

ИТОГИ ЕВРОПЕЙСКОГО КОНГРЕССА КАРДИОЛОГОВ 2015 ГОДА: НОВАЯ ВЕРСИЯ РЕКОМЕНДАЦИЙ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ЛЁГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

29 августа – 2 сентября 2015 г.,
Лондон, Англия

ACCORDING TO THE RESULTS OF THE EUROPEAN CONGRESS OF CARDIOLOGY 2015: NEW VERSION OF GUIDELINES FOR DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PULMONARY HYPERTENSION

29 August – 02 September, 2015
London, United Kingdom

В конце августа 2015 года состоялся конгресс Европейского общества кардиологов, на котором была принята новая версия рекомендаций по диагностике и лечению лёгочной гипертензии (ЛГ), предложенная экспертами Европейского общества кардиологов и Европейского респираторного общества. Это важное событие для врачей разных специальностей, осуществляющих диагностических и лечебный процесс у этой категории пациентов. Ведь ЛГ, как патофизиологическое состояние, осложняет течение большинства сердечно-сосудистых и лёгочных заболеваний. Для решения сложных практических вопросов часто требуется мультидисциплинарный подход.

В соответствии с современными рекомендациями диагноз лёгочная гипертензия (ЛГ) устанавливается при уровне среднего давления в лёгочной артерии (ДЛАСр.) ≥ 25 мм рт. ст. в покое по данным манометрии, проведённой во время катетеризации правых отделов сердца.

Гемодинамическими характеристиками прекапиллярной ЛГ является ДЛАСр. ≥ 25 мм рт. ст. при нормальной величине давления заклинивания в лёгочной артерии (ДЗЛА) < 15 мм рт. ст. Лёгочная артериальная гипертензия (ЛАГ) (группа 1)

представляет собой прекапиллярную форму ЛГ, при которой отсутствуют заболевания лёгких, хроническая тромбоэмболия в систему лёгочной артерии, редкие болезни, способные привести к повышению давления в лёгочной артерии. Помимо вышеуказанных критериев прекапиллярной ЛГ новое гемодинамическое определение ЛАГ включает величину лёгочного сосудистого сопротивления (ЛСС) > 3 ЕД по Вуду.

Посткапиллярная ЛГ при патологии левых отделов сердца включает изолированную посткапиллярную и комбинированную пост- и прекапиллярную ЛГ в зависимости от величины диастолического градиента – разницы между уровнем диастолического давления в лёгочной артерии и ДЗЛА, а также величины ЛСС (табл. 1).

Упразднён термин «диспропорциональная ЛГ» при ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца (группа 2) и лёгких (группа 3). Клиническая классификация по-прежнему включает 5 групп или классов ЛГ. Их разделение основано на общности патофизиологических и гемодинамических характеристик, а также единых подходах к диагностике и лечению (табл. 2).

Таблица 1. Гемодинамическая классификация ЛГ

Определение	Характеристика	Клинические группы
Легочная гипертензия (ЛГ)	ДЛАСр. ≥ 25 мм рт.ст.	Все группы
Прекапиллярная	ДЛАСр. ≥ 25 мм рт.ст. ДЗЛА ≤ 15 мм рт.ст.	1. Легочная артериальная гипертензия 3. ЛГ вследствие заболеваний легких и/или гипоксемии 4. Хроническая тромбоэмболическая ЛГ 5. ЛГ неизвестного или смешанного генеза
Посткапиллярная	ДЛАСр. ≥ 25 мм рт.ст. ДЗЛА > 15 мм рт.ст.	2. ЛГ, связанная с заболеваниями левых отделов сердца
Изолированная посткапиллярная ЛГ	ДД < 7 мм рт.ст. + ЛСС ≤ 3 ЕД. по Вуду	Диастолический градиент (ДД) = ДДЛА-ДЗЛА
Комбинированная посткапиллярная и прекапиллярная ЛГ	ДД ≥ 7 мм рт.ст. + ЛСС > 3 ЕД. по Вуду	

