

Мартынюк Т. В., Чазова И. Е., Наконечников С. Н.

ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ: АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Федеральное государственное учреждение
Российский кардиологический научно-производственный комплекс
Минздравсоцразвития РФ,
г. Москва, Россия

Абстракт: Легочная гипертензия (ЛГ) – это группа заболеваний, характеризующихся прогрессирующим повышением легочного сосудистого сопротивления, которое приводит к развитию правожелудочковой сердечной недостаточности и преждевременной гибели пациентов. В настоящей статье представлена современная клиническая и функциональная классификация ЛГ, алгоритм диагностического поиска, предполагающий выделение четырех основных этапов. I этап – это подозрение у больного наличия ЛГ на основании клинических симптомов, данных физикального обследования, методов скрининга и случайных находок. На II этапе осуществляется верификация диагноза ЛГ с помощью таких инструментальных методов, как электрокардиография, рентгенография органов грудной клетки, трансторакальная эхокардиография, катеризации правых отделов сердца с проведением острых фармакологических тестов. На III этапе устанавливается клинический класс ЛГ на основании данных функциональных легочных тестов, анализа газового состава артериальной крови, вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии легких, компьютерной томографии, ангиопульмонографии. На IV этапе оценивается тип ЛГ (лабораторные, функциональные тесты и УЗИ брюшной полости). Лечение больных ЛГ всегда являлось сложной задачей. Традиционная терапия антагонистами кальция, антикоагулянтами, диуретиками, кислородом часто не позволяла эффективно помочь больным, продлить их жизнь и существенно улучшить ее качество. В последние годы ситуация существенно изменилась в связи со значительным увеличением числа рандомизированных контролируемых исследований в этой области. В клиническую практику успешно внедрены препараты для лечения больных ЛАГ – антагонисты рецепторов эндотелина, простаноиды, ингибиторы фосфодиэстеразы.

Ключевые слова: легочная гипертензия, давление в легочной артерии, диагностика, лечение.

Abstract: Pulmonary hypertension (PH) is the group of diseases characterized by progressive increase of pulmonary vascular resistance leading to right heart failure and premature death of patients. This review represents the modern clinical and functional classifications, diagnostic algorithm with four main steps. The 1st step – PH suspicion- includes the analysis of clinical symptoms, physical examination, screening and occasional findings. The 2nd step – PH diagnosis verification- requires some instrumental methods performance, such as ECG, transthoracic echo, chest X-ray, right heart catheterization with acute pharmacological testing. The 3rd step means clinical class determination on the basis of lung function tests, ventilation-perfusion scan, CT and angiopulmonography. The 4th step task is PH type clarification (lab and functional testing, abdomen ultrasound). The PH treatment has always been a real challenge for physicians. Traditional therapy with calcium channel blockers, anticoagulants diuretics, oxygen often fails to help the patients effectively, to prolong their life, to improve its quality. Lately, on increasing of the number of randomized controlled studies in this field, the situation has been changed greatly. In the clinical practice there used the drugs for the treatment of pulmonary arterial hypertension- endothelin receptors antagonists, prostanoids, phosphodiesterase type 5 inhibitors.

Key words: pulmonary hypertension, pulmonary artery pressure, diagnostic, treatment.

Контактная информация:

121552, г. Москва, ФГУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздравсоцразвития РФ

Наконечников Сергей Николаевич д.м.н., Ученый секретарь ФГУ РКНПК,
8-495-414-61-18, snn_cardio@mail.ru

Чазова Ирина Евгеньевна Директор Института клинической кардиологии,
8-495-415-52-05

Мартынюк Тамилла Витальевна 8-495-414-64-50, trukhiniv@mail.ru

Термин «легочная гипертензия» (ЛГ) объединяет группу заболеваний, характеризующихся прогрессирующим повышением легочного сосудистого сопротивления, которое приводит к развитию правожелудочковой сердечной недостаточности и преждевременной гибели пациентов. Диагноз ЛГ устанавливается при уровне среднего давления в легочной артерии (СДЛА) в покое более 25 мм рт. ст.

В соответствии с Российскими рекомендациями по диагностике и лечению ЛГ (2007г.) выделяют 5 клинических классов (таблица 1) [1].

