malenka DJ, et al. Effect of preoperative pulmonary hypertension on outcomes in patients with severe aortic stenosis following surgical aortic valve replacement. *Am J Cardiol* 2013; 112:1635–1640.
647. Melby SJ, Moon MR, Lindman BR, et al. Impact of pulmonary hypertension on outcomes after aortic valve replacement for aortic valve stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 141: 1424–1430.
648. Lucon A, Oger E, Bedossa M, et al. Prognostic implications of pulmonary hypertension in patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve implantation: study from the FRANCE 2 Registry. *Circ Cardiovasc Interv* 2014; 7: 240–247.
649. Faggiano P, Antonini-Canterin F, Ribichini F, et al. Pulmonary artery hypertension in adult patients with symptomatic valvular aortic stenosis. *Am J Cardiol* 2000; 85: 204–208.
650. Zuern CS, Eick C, Rizas K, et al. Prognostic value of mild-to-moderate pulmonary hypertension in patients with severe aortic valve stenosis undergoing aortic valve replacement. *Clin Res Cardiol* 2012; 101: 81–88.
651. Roques F, Nashef SA, Michel P, et al. Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 15: 816–822.
652. Chandrashekar Y, Westaby S, Narula J. Mitral stenosis. *Lancet* 2009; 374: 1271–1283.
653. Dreyfus GD, Martin RP, Chan KM, et al. Functional tricuspid regurgitation: a need to revise our understanding. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 2331–2336.
654. Muraru D, Parati G, Badano L. The importance and the challenges of predicting the progression of functional tricuspid regurgitation. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020; 13: 1652–1654.
655. Andersen MJ, Hwang SJ, Kane GC, et al. Enhanced pulmonary vasodilator reserve and abnormal right ventricular: pulmonary artery coupling in heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2015; 8: 542–550.
656. Tedford RJ, Hassoun PM, Mathai SC, et al. Pulmonary capillary wedge pressure augments right ventricular pulsatile loading. *Circulation* 2012; 125: 289–297.
657. Bosch L, Lam CSP, Gong L, et al. Right ventricular dysfunction in left-sided heart failure with preserved versus reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2017; 19: 1664–1671.

658. Obokata M, Reddy YNV, Melenovsky V, et al. Deterioration in right ventricular structure and function over time in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2019; 40: 689–697.
659. D’Alto M, Romeo E, Argiento P, et al. Echocardiographic prediction of pre- versus postcapillary pulmonary hypertension. *J Am Soc Echocardiogr* 2015; 28: 108–115.
660. D’Alto M, Romeo E, Argiento P, et al. A simple echocardiographic score for the diagnosis of pulmonary vascular disease in heart failure. *J Cardiovasc Med* 2017; 18: 237–243.
661. Hoeper MM, Lam CSP, Vachiery JL, et al. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a plea for proper phenotyping and further research. *Eur Heart J* 2017; 38: 2869–2873.
662. Churchill TW, Li SX, Curreri L, et al. Evaluation of 2 existing diagnostic scores for heart failure with preserved ejection fraction against a comprehensively phenotyped cohort. *Circulation* 2021; 143: 289–291.
663. Reddy YNV, Carter RE, Obokata M, et al. A simple, evidence-based approach to help guide diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation* 2018; 138: 861–870.
664. Andersen MJ, Ersboll M, Bro-Jeppesen J, et al. Exercise hemodynamics in patients with and without diastolic dysfunction and preserved ejection fraction after myocardial infarction. *Circ Heart Fail* 2012; 5: 444–451.
665. Andersen MJ, Olson TP, Melenovsky V, et al. Differential hemodynamic effects of exercise and volume expansion in people with and without heart failure. *Circ Heart Fail* 2015; 8: 41–48.
666. Borlaug BA, Nishimura RA, Sorajja P, et al. Exercise hemodynamics enhance diagnosis of early heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2010; 3: 588–595.
667. Fujimoto N, Borlaug BA, Lewis GD, et al. Hemodynamic responses to rapid saline loading: the impact of age, sex, and heart failure. *Circulation* 2013; 127: 55–62.
668. Ho JE, Zern EK, Wooster L, et al. Differential clinical profiles, exercise responses, and outcomes associated with existing HFpEF definitions. *Circulation* 2019; 140: 353–365.
669. Baratto C, Caravita S, Soranna D, et al. Current limitations of invasive exercise hemodynamics for the diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2021; 14: e007555.
670. Fox BD, Shimony A, Langleben D, et al. High prevalence of occult left heart disease in scleroderma-pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2013; 42: 1083–1091.
671. Lewis GD, Bossone E, Naeije R, et al. Pulmonary vascular hemodynamic response to exercise in cardiopulmonary diseases. *Circulation* 2013; 128: 1470–1479.
672. Maor E, Grossman Y, Balmor RG, et al. Exercise haemodynamics may unmask the diagnosis of diastolic dysfunction among patients with pulmonary hypertension. *Eur J Heart Fail* 2015; 17: 151–158.
673. Robbins IM, Hemnes AR, Pugh ME, et al. High prevalence of occult pulmonary venous hypertension revealed by fluid challenge in pulmonary hypertension. *Circ Heart Fail* 2014; 7: 116–122.
674. Borlaug BA. Invasive assessment of pulmonary hypertension: time for a more fluid approach? *Circ Heart Fail* 2014; 7: 2–4.
675. Selim AM, Wadhvani L, Burdorf A, et al. Left ventricular assist devices in pulmonary hypertension group 2 with significantly elevated pulmonary vascular resistance: a bridge to cure. *Heart Lung Circ* 2019; 28: 946–952.
676. Al-Kindi SG, Farhoud M, Zacharias M, et al. Left ventricular assist devices or inotropes for decreasing pulmonary vascular resistance in patients with pulmonary hypertension listed for heart transplantation. *J Card Fail* 2017; 23: 209–215.