Таблица 2. Клиническая классификация ЛГ

I. Легочная артериальная гипертензия 1.1. Идиопатическая 1.2. Наследуемая 1.2.1 BMPR2 1.2.2 Другие 1.3. Индуцированная приемом лекарств и токсинов 1.4. Ассоциированная: 1.4.1. СЗСТ 1.4.2. ВИЧ инфекция 1.4.3. Портальная гипертензия 1.4.4. ВПС (системно-легочные шунты) 1.4.5. Шистосомоз	III. ЛГ вследствие патологии легких и/или гипоксемии 3.1. ХОБЛ 3.2. Интерстициальные заболевания легких 3.3. Др. заболевания легких со смешанными рестриктивными и обструктивными нарушениями 3.4. Нарушения дыхания во время сна 3.5. Синдром альвеолярной гиповентиляции 3.6. Высокогорная ЛГ 3.7. Аномалии развития легких
1'. Легочная вено-окклюзионная болезнь и/или Легочный капиллярный гемангиоматоз 1'.1. Идиопатическая 1'.2. Наследуемая 1'.2.1 EIF2AK4 1'.2.2 Другие 1'.3. Индуцированная приемом лекарств и токсинов 1'.4. Ассоциированная: 1'.4.1. СЗСТ 1'.4.2. ВИЧ инфекция	IV. Хроническая тромбоэмболическая ЛГ 4.1. ХТЭЛГ 4.2. Другие обструкции легочной артерии: 4.2.1. Ангиосаркома 4.2.2. Другие внутрисосудистые опухоли 4.2.3. Артериит 4.2.4. Врожденные аномалии (стенозы ЛА) 4.2.5. Паразитарные заболевания
1''. Стойкая легочная гипертензия новорожденных II. ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца 2.1. Систолическая дисфункция 2.2. Диастолическая дисфункция 2.3. Клапанные пороки 2.4. Врожденная/приобретенная обструкция приносящего/выносящего тракта 2.5. Врожденный/приобретенный стеноз легочных вен	V. ЛГ неизвестного или смешанного генеза 5.1 Гематологические заболевания: Хроническая гемолитическая анемия Миелопролиферативные заболевания Спленэктомия 5.2 Системные нарушения: Саркоидоз Легочный гистиоцитоз Лимфангиолейомиоматоз 5.3 Метаболические нарушения: Гликогенозы Болезнь Гоше Дисфункция щитовидной железы 5.4 Другие: опухолевая обструкция, фиброзирующий медиастит, ХПН, сегментарная ЛГ

Лёгочная артериальная гипертензия (ЛАГ) включает идиопатическую ЛАГ (ИЛГ), наследуемую ЛАГ, ЛАГ, индуцированную лекарственными препаратами и токсинами, а также ассоциированные формы. Преобразования коснулись этой группы в рубрике «лёгочная вено-окклюзионная болезнь и/или лёгочный капиллярный гемангиоматоз», в которой в настоящее время выделяются идиопатическая, наследуемая, индуцированная приёмом лекарств и ассоциированные формы. В группе 4 помимо хронической тромбоэмболической ЛГ (ХТЭЛГ) добавлены другие формы обструктивных поражений лёгочных артерий, между которыми приходится осуществлять дифференциальную диагностику.

ЛАГ является редким заболеванием с распространенностью 15-60 случаев на миллион и заболеваемостью 5-10 случаев на миллион населения в год. За последние годы в Европе и США увеличился процент пациентов с ЛАГ старших возрастных групп. Если в 80-е годы прошлого века средний возраст пациентов на момент включения в регистр первичной ЛГ (регистр NIH) составлял 36 лет, то последние зарубежные регистры продемонстрировали увеличение среднего возраста до 50 лет в регистре Великобритании и Ирландии и даже до 65 лет в регистре COMPERA.