Таблица 1.

Клиническая классификация ЛГ

1. Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ):

- 1.1. Идиопатическая ЛГ (ИЛГ)
- 1.2. Семейная ЛГ
- 1.3. Ассоциированная с:
 - 1.3.1. системными заболеваниями соединительной ткани (СЗСТ)
 - 1.3.2. врожденными пороками сердца (системно-легочные шунты)
 - 1.3.3. портальной гипертензией
 - 1.3.4. ВИЧ-инфекцией
 - 1.3.5. лекарственными и токсическими воздействиями
 - 1.3.6. другими (поражения щитовидной железы, болезнь Гоше, обменные болезни, наследственная геморрагическая телеангиэктазия Рандю-Ослера, гемоглобинопатии, миелопролиферативные болезни, спленэктомия)
- 1.4. Ассоциированная со значительным поражением вен и капилляров:
 - 1.4.1. Легочная вено-окклюзионная болезнь
 - 1.4.2. Легочный капиллярный гемангиоматоз
 - 1.5. Персистирующая ЛГ новорожденных

2. Легочная гипертензия, ассоциированная с поражениями левых отделов сердца:

- 2.1. нарушение наполнения левого желудочка
- 2.2. поражения клапанного аппарата сердца

(митральные пороки)

3. ЛГ, ассоциированная с патологией дыхательной системы и/или гипоксемией:
 - 3.1. хроническая обструктивная болезнь легких
 - 3.2. интерстициальные заболевания легких
 - 3.3. нарушения дыхания во время сна
 - 3.4. альвеолярная гиповентиляция
 - 3.5. высокогорная ЛГ
 - 3.6. неонатальные поражения легких
4. **ЛГ вследствие хронических тромботических или эмболических заболеваний:**
 - 4.1. тромбоэмболическая обструкция проксимальных легочных артерий (ЛА)
 - 4.2. тромбоэмболическая обструкция дистального русла ЛА
 - 4.3. нетромботические легочные эмболии (опухоли, паразитарные заболевания, инородные тела)
5. **Смешанные формы**
саркоидоз, гистиоцитоз X, лимфангиоматоз, компрессия легочных сосудов (аденопатия, фиброзирующий медиастинит)

Патогенез ЛГ включает четыре основных патофизиологических феномена:

- спазм легочных сосудов;
- редукцию легочного сосудистого русла;
- снижение эластичности легочных сосудов;
- облитерацию легочных сосудов (тромбоз in situ, пролиферацию гладкомышечных клеток – ГМК).

Основную роль в указанных процессах играет дисфункция или повреждение эндотелия, приводящие к нарушению баланса между сосудосуживающими и сосудорасширяющими веществами. Высвобождение хемотаксических агентов из поврежденных клеток эндотелия вызывает миграцию ГМК во внутреннюю оболочку легочных артериол. Секреция медиаторов с сосудосуживающим действием способствует развитию тромбоза in situ. В результате повреждение эндотелия прогрессирует, что приводит к ремоделирова-

нию легочных сосудов, нарастанию сосудистой обструкции и облитерации сосудов.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ И СИМПТОМЫ

• Одышка инспираторного характера различной степени выраженности. Как правило, с течением болезни одышка прогрессивно нарастает. При этом приступы удушья обычно не наблюдаются [2].

• Боли в грудной клетке, имеющие неопределенный характер: давящие, ноющие, колющие, сжимающие. Они не имеют четкого начала, длятся от нескольких минут до суток, усиливаются при физических нагрузках, обычно не купируются приемом нитроглицерина. У некоторых пациентов отмечаются типичные приступы стенокардии: интенсивные приступообразные боли сжимающего характера, локализующиеся за грудиной, иногда иррадиирующие в левую лопатку и левую руку, что может имитировать ишемическую болезнь сердца (ИБС) и даже ошибочно диагностироваться как острый инфаркт миокарда.

• Головокружения и обмороки (более чем у 50% пациентов). Провоцируются физической нагрузкой. Появляется бледность, затем цианоз кожи лица, конечностей, возможно выключение сознания. Продолжительность обмороков 2–5 мин, иногда 20–25 мин.