677. Imamura T, Chung B, Nguyen A, et al. Decoupling between diastolic pulmonary artery pressure and pulmonary capillary wedge pressure as a prognostic factor after continuous flow ventricular assist device implantation. *Circ Heart Fail* 2017; 10: e003882.
678. Kaluski E, Cotter G, Leitman M, et al. Clinical and hemodynamic effects of bosentan dose optimization in symptomatic heart failure patients with severe systolic dysfunction, associated with secondary pulmonary hypertension—a multi-center randomized study. *Cardiology* 2008; 109: 273–280.
679. Lewis GD, Shah R, Shahzad K, et al. Sildenafil improves exercise capacity and quality of life in patients with systolic heart failure and secondary pulmonary hypertension. *Circulation* 2007; 116: 1555–1562.
680. Dumitrescu D, Seck C, Mohle L, et al. Therapeutic potential of sildenafil in patients with heart failure and reactive pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 2012; 154: 205–206.
681. Wu X, Yang T, Zhou Q, et al. Additional use of a phosphodiesterase 5 inhibitor in patients with pulmonary hypertension secondary to chronic systolic heart failure: a meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2014; 16: 444–453.
682. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2021; 385: 1451–1461.
683. Koller B, Steringer-Mascherbauer R, Ebner CH, et al. Pilot study of endothelin receptor blockade in heart failure with diastolic dysfunction and pulmonary hypertension (BADDHY-trial). *Heart Lung Circ* 2017; 26: 433–441.
684. Vachiery JL, Delcroix M, Al-Hiti H, et al. Macitentan in pulmonary hypertension due to left ventricular dysfunction. *Eur Respir J* 2018; 51: 1701886.
685. Hoendermis ES, Liu LC, Hummel YM, et al. Effects of sildenafil on invasive haemodynamics and exercise capacity in heart failure patients with preserved ejection fraction and pulmonary hypertension: a randomized controlled trial. *Eur Heart J* 2015; 36: 2565–2573.
686. Guazzi M, Vicenzi M, Arena R, et al. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a target of phosphodiesterase-5 inhibition in a 1-year study. *Circulation* 2011; 124: 164–174.
687. Kramer T, Dumitrescu D, Gerhardt F, et al. Therapeutic potential of phosphodiesterase type 5 inhibitors in heart failure with preserved ejection fraction and combined post- and pre-capillary pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 2019; 283: 152–158.
688. Obokata M, Reddy YNV, Shah SJ, et al. Effects of interatrial shunt on pulmonary vascular function in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74: 2539–2550.
689. Shah SJ, Borlaug BA, Chung ES, et al. Atrial shunt device for heart failure with preserved and mildly reduced ejection fraction (REDUCE LAP-HF II): a randomised, multicentre, blinded, sham-controlled trial. *Lancet* 2022; 399: 1130–1140.
690. Borlaug BA, Blair J, Bergmann MW, et al. Latent pulmonary vascular disease may alter the response to therapeutic atrial shunt device in heart failure. *Circulation* 2022; 145: 1592–1604.
691. Abraham WT, Stevenson LW, Bourge RC, et al. Sustained efficacy of pulmonary artery pressure to guide adjustment of chronic heart failure therapy: complete follow-up results from the CHAMPION randomised trial. *Lancet* 2016; 387: 453–461.
692. Angermann CE, Assmus B, Anker SD, et al. Pulmonary artery pressure-guided therapy in ambulatory patients with symptomatic heart failure: the CardioMEMS European Monitoring Study for Heart Failure (MEMS-HF). *Eur J Heart Fail* 2020; 22: 1891–1901.
693. Shavelle DM, Desai AS, Abraham WT, et al. Lower rates of heart failure and all-cause hospitalizations during pulmonary artery pressure-guided therapy for ambulatory heart failure: one-year outcomes from the CardioMEMS Post-Approval Study. *Circ Heart Fail* 2020; 13: e006863.
694. Lindenfeld J, Zile MR, Desai AS, et al. Haemodynamic-guided management of heart failure (GUIDE-HF): a randomised controlled trial. *Lancet* 2021; 398: 991–1001.