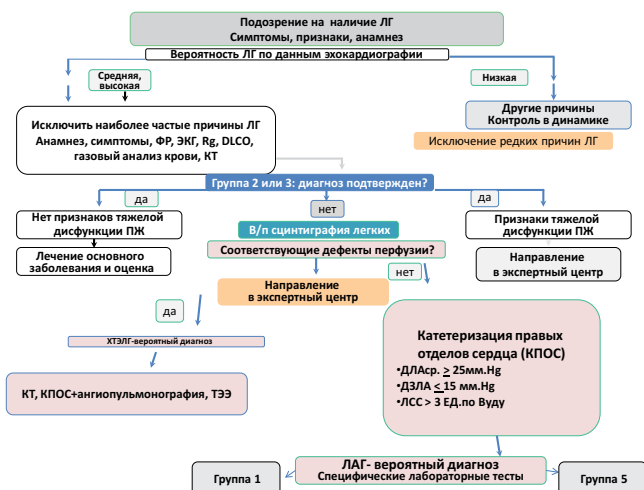
В новом диагностическом алгоритме при наличии симптомов или признаков, вызывающих подозрение на наличие ЛГ, требуется обязательное проведение трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ) (рис. 1). При низкой вероятности ЛГ необходимо исключать другие причины симптоматики (табл. 3).

В случае средней и высокой вероятности наличия ЛГ, в первую очередь, необходимо исключить наиболее частые причины развития заболевания, такие как патология левых отделов сердца или лёгких. С этой целью тщательно изучается история заболевания, оцениваются факторы риска развития ЛГ, клинические признаки болезни.

Из инструментальных методов в обязательном порядке выполняются: электрокардиография (ЭКГ), рентгенография органов грудной клетки, лёгочные функциональные тесты, включающие оценку диффузионной способности лёгких (DLCO) (спирометрия / бодиплетизмография), газовый состав артериальной крови, компьютерная томография (КТ) лёгких высокого разрешения.

В случае выявления патологии левых отделов сердца или лёгких пациент должен быть направлен к соответствующему специалисту для определения тактики лечения основного заболевания. Если при наличии ЛГ группы 2 или 3 у больного

Рисунок 1. Диагностический алгоритм при ЛГ



имеется тяжелая дисфункция правого желудочка (ПЖ), необходимо направление в экспертный центр проблеме ЛГ.

При исключении ЛГ группы 2 или 3 показано проведение вентилиционно-перфузионной сцинтиграфии лёгких в условиях экспертного центра по проблеме ЛГ. Если по данным радиоизотопного исследования у больного имеются признаки наличия тромбов в лёгочных артериях, проводится мультиспиральная КТ (МСКТ) лёгких с контрастным усилением, катетеризация правых отделов сердца (КПОС), при необходимости в сочетании с ангиопульмонографией для определения показаний/противопоказаний к проведению тромбэндартерэктомии (ТЭЭ). Если диагноз ХТЭЛГ исключён по данным сцинтиграфии лёгких, то для подтверждения прекапиллярной ЛГ пациенту проводится КПОС. При повышении ДЛАСр. ≥ 25 мм рт. ст., ДЗЛА ≤ 15 мм рт. ст., ЛСС > 3 ЕД по Вуду показано проведение дополнительного обследования, направленного на уточнение формы ЛАГ или ЛГ группы 5, а также определение функциональной способности больного. КПОС является обязательным методом исследования для верификации диагноза ЛГ, проводится в экспертных центрах (IB) с целью исключения возможных причин её развития (дисфункция левого желудочка или системно-лёгочные шунты), измерения ключевых гемодинамических параметров, определяющих прогноз больных, проведения острых фармакологических проб (ОФП).