• Сердцебиения и нарушения сердечного ритма (при этом на ЭКГ злокачественные нарушения ритма обычно не регистрируются, чаще отмечается синусовая тахикардия).

• Кашель (примерно у 1/3 пациентов).

• Кровохарканье (примерно у 10% пациентов).

Обычно возникает однократно, но может продолжаться несколько дней.

Для оценки тяжести состояния пациентов с ЛГ используется функциональная классификация (ВОЗ), адаптированная для больных с ЛГ на основании классификации предложенной для характеристики больных с сердечной недостаточностью Нью-Йоркской кардиологической ассоциацией (NYHA) [1,3].

I функциональный класс (ФК). Обычная физическая активность не вызывает одышки, слабости, боли в грудной клетке, головокружения.

II ФК. Отмечается некоторое снижение физической активности. Пациенты в покое ощущают себя комфортно, однако обычная физическая нагрузка сопровождается одышкой, слабостью, болью в грудной клетке, головокружением.

III ФК. Физическая активность выражено ограничена. Даже небольшая физическая нагрузка вызывает одышку, слабость, боль в грудной клетке, головокружение.

IV ФК. Пациенты не способны переносить любую физическую нагрузку без появления указанных симптомов. Одышка или слабость могут присутствовать даже в покое, дискомфорт возрастает при минимальной физической активности.

ДИАГНОЗ И РЕКОМЕНДУЕМЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диагноз ЛГ устанавливается при СДЛА более 25 мм рт. ст. в покое. Диагноз ЛАГ устанавливается при среднем ДЛА более 25 мм рт. ст. в покое при физической нагрузке и нормальном уровне давления заклинивания в легочной артерии (8-12 мм рт. ст.) [1,3].

Стратегия диагностики ЛГ предполагает проведение комплексного обследования с целью установления диагноза, клинического класса и типа, а также оценки функционального и гемодинамического статуса пациентов. Целесообразно выделить следующие этапы диагностического и дифференциально-диагностического процесса (схема 1) [1].

Схема 1. Этапы диагностики ЛГ

I. подозрение у больного наличия ЛГ

- клинические симптомы,
- физикальное обследование,
- процедуры скрининга,
- случайные находки

II. верификация диагноза ЛГ

- электрокардиограмма (ЭКГ),
- рентгенография органов грудной клетки,
- трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ),
- катетеризации правых отделов сердца с проведением острых фармакологических тестов.

III. установление клинического класса ЛГ

- функциональные легочные тесты,
- анализ газового состава артериальной крови,
- вентиляционно- перфузионная скintiграфия легких,
- компьютерная томография,
- ангиопульмонография.

IV. оценка ЛГ:

- тип - анализы крови (общий: определение количества гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, гематокрита; биохимический:

оценка функции почек, печени, содержания белка; иммунологический: выявление антител к кардиолипину, волчаночного антикоагулянта; коагулограмма, тест на ВИЧ, УЗИ внутренних органов),

- функциональная способность больных - тест 6-минутной ходьбы (тест 6-МХ), кардиопульмональный тест (пиковое потребление кислорода, анаэробный порог)

Дифференциальную диагностику ЛАГ чаще всего проводят с:

- ЛГ вследствие приобретенных пороков сердца (митральный стеноз);
- ЛГ при поражении левых отделов сердца;
- ЛГ вследствие врожденных пороков сердца (системно-легочные шунты)
- ЛГ на фоне хронической тромбоэмболии легочной артерии;
- ЛГ при хронических заболеваниях легких.

ЛЕЧЕНИЕ

Основной целью медикаментозной терапии является снижение заболеваемости и смертности больных ЛГ.

Задачи терапии:

- улучшить клинической симптоматики;
- повысить толерантность к нагрузкам (дистанция в тесте 6-МХ более 380 м); ФК (ВОЗ) до II;
- улучшить качество жизни;
- улучшить гемодинамические параметры;
 - сердечный индекс (СИ) более 2,4 л/мин/м²;
 - давление в правом предсердии менее 10 мм рт. ст.;
 - снижение общего легочного сосудистого сопротивления (ОЛСС) более чем на 30%;
- увеличить времени до развития клинического ухудшения;

Для решения этих задач назначается стандартная терапия ЛГ, включающая антикоагулянты и антиагреганты, антагонисты кальция, кислородотерапию, при развитии явлений недостаточности кровообращения- сердечные гликозиды и диуретики.