695. Nassif ME, Qintar M, Windsor SL, et al. Empagliflozin effects on pulmonary artery pressure in patients with heart failure: results from the EMBRACE-HF trial. *Circulation* 2021; 143: 1673–1686.
696. Tran JS, Havakuk O, McLeod JM, et al. Acute pulmonary pressure change after transition to sacubitril/valsartan in patients with heart failure reduced ejection fraction. *ESC Heart Fail* 2021; 8: 1706–1710.
697. Vardeny O, Claggett B, Kachadourian J, et al. Reduced loop diuretic use in patients taking sacubitril/valsartan compared with enalapril: the PARADIGM-HF trial. *Eur J Heart Fail* 2019; 21: 337–341.
698. Wachter R, Fonseca AF, Balas B, et al. Real-world treatment patterns of sacubitril/valsartan: a longitudinal cohort study in Germany. *Eur J Heart Fail* 2019; 21: 588–597.
699. Gaemperli O, Moccetti M, Surder D, et al. Acute haemodynamic changes after percutaneous mitral valve repair: relation to mid-term outcomes. *Heart* 2012; 98: 126–132.
700. Tigges E, Blankenberg S, von Bardeleben RS, et al. Implication of pulmonary hypertension in patients undergoing MitraClip therapy: results from the German transcatheter mitral valve interventions (TRAMI) registry. *Eur J Heart Fail* 2018; 20: 585–594.
701. Bermejo J, Yotti R, Garcia-Orta R, et al. Sildenafil for improving outcomes in patients with corrected valvular heart disease and persistent pulmonary hypertension: a multicenter, double-blind, randomized clinical trial. *Eur Heart J* 2018; 39: 1255–1264.
702. Chorin E, Rozenbaum Z, Topilsky Y, et al. Tricuspid regurgitation and long-term clinical outcomes. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2020; 21: 157–165.
703. Topilsky Y, Nkomo VT, Vatury O, et al. Clinical outcome of isolated tricuspid regurgitation. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014; 7: 1185–1194.
704. Lurz P, Orban M, Besler C, et al. Clinical characteristics, diagnosis, and risk stratification of pulmonary hypertension in severe tricuspid regurgitation and implications for transcatheter tricuspid valve repair. *Eur Heart J* 2020; 41: 2785–2795.
705. Brener MI, Lurz P, Hausleiter J, et al. Right ventricular-pulmonary arterial coupling and afterload reserve in patients undergoing transcatheter tricuspid valve repair. *J Am Coll Cardiol* 2022; 79: 448–461.
706. Cao JY, Wales KM, Cordina R, et al. Pulmonary vasodilator therapies are of no benefit in pulmonary hypertension due to left heart disease: A meta-analysis. *Int J Cardiol* 2018; 273: 213–220.
707. Kessler R, Faller M, Weitzenblum E, et al. “Natural history” of pulmonary hypertension in a series of 131 patients with chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 219–224.
708. Oswald-Mammosser M, Weitzenblum E, Quoix E, et al. Prognostic factors in COPD patients receiving long-term oxygen therapy. Importance of pulmonary artery pressure. *Chest* 1995; 107: 1193–1198.
709. Thurnheer R, Ulrich S, Bloch KE. Precapillary pulmonary hypertension and sleep-disordered breathing: is there a link? *Respiration* 2017; 93: 65–77.
710. Leon-Velarde F, Maggiorini M, Reeves JT, et al. Consensus statement on chronic and acute high altitude diseases. *High Alt Med Biol* 2005; 6: 147–157.
711. Freitas CSG, Baldi BG, Jardim C, et al. Pulmonary hypertension in lymphangiomyomatosis: prevalence, severity and the role of carbon monoxide diffusion capacity as a screening method. *Orphanet J Rare Dis* 2017; 12: 74.
712. Zeder K, Avian A, Bachmaier G, et al. Elevated pulmonary vascular resistance predicts mortality in COPD patients. *Eur Respir J* 2021; 58: 2100944.
713. Olsson KM, Hoepfer MM, Pausch C, et al. Pulmonary vascular resistance predicts mortality in patients with pulmonary hypertension associated with interstitial lung disease: results from the COMPERA registry. *Eur Respir J* 2021; 58: 2101483.