Таблица 4. Острая фармакологическая проба

ОФП показана для решения вопроса о назначении высоких доз блокаторов кальциевых каналов у больных с ИЛГ, наследственной ЛАГ или ЛАГ, вызванной аноректиками	I	C
Положительной ОФП считается при снижении ДЛАСр. не меньше чем на 10 мм рт. ст. с достижением абсолютного уровня среднего ДЛА менее 40 мм рт.ст. при отсутствии снижения СВ	I	C
ОФП пробы должны выполняться в Экспертном центре по проблеме ЛГ	I	C
В качестве вазодилататора при ОФП должен использоваться NO	I	C
Альтернативой iNO может служить в/в эпипростенол	I	C
В качестве вазодилататора для проведения ОФП может использоваться аденозин	Ila	C
В качестве вазодилататора для проведения ОФП может использоваться ингаляционный илопрост	Ilb	C

Таблица 3. Вероятность ЛГ на основании ЭхоКГ-критериев

Скорость трикуспидальной регургитации	Наличие дополнительных ЭхоКГ-признаков	Вероятность ЛГ по данным ЭхоКГ
$\leq 2,8$ м/сек. или не измеряется	Нет	Низкая
$\leq 2,8$ м/сек. или не измеряется	Да	Средняя
2,9-3,4	Нет	Средняя
2,9-3,4	Да	Высокая
$> 3,4$	Не требуется	Высокая
Дополнительные ЭхоКГ-признаки ЛГ: • Отношение базального диаметра ПЖ/ЛЖ > 1 • Парадоксальное движение МЖП • Индекс эксцентричности ЛЖ $> 1,1$ • Время ускорения потока в выносящем тракте ПЖ < 105 мс • Скорость легочной регургитации в период ранней диастолы $> 2,2$ мс • Диаметр ствола ЛА $> 2,5$ см • Диаметр НПВ $> 2,1$ см с коллабированием на вдохе $< 50\%$ ($< 20\%$ при спокойном вдохе) • Площадь ПП в конце систолы > 18 мм ²		

Проведение КПОС рекомендовано:

- всем больным с ЛАГ для подтверждения диагноза, оценки тяжести, решения вопроса о выборе и оценки эффективности патогенетической терапии, для подтверждения клинического ухудшения, для оценки эффективности лечения и назначении комбинированной терапии (IC);
- больным с врожденными пороками сердца (ВПС) для решения вопроса об операбельности (IC);
- больным с ХТЭЛГ для подтверждения диагноза и решения вопроса об операбельности (IC);
- больным с ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца или лёгких, если решается вопрос о возможном проведении трансплантации лёгких или комплекса сердце-лёгкие (IC);
- больным с подозрением на наличие ЛГ при патологии левых отделов сердца или лёгких в плане дифференциально-диагностического поиска для решения вопроса о тактике лечения (IIbC).

Во время процедуры больной находится в положении лежа на спине, катетер находится по средней линии грудной клетки, что соответствует уровню левого предсердия. Величина ДЗЛА рассчитывается как среднее из трёх измерений, выполненных в финале спокойного выдоха без задержки дыхания. Основные положения по оценке вазореактивности с помощью острой фармакологической пробы (ОФП) представлены в таблице 4.

Положения об основных инструментальных и лабораторных исследованиях, необходимых для установления группы ЛГ, суммированы в таблице 5. Особое внимание уделяется ранней диагностике у пациентов с высоким риском развития ЛАГ. В ежегодном скрининге ЛАГ нуждаются пациенты, имеющие заболевания соединительной ткани. Рекомендуется применять двухступенчатый подход. На первом этапе оцениваются клинические проявления, характерные для ЛАГ, с обязательным проведением ЭхоКГ. При подозрении на наличие ЛАГ показана КПОС.

Для определения тяжести ЛАГ рекомендуется использовать панель параметров, приведённых в таблице 6. Это комплекс данных клинического обследования, функциональных тестов, биохимических маркеров, параметров ЭхоКГ и КПОС. Оценка ежегодного риска фатального исхода ЛАГ <5% соответствует низкому, 5-10% – промежуточному, >10% – высокому риску летальности. Рекомендуется осуществлять оценку риска как исходно, так и в динамике каждые 3-6 месяцев.

