

Современная терапия легочной артериальной гипертензии: анализ данных Северо-Западного регистра

Гончарова Н. С.*, Казымлы А. В., Наймушин А. В., Моисеева О. М.

ФГБУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии имени В. А. Алмазова». Санкт-Петербург, Россия

Цель. В проспективном исследовании показать влияние конвенциональной и специфической терапии на течение заболевания и выживаемость больных легочной артериальной гипертензией (ЛАГ).

Материал и методы. В наблюдение включены 124 пациента (средний возраст – 38,2±13,7 лет; М/Ж – 34/78): 31 пациент с идиопатической ЛАГ (ИЛАГ), 52 – с синдромом Эйзенменгера, 17 пациентов с неоперабельной хронической тромбоэмболической ЛАГ, 9 – с ЛАГ на фоне коррегированных врожденных пороков сердца, 6 – с ЛАГ, ассоциированной с системной склеродермией и 6 пациентов с ЛАГ, ассоциированной с ВИЧ-инфекцией.

Результаты. Совокупная выживаемость за год всех пациентов регистра составила 94%, трехлетняя – 75%. 42,7% больных получали терапию антагонистами кальция при отсутствии данных о катетеризации правых камер сердца и без проведения вазореактивного

тестирования. 40,3% пациентов получали ЛАГ-специфическую терапию, из них 64,5% – пациенты с ИЛАГ и 21% – с синдромом Эйзенменгера. Назначение ЛАГ-специфической терапии увеличивало время до наступления летального исхода.

Заключение. Прогноз больных ЛАГ зависит от своевременности назначения специфической монотерапии и возможности применения комбинированной терапии. Создание единого национального регистра позволит оценить реальную потребность в специфической терапии и планировать расходы на приобретение лекарств.

Ключевые слова: легочная артериальная гипертензия, специфическая терапия, конвенциональная терапия.

Поступила 28/08-2012

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(4): 79-84

Contemporary treatment of pulmonary arterial hypertension: the North-West Registry data analysis

Goncharova N. S.*, Kazymly A. V., Naimushin A. V., Moiseeva O. M.

V. A. Almazov Federal Centre of Heart, Blood, and Endocrinology. St. Petersburg, Russia

Aim. Using the prospective Registry data, to assess the effects of conventional and specific therapy on the clinical course and survival of the patients with pulmonary arterial hypertension (PAH).

Material and methods. The study included 124 patients (mean age 38,2±13,7 years; 34 men and 78 women): 31 with idiopathic PAH (IPAH), 52 with Eisenmenger syndrome, 17 with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension, 9 with PAH and corrected congenital heart disease, 6 with PAH and systemic scleroderma, and 6 with PAH and HIV infection.

Results. The cumulative one-year and three-year survival rates were 94% and 75%, respectively. Irrespective of the absence of right heart catheterisation and vasoreactive testing, 42,7% of the patients were treated with calcium antagonists. PAH-specific therapy was adminis-

tered to 40,3% of the participants (64,5% and 21% of those with IPAH and Eisenmenger syndrome, respectively). PAH-specific therapy was associated with an increase in survival time.

Conclusion. In PAH patients, the prognosis is linked to early administration of specific monotherapy and possible combination therapy. Developing a national registry of pulmonary hypertension will facilitate the assessment of the real-world demand for specific therapy and the related costs.

Key words: pulmonary arterial hypertension, specific therapy, conventional therapy.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(4): 79-84

История изучения легочной гипертензии (ЛГ) насчитывает > 2 веков. Однако основные исследования, изменившие представление об артериальной ЛГ (ЛАГ) как о заболевании с быстрым прогрессирующим течением и неблагоприятным исходом относятся к последним двум десятилетиям. ЛАГ — это неоднородная группа заболеваний, для которой характерно повышение среднего давления в легочной артерии (ДЛА) ≥ 25 мм рт.ст. в покое и легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) > 240 дин • сек/см⁵. При катетеризации правых камер сердца дополнительно

следует определять давление заклинивания в ЛА (ДЗЛА) или конечно-диастолическое давление в левом желудочке (КДД ЛЖ), которые у больных ЛАГ не должны быть > 15 мм рт.ст., что позволяет отнести это заболевание к прекапиллярной ЛГ [1].