714. Chaouat A, Bugnet AS, Kadaoui N, et al. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 189–194.
715. Lettieri CJ, Nathan SD, Barnett SD, et al. Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2006; 129: 746–752.
716. Medrek SK, Sharafkhaneh A, Spiegelman AM, et al. Admission for COPD exacerbation is associated with the clinical diagnosis of pulmonary hypertension: results from a Retrospective Longitudinal Study of a Veteran Population. *COPD* 2017; 14: 484–489.
717. Kessler R, Faller M, Fourgaut G, et al. Predictive factors of hospitalization for acute exacerbation in a series of 64 patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 158–164.
718. Vizza CD, Hoeper MM, Huscher D, et al. Pulmonary hypertension in patients with COPD: results from COMPERA. *Chest* 2021; 160: 678–689.
719. Dauriat G, Reynaud-Gaubert M, Cottin V, et al. Severe pulmonary hypertension associated with chronic obstructive pulmonary disease: a prospective French multicenter cohort. *J Heart Lung Transplant* 2021; 40: 1009–1018.
720. Kovacs G, Agusti A, Barbera JA, et al. Pulmonary vascular involvement in COPD – is there a pulmonary vascular phenotype? *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 198: 1000–1011.
721. Andersen KH, Iversen M, Kjaergaard J, et al. Prevalence, predictors, and survival in pulmonary hypertension related to end-stage chronic obstructive pulmonary disease. *J Heart Lung Transplant* 2012; 31: 373–380.
722. Thabut G, Dauriat G, Stern JB, et al. Pulmonary hemodynamics in advanced COPD candidates for lung volume reduction surgery or lung transplantation. *Chest* 2005; 127: 1531–1536.
723. Carlsen J, Hasseriis Andersen K, Boesgaard S, et al. Pulmonary arterial lesions in explanted lungs after transplantation correlate with severity of pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *J Heart Lung Transplant* 2013; 32: 347–354.
724. Bunel V, Guyard A, Dauriat G, et al. Pulmonary arterial histologic lesions in patients with COPD with severe pulmonary hypertension. *Chest* 2019; 156: 33–44.
725. Kovacs G, Avian A, Douschan P, et al. Patients with pulmonary arterial hypertension less represented in clinical trials – who are they and how are they? *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193: A3979.
726. Torres-Castro R, Gimeno-Santos E, Vilaro J, et al. Effect of pulmonary hypertension on exercise tolerance in patients with COPD: a prognostic systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev* 2021; 30: 200321.
727. Nathan SD, Shlobin OA, Barnett SD, et al. Right ventricular systolic pressure by echocardiography as a predictor of pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2008; 102: 1305–1310.
728. Bax S, Bredy C, Kempny A, et al. A stepwise composite echocardiographic score predicts severe pulmonary hypertension in patients with interstitial lung disease. *ERJ Open Res* 2018; 4: 00124-2017.
729. Bax S, Jacob J, Ahmed R, et al. Right ventricular to left ventricular ratio at CT pulmonary angiogram predicts mortality in interstitial lung disease. *Chest* 2020; 157: 89–98.
730. Chin M, Johns C, Currie BJ, et al. Pulmonary artery size in interstitial lung disease and pulmonary hypertension: association with interstitial lung disease severity and diagnostic utility. *Front Cardiovasc Med* 2018; 5: 53.
731. Kiely DG, Levin D, Hassoun P, et al. Statement on imaging and pulmonary hypertension from the Pulmonary Vascular Research Institute (PVRI). *Pulm Circ* 2019; 9: 2045894019841990.
732. Johns CS, Rajaram S, Capener DA, et al. Non-invasive methods for estimating mPAP in COPD using cardiovascular magnetic resonance imaging. *Eur Radiol* 2018; 28: 1438–1448.

733. Pynnaert C, Lamotte M, Naeije R. Aerobic exercise capacity in COPD patients with and without pulmonary hypertension. *Respir Med* 2010; 104: 121–126.
734. Waxman A, Restrepo-Jaramillo R, Thenappan T, et al. Inhaled treprostinil in pulmonary hypertension due to interstitial lung disease. *N Engl J Med* 2021; 384: 325–334.
735. Kovacs G, Avian A, Pienn M, et al. Reading pulmonary vascular pressure tracings. How to handle the problems of zero leveling and respiratory swings. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190: 252–257.
736. Blanco I, Santos S, Gea J, et al. Sildenafil to improve respiratory rehabilitation outcomes in COPD: a controlled trial. *Eur Respir J* 2013; 42: 982–992.
737. 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.
738. 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.
739. Stolz D, Rasch H, Linka A, et al. A randomised, controlled trial of bosentan in severe COPD. *Eur Respir J* 2008; 32: 619–628.
740. Raghu G, Behr J, Brown KK, et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with ambrisentan: a parallel, randomized trial. *Ann Intern Med* 2013; 158: 641–649.
741. Goudie AR, Lipworth BJ, Hopkinson PJ, et al. Tadalafil in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2014; 2: 293–300.
742. Lederer DJ, Bartels MN, Schluger NW, et al. Sildenafil for chronic obstructive pulmonary disease: a randomized crossover trial. *COPD* 2012; 9: 268–275.
743. Vitulo P, Stanziola A, Confalonieri M, et al. Sildenafil in severe pulmonary hypertension associated with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled multicenter clinical trial. *J Heart Lung Transplant* 2017; 36: 166–174.
744. King TE, Jr, Behr J, Brown KK, et al. BUILD-1: a randomized placebo-controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 75–81.
745. King TE, Jr, Brown KK, Raghu G, et al. BUILD-3: a randomized, controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 92–99.
746. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network, Zisman DA, Schwarz M, et al. A controlled trial of sildenafil in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2010; 363: 620–628.
747. Kolb M, Raghu G, Wells AU, et al. Nintedanib plus sildenafil in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2018; 379: 1722–1731.
748. Corte TJ, Keir GJ, Dimopoulos K, et al. Bosentan in pulmonary hypertension associated with fibrotic idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190: 208–217.
749. Han MK, Bach DS, Hagan PG, et al. Sildenafil preserves exercise capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and right-sided ventricular dysfunction. *Chest* 2013; 143: 1699–1708.
750. Raghu G, Nathan SD, Behr J, et al. Pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis with mild-to-moderate restriction. *Eur Respir J* 2015; 46: 1370–1377.
751. Nathan SD, Tapson VF, Elwing J, et al. Efficacy of inhaled treprostinil on multiple disease progression events in patients with pulmonary hypertension due to parenchymal lung disease in the INCREASE trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2022; 205: 198–207.
752. Gall H, Felix JF, Schneck FK, et al. The Giessen pulmonary hypertension registry: survival in pulmonary hypertension subgroups. *J Heart Lung Transplant* 2017; 36: 957–967.
753. Hoepfer MM, Behr J, Held M, et al. Pulmonary hypertension in patients with chronic fibrosing idiopathic interstitial pneumonias. *PLoS One* 2015; 10: e0141911.