Современные цели терапии включают: достижение функционального класса (ФК) I или II по классификации ВОЗ, нормализацию размеров и функции ПЖ (ЭхоКГ/МРТ), снижение давления в правом предсердии (ДПП) менее 8 мм рт. ст. и повышение сердечного индекса (СИ) более 2,5 л/мин/м², дистанция в тесте 6-минутной ходьбы (Д6МХ) более 440 метров, пиковое потребление кислорода >15 мл/мин/кг и вентиляционный эквивалент СО₂ <36 л/мин, нормальные значения натрийуретического пептида (табл. 7). Таким образом, в результате терапии каждый пациент должен достигать статуса, который соответствует низкому риску летальности.

В модифицированном алгоритме лечения ЛАГ (группа 1) подчеркивается роль общих мероприятий и поддерживающей терапии (рис. 2). Центральным компонентом является стратификация больных в зависимости от риска летальности, которая определяет выбор стартовой стратегии лечения.

Общие мероприятия представлены в таблице 8. Они включают контроль за уровнем физической активности и реабилитацию, надежное предохранение от беременности, выбор анестезии при хирургических вмешательствах, профилактику инфекций, психологическую поддержку, контроль приверженности к терапии, генетическое консультирование. Поддер-

живающая терапия – это оральные антикоагулянты, диуретики, оксигенотерапия, дигоксин (табл. 9).

При подозрении на наличие ЛАГ пациенты должны направляться в экспертные центры, располагающие мультидисциплинарной командой (кардиолог, пульмонолог, специализированная медицинская сестра, радиолог, психолог). Больным ИЛГ, наследуемой ЛАГ или ЛАГ вследствие приёма лекарственных препаратов или токсинов при положительной ОФП назначаются антагонисты кальция в высоких дозах. Стартовая лекарственная монотерапия или стартовая пероральная комбинированная терапия рекомендуется для лечения впервые выявленных больных при низком или промежуточном риске летальности (табл. 10, 11).

Последовательная лекарственная комбинированная терапия рекомендуется для лечения больных с недостаточным ответом на начальную моно- или стартовую пероральную комбинированную терапию. Начальная комбинированная терапия, включающая парентеральные простаноиды, рекомендуется при высоком риске летальности (табл. 12). Применение ЛАГ-специфической терапии не рекомендовано пациентам с ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца (группа 2) или лёгких (группа 3).

Хирургическое лечение (тромбэндартерэктомия) проводится в условиях гипотермии и остановки кровообращения. Решение об альтернативном лечении больных с ХТЭЛГ (лекарственная терапия или баллонная ангиопластика) должно приниматься мультидисциплинарной командой экспертов.

Таким образом, в новой версии рекомендаций оптимизированы диагностические подходы, направленные на достижение целей терапии. Особое место занимают новые лекарственные препараты – мацитентан, риоцигуат, селексипаг, которые в последние годы изучались в крупных рандомизированных исследованиях и получили надежную доказательную базу. Следует отметить, что в нашей стране успешно внедрены в клиническую практику уже 5 препаратов (бозентан, амбризентан, илопрост, силденафил, риоцигуат) из 4 классов ЛАГ-специфической терапии, что позволяет реализовать стратегию комбинированной терапии. Современные медикаментозные подходы с использованием различных препаратов ЛАГ-специфической терапии и их комбинаций позволят повысить эффективность лечения и улучшить прогноз больных.