Для лечения больных с ЛАГ в последние годы появились ЛС, воздействующие на патогенетические механизмы развития заболевания- простагландины, антагонисты рецепторов эндотелина (АРЭ), оксид азота и ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5 (ИФДЭ-5).

СТАНДАРТНАЯ ТЕРАПИЯ

Для предотвращения эмболии легочных сосудов и/или развития тромбоза in situ при ЛГ используются антикоагулянты непрямого действия [1,3]:

Варфарин внутрь после вечернего приема пищи 2,5–5 мг 1 р./сут.

Дальнейший режим дозирования устанавливают индивидуально под контролем международного нормализованного отношения (МНО). Все пациенты с ИЛАГ, ЛАГ на фоне системных заболеваний соединительной ткани или приема аноректиков должны пожизненно принимать варфарин до стабилизации МНО на уровне 1,5–2,5. При ЛГ на фоне хронической тромбоэмболии легочной артерии целевыми уровнями МНО являются 2,5–3,0.

Для этой же цели применяются препараты низкомолекулярного гепарина:

Надропарин кальция п/к 5700 МЕ (0,6 мл) или 85 МЕ/кг 2 р./сут. в 1-й месяц лечения или

Эноксапарин натрия п/к 1 мг/кг 2 р./сут. в 1-й месяц лечения

В качестве поддерживающей терапии:

Надропарин кальция п/к 2850 МЕ (0,3 мл) 1–2 р./сут. или

Таблица 2. Антагонисты кальция при ЛГ

Препарат	Стартовая доза	Доза (мг/сут.) при		
		СДЛА < 50 мм рт. ст.	СДЛА 50-100 мм рт. ст.	СДЛА > 100 мм рт. ст.
нифедипин (пролонгирован.)	20-40	40-60	80-120	120-180
амлодипин	2,5-5	10	12,5	15
лацидипин	2-4	4	4-8	8
исрадиксин	2,5-5	7,5-10	10-12,5	12,5-15
дилтиазем	30-60	120-180	180-240	240-360

Эноксапарин натрия п/к 40 мг 1 р./сут.

Кроме того, при ЛАГ показаны дезагреганты:

Ацетилсалициловая кислота внутрь 100 мг 1 р./сут.

- **Кислородотерапия** рекомендуется больным с ЛГ на фоне хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), у которых необходимо достижение парциального давления O_2 в артериальной крови менее 8 кПА на протяжении не менее 15 часов в сутки. Рекомендуется длительная постоянная терапия O_2 больным ЛГ с парциальным давлением O_2 в артериальной крови менее 8 кПА (60 мм рт.ст.)

- **Сердечные гликозиды**

Дигоксин внутрь 0,125 мг 2 р./сут.

- **Диуретики**

Этакриновая кислота внутрь 50–100 мг 1 р./сут;

Фуросемид внутрь 20–120 мг 1 р./сут

Торасемид внутрь 5–20 мг 1 р./сут

Спиронолактон внутрь 25–150 мг 2 р./сут

Во всех случаях назначения диуретиков необходимо контролировать уровни электролитов крови, а также состояние функции почек.

СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ЛАГ

Антагонисты кальция

Критериями потенциальной эффективности терапии антагонистами кальция у больных с ЛАГ является положительная фармакологическая проба с вазодилататорами (оксид азота, простагландин E1): снижение среднего ДЛА более чем на 10 мм рт. ст. до уровня менее 40 мм рт. ст. при повышении или неизменной величине сердечного выброса (таблица 2). Показаниями к назначению АК являются: сердечный индекс более 2,1 л/мин/м², насыщение венозной крови кислородом более 63%, давление в правом предсердии менее 10 мм рт. ст.

Дозу препаратов подбирают, начиная с минимальной, с учетом уровня ДЛА и показателей гемодинамики. При декомпенсации правого желудочка препаратом выбора является амлодипин. АК абсолютно противопоказаны при:

- СИ менее 2,1 л/мин/м²;
- насыщением кислородом крови в легочной артерии менее 63%;
- давлении в правом предсердии более 10 мм рт. ст.