754. Klok FA, Delcroix M, Bogaard HJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension from the perspective of patients with pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2018; 16: 1040–1051.
755. Klok FA, Dzikowska-Diduch O, Kostrubiec M, et al. Derivation of a clinical prediction score for chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2016; 14: 121–128.
756. Bonderman D, Wilkens H, Wakounig S, et al. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009; 33: 325–331.
757. Narechania S, Renapurkar R, Heresi GA. Mimickers of chronic thromboembolic pulmonary hypertension on imaging tests: a review. *Pulm Circ* 2020; 10: 2045894019882620.
758. Xi XY, Gao W, Gong JN, et al. Value of (18)F-FDG PET/CT in differentiating malignancy of pulmonary artery from pulmonary thromboembolism: a cohort study and literature review. *Int J Cardiovasc Imaging* 2019; 35: 1395–1403.
759. Lasch F, Karch A, Koch A, et al. Comparison of MRI and VQ-SPECT as a screening test for patients with suspected CTEPH: CHANGE-MRI study design and rationale. *Front Cardiovasc Med* 2020; 7: 51.
760. Nagel C, Prange F, Guth S, et al. Exercise training improves exercise capacity and quality of life in patients with inoperable or residual chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *PLoS One* 2012; 7: e41603.
761. Nagel C, Nasereddin M, Benjamin N, et al. Supervised exercise training in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension as early follow-up treatment after pulmonary endarterectomy: a prospective cohort study. *Respiration* 2020; 99: 577–588.
762. Bunclark K, Newnham M, Chiu YD, et al. A multicenter study of anticoagulation in operable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thromb Haemost* 2020; 18: 114–122.
763. Humbert MS, Simonneau G, Pittrow D, et al. Oral anticoagulants (NOAC and VKA) in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2022; 41: 716–721.
764. Ordi-Ros J, Saez-Comet L, Perez-Conesa M, et al. Rivaroxaban versus vitamin K antagonist in antiphospholipid syndrome: a randomized noninferiority trial. *Ann Intern Med* 2019; 171: 685–694.
765. Pengo V, Denas G, Zoppellaro G, et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood* 2018; 132: 1365–1371.
766. Hsieh WC, Jansa P, Huang WC, et al. Residual pulmonary hypertension after pulmonary endarterectomy: a meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2018; 156: 1275–1287.
767. Madani MM, Auger WR, Pretorius V, et al. Pulmonary endarterectomy: recent changes in a single institution's experience of more than 2,700 patients. *Ann Thorac Surg* 2012; 94: 97–103.
768. Lankeit M, Krieg V, Hobohm L, et al. Pulmonary endarterectomy in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2018; 37: 250–258.
769. Delcroix M, Lang I, Pepke-Zaba J, et al. Long-term outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *Circulation* 2016; 133: 859–871.
770. Newnham M, Bunclark K, Abraham N, et al. CAMPHOR score: patient-reported outcomes are improved by pulmonary endarterectomy in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2020; 56: 1902096.
771. Vuylsteke A, Sharples L, Charman G, et al. Circulatory arrest versus cerebral perfusion during pulmonary endarterectomy surgery (PEACOG): a randomised controlled trial. *Lancet* 2011; 378: 1379–1387.
772. D'Armini AM, Morsolini M, Mattiucci G, et al. Pulmonary endarterectomy for distal chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 148: 1005–1011.
773. Quadery SR, Swift AJ, Billings CG, et al. The impact of patient choice on survival in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2018; 52: 1800589.