Нарушение функционального состояния эндотелия играет ключевую роль в развитии вазоконстрикторных реакций и ремоделировании мелких артерий малого круга кровообращения, а также в формировании протромботических условий у больных ЛАГ [2]. Построенная с учетом основных

©Коллектив авторов, 2012

e-mail: omoiseeva@front.ru ns.goncharova@gmail.com

[Гончарова Н. С. (*контактное лицо) – старший научный сотрудник НИЛ «Кардиомиопатии», Казымлы А. В. – очный аспирант, Наймушин А. В. – заведующий отделением анестезиологии и реанимации с палатами интенсивной терапии №2, Моисеева О. М. – руководитель НКО «Некоронарогенные заболевания сердца»].

патофизиологических механизмов современная терапия ЛАГ включает конвенционную или поддерживающую терапию, и специфическую терапию. Кислородотерапия, диуретики (Д), антикоагулянты *per os* и сердечные гликозиды, применяемые у пациентов с ЛАГ, относятся к конвенционной терапии, назначение которой существенно не влияет на выживаемость больных. В качестве специфической терапии ЛАГ в настоящее время рекомендованы три класса лекарственных препаратов: синтетические аналоги простагландинов (простаноиды), ингибиторы фосфодиэстеразы -5 типа (ФДЭ-5) и антагонисты эндотелиновых рецепторов [1,3]. Несмотря на то, что в Российской Федерации (РФ) в настоящее время зарегистрированы представители всех трех классов: синтетический аналог простагландина препарат илопрост в аэрозольной форме (Вентавис®, Байер ХелсКэр АГ, Германия), неселективный антагонист эндотелиновых рецепторов препарат бозентан (Траклир®, АКТЕЛИОН, ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ Лтд, Швейцария) и ингибитор ФДЭ-5 типа препарат силденафил (Ревацио®, Пфайзер Эич Си Пи Корпорэйшн, США), использование специфической терапии в лечении больных ЛАГ из-за высокой стоимости препаратов крайне ограничено.

Цель настоящей работы на примере Северо-Западного регистра, созданного на базе ФГБУ «Федерального центра сердца, крови и эндокринологии (ФЦСКЭ) имени В.А. Алмазова», показать влияние объема и характера лекарственной терапии на течение заболевания и выживаемость больных ЛАГ.

Материал и методы

Сбор информации о пациентах осуществлялся на базе ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» с 30.08.2007 по 30.07.2012. Исследование носило проспективный характер. В наблюдение включены 31 пациент с идиопатической ЛАГ (ИЛАГ), 52 — с синдромом Эйзенменгера, 17 пациентов с неоперабельной хронической тромбоэмболической легочной гипертензией (ХТЭЛГ), 9 — с ЛАГ на фоне коррегированных врожденных пороков сердца (ВПС), 6 — с ЛАГ, ассоциированной с системной склеродермией и 6 пациентов с ЛАГ, ассоциированной с ВИЧ-инфекцией. Критериями включения пациентов в регистр были: возраст ≥ 18 лет, среднее ДЛА ≥ 25 мм рт.ст. в покое, ДЗЛА ≤ 15 мм рт.ст. и ЛСС ≥ 240 дин $\cdot$ сек/см⁵ по данным катетеризации правых камер сердца. К критериям исключения относились венозная ЛГ, ЛГ на фоне тяжелой патологии легких (общая емкость легких < 70 % и индекс Тиффно < 60 % от должного), гематологические заболевания, ЛГ со смешанным механизмом развития и вследствие сдавления сосудов легких.

В работе оценивались данные пациентов при первичном обследовании и характер медикаментозной терапии до- и после обращения в Центр. В качестве конечных точек настоящего анализа приняты такие показатели, как смертность от всех причин и ухудшение течения ЛАГ.

Критериями ухудшения течения ЛАГ считали уменьшение дистанции прохождения в тесте 6-минутной ходьбы (Т6мх) $> 15\%$ от исходного, появление признаков недостаточности правого желудочка (ПЖ) — отеки, гепатомегалия, асцит, появление или рецидивирование синкопальных состояний на фоне стабильной терапии, подобранной в Центре.

Статистическая обработка данных, полученных в ходе исследования, проведена с использованием прикладных статистических программ Statistica for Windows ver. 6.0 (StatSoft Inc., Tulsa, OK, USA). Результаты представлены в виде среднего арифметического значения (М), среднеквадратичного отклонения (σ) и количества признаков в группе (n). Критерий значимости статистических методов устанавливался на уровне $p < 0,05$ ($< 5\%$). Корреляционные связи между парами количественных переменных оценивали, используя непараметрический ранговый критерий Спирмена. Для выявления независимого влияния на количественные показатели качественных факторов была использована процедура однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA). Для выявления взаимосвязей между качественными показателями был использован χ^2 . Для анализа выживаемости и ухудшения течения ЛАГ пациентов, за точку отсчета была принята дата включения пациента в регистр, а конечной точкой — дата смерти пациента/дата ухудшения течения ЛАГ, соответственно, и 30.07.2012г, дата проведения анализа. С помощью построения кривых Kaplan-Meier была описана выживаемость пациентов с ЛАГ и свобода от ухудшения ЛАГ.