Простагландины

За рубежом применяются стабильные аналоги простагландина I₂ (простаглицлин) с мощным вазодилатирующим действием на сосуды малого

круга кровообращения, вызывающие антиагрегационный и антипролиферативный эффекты. В нашей стране применяется препарат из этой группы – простагландин E1.

Простагландин E1 в/в капельно 30 нг/кг/мин (курсами 2–3 недели)

Введение препарата начинают с дозы 5–10 нг/кг/мин, которую постепенно увеличивают. Возможно сочетание с антагонистами кальция. Простагландины E1 и I₂ показаны при ЛАГ III и IV ФК (ВОЗ), при сердечном индексе менее 2,1 л/мин/м², насыщении кислородом венозной крови менее 63%, давлении в правом предсердии более 10 мм рт. ст. Кроме того, простагландины можно назначать перед трансплантацией легких в случае неэффективности традиционного лечения [3].

С 2010 г. в России был зарегистрирован ингаляционный простаглицлин – илопрост для лечения больных с идиопатической ЛГ, семейной ЛГ, ЛАГ, обусловленная заболеваниями соединительной ткани или действием лекарственных средств или токсинов; ЛГ вследствие хронических тромбозов и/или эмболий легочной артерии при отсутствии возможности хирургического лечения.

Антагонисты рецепторов эндотелина

Этот класс лекарственных препаратов реализует свое действие посредством блокады действия эндотелина-1 (ЭТ-1) – пептида эндотелиального происхождения с мощными вазоконстрикторными и митогенными свойствами в отношении ГМК за счет связывания с двумя типами рецепторов – типа А (ЭТА), локализующимися на гладкомышечных клетках и типа В (ЭТВ), локализующимися на эндотелиальных и гладкомышечных клетках (неселективные АРЭ) или исключительно рецепторами типа А – селективные АРЭ (амбризентан) [4].

В настоящее время эффективность бозентана показана у больных с ИЛГ, ЛГ на фоне СЗСТ, синдроме Эйзенменгера в 5 рандомизированных исследованиях (пилотное исследование 351, BREATHE-1 (Bosentan Randomized trial of Endothelin Antagonist Therapy), BREATHE-2, BREATHE-5, EARLY (Endothelin Antagonist tRial in miLDIY symptomatic PAH patients)) [3].

На основании результатов последних двух рандомизированных исследований, в которые включались только больные с II ФК или синдромом Эйзенменгера, препарат в настоящее время рекомендован для больных с II ФК и при ЛАГ на фоне врожденных системно-легочных шунтов и синдроме Эйзенменгера.

У детей доза бозентана титруется в зависимости от веса. В открытом неконтролируемом

исследовании у детей с ЛАГ в возрасте 4-17 лет (BREATHE-3) улучшение гемодинамических параметров наблюдалось к 12 неделе лечения бозентаном в виде монотерапии или в комбинации с эпопростенолом.

Повышение уровня трансаминаз отмечается примерно у 10% больных дозозависимо и обратимо после уменьшения дозы или отмены препарата. Наиболее вероятным механизмом действия бозентана на уровень печеночных ферментов является дозозависимая конкуренция с желчными солями, что приводит к их задержке, оказывая на гепатоциты цитотоксичный эффект. Рекомендуется ежемесячный контроль за уровнем трансаминаз в крови на фоне терапии бозентаном. Возможно снижение уровня гемоглобина вследствие гемодилуции и нарушение сперматогенеза.

В нашей стране по показаниям ЛАГ II-IV функционального класса (ВОЗ) у взрослых и детей старше 3 лет (идиопатическая и наследуемая ЛАГ, ЛАГ на фоне склеродермии при отсутствии значимого интерстициального поражения легких; вследствие врожденных пороков сердца с нарушениями показателей гемодинамики по типу синдрома Эйзенменгера; для профилактики новых язвенных поражений кожи на фоне системной склеродермии у взрослых) зарегистрирован единственный препарат из этого класса- неселективный АРЭ бозентан.