774. Taboada D, Pepke-Zaba J, Jenkins DP, et al. Outcome of pulmonary endarterectomy in symptomatic chronic thromboembolic disease. *Eur Respir J* 2014; 44: 1635–1645.
775. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369: 319–329.
776. Sadushi-Kolici R, Jansa P, Kopec G, et al. Subcutaneous treprostinil for the treatment of severe non-operable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTREPH): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2019; 7: 239–248.
777. Ghofrani HA, Simonneau G, D'Armini AM, et al. Macitentan for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (MERIT-1): results from the multicentre, phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Respir Med* 2017; 5: 785–794.
778. Jais X, D'Armini AM, Jansa P, et al. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFiT (Bosentan Effects in iNoperable Forms of chronIc Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 2127–2134.
779. Reichenberger F, Voswinckel R, Enke B, et al. Long-term treatment with sildenafil in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2007; 30: 922–927.
780. Guth S, D'Armini AM, Delcroix M, et al. Current strategies for managing chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results of the worldwide prospective CTEPH Registry. *ERJ Open Res* 2021; 7: 00850-2020.
781. Brenot P, Jais X, Taniguchi Y, et al. French experience of balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019; 53: 1802095.
782. Darocha S, Pietura R, Pietrasik A, et al. Improvement in quality of life and hemodynamics in chronic thromboembolic pulmonary hypertension treated with balloon pulmonary angioplasty. *Circ J* 2017; 81: 552–557.
783. Fukui S, Ogo T, Morita Y, et al. Right ventricular reverse remodelling after balloon pulmonary angioplasty. *Eur Respir J* 2014; 43: 1394–1402.
784. Kataoka M, Inami T, Hayashida K, et al. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv* 2012; 5: 756–762.
785. Kriebbaum SD, Wiedenroth CB, Peters K, et al. Galectin-3, GDF-15, and sST2 for the assessment of disease severity and therapy response in patients suffering from inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Biomarkers* 2020; 25: 578–586.
786. Kriebbaum SD, Scherwitz L, Wiedenroth CB, et al. Mid-regional pro-atrial natriuretic peptide and copeptin as indicators of disease severity and therapy response in CTEPH. *ERJ Open Res* 2020; 6: 00356-2020.
787. Lang I, Meyer BC, Ogo T, et al. Balloon pulmonary angioplasty in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev* 2017; 26: 160119.
788. Mahmud E, Behnamfar O, Ang L, et al. Balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Interv Cardiol Clin* 2018; 7: 103–117.
789. Mizoguchi H, Ogawa A, Munemasa M, et al. Refined balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv* 2012; 5: 748–755.
790. Ogawa A, Matsubara H. After the dawn-balloon pulmonary angioplasty for patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J* 2018; 82: 1222–1230.
791. Olsson KM, Wiedenroth CB, Kamp JC, et al. Balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: the initial German experience. *Eur Respir J* 2017; 49: 1602409.

792. Roller FC, Kriebbaum S, Breithecker A, et al. Correlation of native T1 mapping with right ventricular function and pulmonary haemodynamics in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension before and after balloon pulmonary angioplasty. *Eur Radiol* 2019; 29: 1565–1573.

793. Sugimura K, Fukumoto Y, Satoh K, et al. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty markedly improves pulmonary hemodynamics and long-term prognosis in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J* 2012; 76: 485–488.

794. Ogawa A, Satoh T, Fukuda T, et al. Balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results of a multicenter registry. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2017; 10: e004029.

795. Inami T, Kataoka M, Yanagisawa R, et al. Long-term outcomes after percutaneous transluminal pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2016; 134: 2030–2032.

796. Ejiri K, Ogawa A, Fujii S, et al. Vascular injury is a major cause of lung injury after balloon pulmonary angioplasty in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv* 2018; 11: e005884.

797. Shimokawahara H, Ogawa A, Mizoguchi H, et al. Vessel stretching is a cause of lumen enlargement immediately after balloon pulmonary angioplasty: intravascular ultrasound analysis in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv* 2018; 11: e006010.

798. Jaïs X, Brenot P, Bouvaist H, et al. Balloon pulmonary angioplasty versus riociguat for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (RACE): a multicentre, phase 3, open-label, randomised controlled trial and ancillary follow-up study. *Lancet Respir Med* 2022; in press [[https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(22\)00214-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(22)00214-4)].

799. Wiedenroth CB, Olsson KM, Guth S, et al. Balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic disease. *Pulm Circ* 2018; 8: 2045893217753122.

800. Romanov A, Cherniavskiy A, Novikova N, et al. Pulmonary artery denervation for patients with residual pulmonary hypertension after pulmonary endarterectomy. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76: 916–926.

801. Bresser P, Fedullo PF, Auger WR, et al. Continuous intravenous epoprostenol for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2004; 23: 595–600.

802. Nagaya N, Sasaki N, Ando M, et al. Prostacyclin therapy before pulmonary thromboendarterectomy in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2003; 123: 338–343.

803. Reesink HJ, Surie S, Kloek JJ, et al. Bosentan as a bridge to pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 139: 85–91.