Таблица 5. Рекомендации по тактике диагностики у больных с ЛГ

Определение	Класс	Уровень
Проведение ЭхоКГ, неинвазивного диагностического исследования 1-й линии, рекомендуется всем больным с подозрением на наличие ЛГ	I	C
Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких рекомендуется пациентам с ЛГ для исключения ХТЭЛГ	I	C
Компьютерная томография с ангиопульмонографией показана для обследования больных с ХТЭЛГ	I	C
Общий и биохимический анализы крови, иммунологические тесты, оценка функции щитовидной железы показаны всем пациентам с ЛАГ для диагностики ассоциированных состояний	I	C
УЗИ брюшной полости показано для скрининга портальной гипертензии	I	C
Легочные функциональные тесты с оценкой DLCO рекомендованы для начальной оценки ЛГ у всех больных	I	C
Компьютерная томография высокого разрешения должна рассматриваться у всех больных с ЛГ	IIa	C
Ангиопульмонография должна рассматриваться при обследовании больных с ХТЭЛГ	IIa	C
Открытая или торакоскопическая биопсия легкого не рекомендуется пациентам с ЛАГ	III	C

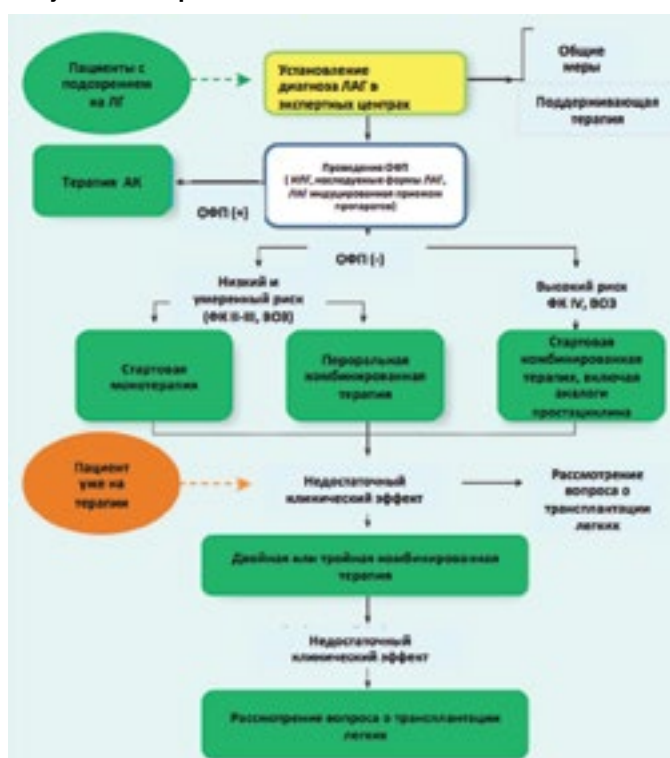
Таблица 6. Оценка риска при легочной артериальной гипертензии

Параметры риска	Низкий риск <5%	Промежуточный риск 5-10%	Высокий риск > 10%
Клинические признаки ХСН	нет	нет	да
Прогрессирование заболевания	нет	постепенное	быстрое
Синкопе	нет	редкие	повторные
ФК	I, II	III	IV
Дистанция в Т6МХ	>440 м	165-440 м	<165 м
Кардиопульмональный тест	VO ₂ пик. > 15 мл/мин/кг VE/VCO ₂ < 36	VO ₂ пик. 11 - 15 мл/мин/кг VE/VCO ₂ 36-44,9	VO ₂ пик. 11-15 мл/мин/кг VE/VCO ₂ >45
BNP/ NT-proBNP	BNP<50 нг/мл/ NTproBNP<300 нг/мл	BNP 50-300 нг/мл/ NTproBNP 300-1400 нг/мл	BNP>300 нг/мл/ NTproBNP>1400 нг/мл
ЭхоКГ/КТ/МРТ	Площадь ПП <18 см ² Отсутствие выпота в перикарде	Площадь ПП 18-26 см ² Небольшой перикардиальный выпот	Площадь ПП >26 см ² Перикардиальный выпот
Гемодинамика	ДПП < 8 мм рт.ст. СВ ≥2,5 л/мин/м ² SvO ₂ >65%	ДПП 8-14 мм рт.ст. СВ 2,0-2,4 л/мин/м ² SvO ₂ 60-65%	ДПП >14 мм рт.ст. СВ <2,0 л/мин/м ² SvO ₂ <60%