Бозентан внутрь 62,5 мг 2 р./сут. в течение первых 4-х недель терапии, далее 125 мг 2 р./сут. под контролем клинического состояния больных ЛАГ, а также лабораторных данных (печеночные ферменты, уровень гемоглобина, отрицательный тест на беременность).

Оксид азота и ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5 (ИФДЭ-5):

Оксид азота – мощный эндогенный вазодилататор, селективно действующий на сосуды малого круга кровообращения.

Оксид азота ингаляции 5–6 ч 20–40 ppm (курсами 2–3 недели) или

Силденафила цитрат – мощный селективный ингибитор фосфодиэстеразы типа 5, предотвращая деградацию цГМФ (циклический гуанозинмонофосфат), вызывает снижение легочного сосудистого сопротивления и перегрузки правого желудочка [5].

В неконтролируемых клинических исследованиях силденафил применялся при ИЛГ, ЛГ, ассоциированной с СЗСТ, ВПС, при ТЭЛА в разовых дозах 25-75 мг 2-3 раза в сутки и вызывал улучшение гемодинамики, толерантности к физическим нагрузкам.

В рандомизированном исследовании SUPER-1 (Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension) у 278 больных с ЛАГ, получавших силденафила цитрат в дозах 20, 40, 80мг 3 раза в сутки, отмечалось улучшение клинической симптоматики, гемодинамики, толерантности к физическим нагрузкам. Одобренная доза составляет 20мг 3 раза в сутки. Однако стабильный эффект лечения отмечался только при применении дозы 80мг 3 раза в сутки. В клинической практике часто требуется повышение дозы до 40-80мг 3 раза в сутки. В исследовании PACES (Pulmonary Arterial hypertension Combination study of Epoprostenol and Sildenafil) изучалась эффективность силденафила в сочетании с внутривенным эпопростенолом [3].

В нашей стране для лечения больных ЛАГ недавно зарегистрирован ИФДЭ-5 силденафила цитрат.

*Силденафила цитрат внутрь
20-80 мг 3 р/сут*

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ

Через 3-4 месяца от начала медикаментозной терапии необходимо оценить динамику состояния больных ЛАГ (клиническая симптоматика, толерантность к физическим нагрузкам (улучшение дистанции в тесте 6-МХ более 380м, ФК (ВОЗ) - до II). При отрицательной динамике функционального статуса или отсутствии изменений необходимо проведение трансторакальной ЭхоКГ и катетеризации правых отделов сердца. Вопрос о комбинированной специфической терапии у больных с ЛАГ должен обсуждаться при определении следующих параметров:

- СИ < 2,4л мин/м² ;
- давление в правом предсердии > 10 мм рт. ст.;
- среднее ДЛА > 30-40 мм рт. ст.;
- снижение ОЛСС < чем на 30%.

Современные медикаментозные подходы с использованием препаратов специфической терапии (антагонисты рецепторов эндотелина, ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5, простагландины) и их комбинаций открывают новые перспективы эффективного лечения больных ЛАГ, улучшают их прогноз. Данные мета-анализа 23 рандомизированных исследований, выполненных за период до октября 2008г. показали 43% снижение смертности и 61% снижение частоты госпитализации у больных с ЛАГ, получавших специфическую терапию, по сравнению с плацебо при среднем периоде лечения 14,3 недели [6]. Для каждого класса специфической терапии доказана эффективность с точки зрения долгосроч-

ного прогноза больных.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Российские рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии (2007г.)
2. Беленков Ю.Н., Чазова И.Е. Первичная легочная гипертензия. М: Ноллидж 1991г.
3. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the ECS and ERS, endorsed by the ISHLT. *Eur Heart J* 2009; 30: 2493-2537.
4. Galie N, Rubin LJ, Jansa P et al. Treatment of

patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomized, controlled trial. Lancet 2008; 371: 2093-2100.

5. Ghofrani HA, Rose F, Schermuly RT. et al. Oral sildenafil as long-term adjunct therapy to inhaled iloprost in severe pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:158-164.

6. Galie N., Manes A., Negro L. et al. A meta-analysis of randomized controlled trials pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2009; 30: 394-403