804. Araszkiwicz A, Darocha S, Pietrasik A, et al. Balloon pulmonary angioplasty for the treatment of residual or recurrent pulmonary hypertension after pulmonary endarterectomy. *Int J Cardiol* 2019; 278: 232–237.

805. Shimura N, Kataoka M, Inami T, et al. Additional percutaneous transluminal pulmonary angioplasty for residual or recurrent pulmonary hypertension after pulmonary endarterectomy. *Int J Cardiol* 2015; 183: 138–142.

806. Cannon JE, Su L, Kiely DG, et al. Dynamic risk stratification of patient long-term outcome after pulmonary endarterectomy: results From the UK National Cohort. *Circulation* 2016; 133: 1761–1771.

807. Wiedenroth CB, Liebetau C, Breithecker A, et al. Combined pulmonary endarterectomy and balloon pulmonary angioplasty in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2016; 35: 591–596.

808. Delcroix M, Staehler G, Gall H, et al. Risk assessment in medically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients. *Eur Respir J* 2018; 52: 1800248.
809. Benza RL, Farber HW, Frost A, et al. REVEAL risk score in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension receiving riociguat. *J Heart Lung Transplant* 2018; 37: 836–843.
810. Mayer E, Jenkins D, Lindner J, et al. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 141: 702–710.
811. Andreassen AK, Ragnarsson A, Gude E, et al. Balloon pulmonary angioplasty in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Heart* 2013; 99: 1415–1420.
812. Wiedenroth CB, Ghofrani HA, Adameit MSD, et al. Sequential treatment with riociguat and balloon pulmonary angioplasty for patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Pulm Circ* 2018; 8: 2045894018783996.
813. Mehari A, Gladwin MT, Tian X, et al. Mortality in adults with sickle cell disease and pulmonary hypertension. *JAMA* 2012; 307: 1254–1256.
814. Savale L, Habibi A, Lionnet F, et al. Clinical phenotypes and outcomes of precapillary pulmonary hypertension of sickle cell disease. *Eur Respir J* 2019; 54: 1900585.
815. Machado RF, Barst RJ, Yovetich NA, et al. Hospitalization for pain in patients with sickle cell disease treated with sildenafil for elevated TRV and low exercise capacity. *Blood* 2011; 118: 855–864.
816. Turpin M, Chantalat-Auger C, Parent F, et al. Chronic blood exchange transfusions in the management of pre-capillary pulmonary hypertension complicating sickle cell disease. *Eur Respir J* 2018; 52: 1800272.
817. Gladwin MT, Sachdev V, Jison ML, et al. Pulmonary hypertension as a risk factor for death in patients with sickle cell disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 886–895.
818. Derchi G, Galanello R, Bina P, et al. Prevalence and risk factors for pulmonary arterial hypertension in a large group of beta-thalassemia patients using right heart catheterization: a Webthal study. *Circulation* 2014; 129: 338–345.
819. Jais X, Ios V, Jardim C, et al. Splenectomy and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thorax* 2005; 60: 1031–1034.
820. Adir Y, Humbert M. Pulmonary hypertension in patients with chronic myeloproliferative disorders. *Eur Respir J* 2010; 35: 1396–1406.
821. Takanashi S, Akiyama M, Suzuki K, et al. IgG4-related fibrosing mediastinitis diagnosed with computed tomography-guided percutaneous needle biopsy: two case reports and a review of the literature. *Medicine* 2018; 97: e10935.
822. Montani D, Achouh L, Marcelin AG, et al. Reversibility of pulmonary arterial hypertension in HIV/HHV8-associated Castleman’s disease. *Eur Respir J* 2005; 26: 969–972.
823. Jouve P, Humbert M, Chauveheid MP, et al. POEMS syndrome-related pulmonary hypertension is steroid-responsive. *Respir Med* 2007; 101: 353–355.
824. Savale L, Huitema M, Shlobin O, et al. WASOG statement on the diagnosis and management of sarcoidosis-associated pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev* 2022; 31: 210165.
825. Bandyopadhyay D, Humbert M. An update on sarcoidosis-associated pulmonary hypertension. *Curr Opin Pulm Med* 2020; 26: 582–590.
826. Baughman RP, Shlobin OA, Gupta R, et al. Riociguat for sarcoidosis-associated pulmonary hypertension: results of a 1-year double-blind, placebo-controlled trial. *Chest* 2022; 161: 448–457.
827. Le Pavec J, Lorillon G, Jais X, et al. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis-associated pulmonary hypertension: clinical characteristics and impact of pulmonary arterial hypertension therapies. *Chest* 2012; 142: 1150–1157.