Таблица 7. Цели терапии

ФК	I-II
ЭхоКГ/МРТ	Нормальные или почти нормальные размеры и функция ПЖ
Гемодинамика	Нормализация функции ПЖ (ДПП < 8 мм рт. ст. и СИ > 2,5 – 3,0 л/мин/м ²)
Тест 6-минутной ходьбы	> 440 м
Кардиопульмональный тест	Пиковое потребление O ₂ >15 мл/мин/кг и Вентиляционный эквивалент CO ₂ < 36 л/мин.
BNP	В норме

Рисунок 2. Алгоритм лечения ЛАГ



В рамках проведенного форума были подтверждены основные положения в диагностике и подходах к терапии, принятые экспертами на 5th WSPH в 2013 г. После получения результатов недавно завершившихся исследований был несколько пересмотрен взгляд на «терапию первой линии»: лекарственные препараты, продемонстрировавшие снижение риска развития клинических ухудшений/смерти, были выдвинуты на первый план. В настоящее время изменён подход к оценке динамики показателей в ключе их влияния на прогноз на момент верификации диагноза и при последующем наблюдении. Впервые были представлены результаты рандомизированного, многоцентрового, двойного слепого, плацебо контролируемого исследования GRIPHON для оценки долгосрочной эффективности и безопасности орального селективного агониста простаглицлиновых IP-рецепторов селексипага у больных с ЛАГ.

Основная дискуссия разворачивается по вопросу тактики назначения комбинированной терапии: последовательное назначение, основываясь на отсутствии эффекта от монотерапии, или стартовое назначение комбинированной терапии у пациентов с неудовлетворительным прогнозом.

Таблица 8. Общие мероприятия

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказательности
Беременность противопоказана больным ЛАГ	I	C
Рекомендуется вакцинация больных ЛАГ от гриппа и пневмококковой инфекции	I	C
Рекомендована помощь психолога/психиатра	I	C
Рекомендована реабилитация больных ЛАГ в рамках специальных программ по физической активности	IIa	B
Назначение O ₂ во время авиаперелетов показано больным с III-IV ФК (ВОЗ) при парциальном давлении O ₂ в артериальной крови менее 8 кПа (60 мм рт.ст.)	IIa	C
Эпидуральная анестезия является методом выбора при проведении хирургических вмешательств больным ЛАГ	IIa	C
Чрезмерные физические нагрузки, способствующие ухудшению симптоматики, не рекомендуются больным с ЛАГ	III	C

Таблица 9. Поддерживающая терапия

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказательности
Больным с явлениями правожелудочковой сердечной недостаточности и задержки жидкости показано назначение диуретиков	I	C
Длительная постоянная терапия O ₂ рекомендуется больным ЛАГ при поддержании парциального давления O ₂ в артериальной крови менее 8 кПа (60 мм рт.ст.)	I	C
Оральные антикоагулянты могут быть рекомендованы больным с ИЛГ, наследуемой ЛАГ, ЛАГ вследствие приема аноректиков	IIb	C
Лечение анемии/ дефицита железа может рассматриваться у больных с ЛАГ	IIb	C
Назначение дигоксина рекомендовано больным с наджелудочковыми тахикардиями для урежения желудочкового ритма	IIb	C
Назначение ИАПФ, БРА, β -АБ, ивабрадина не рекомендуется больным с ЛАГ при отсутствии сопутствующей патологии (АГ, ИБС, ЛЖ-ХСН)	III	C

Таблица 10. Современные ЛАГ-специфические препараты:

рекомендации по эффективности лекарственной монотерапии при ЛАГ (группа 1)