828. Jutant EM, Jais X, Girerd B, et al. Phenotype and outcomes of pulmonary hypertension associated with neurofibromatosis type 1. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 202: 843–852.
829. Oliveros, E, Vaidya, A. Metabolic disorders of pulmonary hypertension. *Adv Pulm Hypertens* 2021; 20: 35–39.
830. Humbert M, Labrune P, Simonneau G. Severe pulmonary arterial hypertension in type 1 glycogen storage disease. *Eur J Pediatr* 2002; 161: S93–S96.
831. Kawar B, Ellam T, Jackson C, et al. Pulmonary hypertension in renal disease: epidemiology, potential mechanisms and implications. *Am J Nephrol* 2013; 37: 281–290.
832. Edmonston DL, Parikh KS, Rajagopal S, et al. Pulmonary hypertension subtypes and mortality in CKD. *Am J Kidney Dis* 2020; 75: 713–724.
833. Pabst S, Hammerstingl C, Hundt F, et al. Pulmonary hypertension in patients with chronic kidney disease on dialysis and without dialysis: results of the PEPPER-study. *PLoS One* 2012; 7: e35310.
834. Price LC, Seckl MJ, Dorfmueller P, et al. Tumoral pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev* 2019; 28: 180065.
835. Seferian A, Steriade A, Jais X, et al. Pulmonary hypertension complicating fibrosing mediastinitis. *Medicine* 2015; 94: e1800.
836. Baughman RP, Culver DA, Cordova FC, et al. Bosentan for sarcoidosis-associated pulmonary hypertension: a double-blind placebo controlled randomized trial. *Chest* 2014; 145: 810–817.
837. Humbert MG, Galié N, Meszaros G. Competency requirements for ERN-lung PH centres. <https://ern-lung.eu/inhalt/wp-content/uploads/2020/10/PH-MCC.pdf> (24 June 2022, date last accessed 22 July 2022).
838. Doyle-Cox C, Nicholson G, Stewart T, et al. Current organization of specialist pulmonary hypertension clinics: results of an international survey. *Pulm Circ* 2019; 9: 2045894019855611.
839. Saunders H, Helgeson SA, Abdelrahim A, et al. Comparing diagnosis and treatment of pulmonary hypertension patients at a pulmonary hypertension center versus community centers. *Diseases* 2022; 10: 5.
840. European Reference Network. Clinical Patient Management System (CPMS). <https://ern-euro-nmd.eu/clinical-patient-management-system/> (24 March 2022, date last accessed 22 July 2022).
841. ERS. Continuing Professional Development – Pulmonary Vascular Diseases. www.ersnet.org/wp-content/uploads/2021/02/Continuing-professional-development-Pulmonary-Vascular-Diseases.pdf (24 March 2022, date last accessed 22 July 2022).
842. Tanner FC, Brooks N, Fox KF, et al. ESC core curriculum for the cardiologist. *Eur Heart J* 2020; 41: 3605–3692.
843. Crespo-Leiro MG, Metra M, Lund LH, et al. Advanced heart failure: a position statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2018; 20: 1505–1535.
844. Google Maps. ERN-LUNG reference centres. www.google.com/maps/d/viewer?mid=1VVJW2YWYN1q6NYMWPdk78nltgTOptt4C&ll=50.878853000000014%2C4.6743529999999955&z=8 (24 March 2022, date last accessed 22 July 2022).
845. Giri PC, Stevens GJ, Merrill-Henry J, et al. Participation in pulmonary hypertension support group improves patient-reported health quality outcomes: a patient and caregiver survey. *Pulm Circ* 2021; 11: 20458940211013258.
846. Biganzoli L, Cardoso F, Beishon M, et al. The requirements of a specialist breast centre. *Breast* 2020; 51: 65–84.
847. Aktaa S, Batra G, Wallentin L, et al. European Society of Cardiology methodology for the development of quality indicators for the quantification of cardiovascular care and outcomes. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2022; 8: 4–13.

848. Minchin M, Roland M, Richardson J, et al. Quality of care in the UK after removal of financial incentives. *N Engl J Med* 2018; 379: 948–957.
849. Song Z, Ji Y, Safran DG, et al. Health care spending, utilization, and quality 8 years into global payment. *N Engl J Med* 2019; 381: 252–263.
850. Arbelo E, Aktaa S, Bollmann A, et al. Quality indicators for the care and outcomes of adults with atrial fibrillation. *Europace* 2021; 23: 494–495.
851. Schiele F, Aktaa S, Rossello X, et al. 2020 Update of the quality indicators for acute myocardial infarction: a position paper of the Association for Acute Cardiovascular Care: the study group for quality indicators from the ACVC and the NSTEMI-ACS guideline group. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2021; 10: 224–233.
852. Aktaa S, Abdin A, Arbelo E, et al. European Society of Cardiology quality indicators for the care and outcomes of cardiac pacing: developed by the Working Group for Cardiac Pacing Quality Indicators in collaboration with the European Heart Rhythm Association of the European Society of Cardiology. *Europace* 2022; 24: 165–172.
853. Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J* 2021; 42: 3427–3520.
854. Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2021; 42: 1289–1367.
855. Batra G, Aktaa S, Wallentin L, et al. Methodology for the development of international clinical data standards for common cardiovascular conditions: European Unified Registries for Heart Care Evaluation and Randomised Trials (EuroHeart). *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2021; in press [<https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcab052>].