Группы препаратов			Класс / Уровень доказательности					
			ФК II		ФК III		ФК IV	
Блокаторы кальциевых каналов			I	C	I	C	-	-
Антагонисты эндотелиновых рецепторов	Амбризентан		I	A	I	A	IIb	C
	Бозентан		I	A	I	A	IIb	C
	Мацитентан		I	B	I	B	IIb	C
Ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа	Силденафил		I	A	I	A	IIb	C
	Тадалафил		I	B	I	B	IIb	C
	Варденафил		IIb	B	IIb	B	IIb	C
Стимуляторы гуанилатциклазы	Риоцигуат		I	B	I	B	IIb	C
Аналоги простациклина	Эпопростенол	Внутривенно	-	-	I	A	I	A
		Ингаляционно	-	-	I	B	IIb	C
	Трепростенил	Внутривенно	-	-	IIa	C	IIb	C
		Подкожно	-	-	I	B	IIb	C
		Ингаляционно	-	-	I	B	IIb	C
		Внутривенно	-	-	IIa	C	IIb	C
		Перорально	-	-	IIb	B	-	-
	Берапрост		-	-	IIb	B	-	-
Селективный агонист рецепторов простациклина	Селексипаг (перорально)		I	B	I	B	-	-

Таблица 11. Современная комбинированная ЛАГ-специфическая терапия: рекомендации по эффективности **начальной комбинированной терапии при ЛАГ (группа 1)**

Группы препаратов	Класс/ Уровень доказательности					
	ФК II		ФК III		ФК IV	
Амбризентан + тадалафил	I	B	I	B	IIb	C
Другие АРЭ + ИФДЭ-5	IIa	C	IIa	C	IIb	C
Бозентан + силденафил + в/в эпопростенол	-	-	IIa	C	IIa	C
Бозентан + в/в эпопростенол	-	-	IIa	C	IIa	C
Другие АРЭ или ИФДЭ-5 + п/к трепростинил			IIb	C	IIb	C
Другие АРЭ или ИФДЭ-5 + другие в/в аналоги простациклина			IIb	C	IIb	C

Таблица 12. Современная комбинированная ЛАГ-специфическая терапия: рекомендации по эффективности **последовательной комбинированной терапии при ЛАГ (группа 1)**

Группы препаратов	Класс/ Уровень доказательности					
	ФК II		ФК III		ФК IV	
Мацитентан → + силденафил	I	B	I	B	IIa	C
Риоцигуат → + бозентан	I	B	I	B	IIa	C
Селексипаг → + АРЭ и/или ИФДЭ-5	I	B	I	B	IIa	C
Силденафил → + эпопростенол	-	-	I	B	IIa	B
Трепростенил инг. → +силденафил или бозентан	IIa	B	IIa	B	IIa	C
Илопрост инг. → +бозентан	IIb	B	IIb	B	IIb	C
Тадалафил → +бозентан	IIa	C	IIa	C	IIa	C
Амбризентан → +силденафил	IIb	C	IIb	C	IIb	C
Бозентан → + эпопростенол	-	-	IIb	C	IIb	C
Бозентан → +силденафил	IIb	C	IIb	C	IIb	C
Силденафил → +бозентан	IIb	C	IIb	C	IIb	C
Другие двойные комбинации	IIb	C	IIb	C	IIb	C
Другие тройные комбинации	IIb	C	IIb	C	IIb	C
Риоцигуат → +силденафил/ др. ИФДЭ-5	III	B	III	B	III	B

Обзор подготовили:

Президент Российского медицинского общества по артериальной гипертензии, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. Чазова И.Е.,
Председатель секции «Лёгочная гипертензия»
Российского медицинского общества по артериальной гипертензии, д.м.н. Мартынюк Т.В.,
Директор Российского медицинского общества по артериальной гипертензии, Профессор, д.м.н. Наконечников С.Н.