Все пациенты перед включением в регистр подписали информированное согласие, одобренное локальным этическим комитетом ФГБУ «ФЦСКЭ имени В.А. Алмазова»

Результаты и обсуждение

В исследование включены 124 пациента в возрасте 18–73 лет (средний возраст $38,2 \pm 13,7$; мужчин/женщин — 34/78). Отличительной особенностью настоящего регистра является большое количество пациентов с синдромом Эйзенменгера (42%) и отсутствие пациентов с портопульмональной, семейной ЛАГ и ЛАГ, ассоциированной с приемом лекарств и токсинов. Кроме того, в регистр включены пациенты с неоперабельной ХТЭЛГ (n=17), поскольку тактика ведения таких больных принципиально не отличается от таковой при ИЛАГ.

Большинство (80,6%) пациентов регистра < 50 лет. Значительно старше остальных пациентов оказались больные ЛАГ, ассоциированной со склеродермией, и ИЛАГ ($p < 0,01$) (таблица 1). ЛГ преимущественно страдали женщины. Исключение составляли пациенты с ЛАГ, ассоциированной с ВИЧ-инфекцией, среди которых преобладали мужчины ($\chi^2 = 14,9$; $p = 0,01$).

Среднее время от появления симптомов заболевания до постановки диагноза у пациентов всех

Таблица 1

Клиническая характеристика и выживаемость больных в зависимости от этиологии ЛАГ

Показатели	ИЛАГ, n=31	корр. ВПС, n=9	Системная склеродермия, n=9	ХТЭЛГ, n=17	ВИЧ n=6	Синдром Эйзенменгера n=52	p
Возраст, лет	43±14	32, 6±12,4	53, 2±12,5	36,5 ±11	38±9,5	34±13,7	<0,01*
Мужчины: женщины	7:24, 3,4	1:8, 8	4:5, 1,25	6:11, 1,8	5:1, 0,2	12:40, 3,3	0,01*
ФК ЛАГ (среднее)	2,9± 0,7	2,4 ± 1	2,8± 0,3	3,2 ±0,7	2,8±0,7	2,6 ± 0,75	0,08
I ФК (ВОЗ)	1	1	0	0	0	1	0,06
II ФК (ВОЗ)	6	5	1	3	2	20	0,02*
III ФК (ВОЗ)	17	1	8	7	3	20	
IV ФК (ВОЗ)	7	2	0	7	1	7	
Боли в груди, %	44,8	11,1	62,5	57	20	22,2	
Синкопэ, %	32	0	12,5	50	60	24	0,04*
Отеки, %	38,7	22,2	22,2	64,7	50	8	<0,01*
Тбмх, м	343± 92	402 ± 138	375 ± 48	306 ±115	479± 26	382± 87	0,03*
Сатурация O ₂ в покое	95 ± 3,2	96,6 ± 1,7	94 ± 3	95 ± 2,4	98	85,4 ± 8,4	<0,01*
Среднее ДЛА, мм рт.ст.	52,4 ± 13	68 ± 26	47,6 ± 13,6	55,6±10	48,5±2	74,6 ± 15	<0,01*
Индекс ЛСС дин • сек • см-5/пло- щадь поверхности тела	1785 ±798	2145±1527	1629 ± 661	2139±712	1330±182	1939	0,8
Выживаемость пациентов							
1 год, %	100%	89%	89%	94%	-	98%	
3 года, %	87%	89%	64%	64%	-	67%	
Специфическая тера- пия %	64,5	55	44	52,9	33,3	21,1	<0,01*

Примечание: результаты представлены в виде среднего арифметического значения (М), среднеквадратичного отклонения (σ) и количества признаков в группе (n). * — достоверные различия в группах (ANOVA).

групп, за исключением пациентов с синдромом Эйзенменгера, составило 37±33 мес., что соответствует аналогичным показателям во Французском и Американском Национальных регистрах [4,5].

На момент обращения в Центр 26,6% пациентов предъявляли жалобы на синкопальные состояния, 58% на головокружения при физической нагрузке (ФН), у 40% в анамнезе отмечались эпизоды недостаточности ПЖ, 30,6% пациентов беспокоили боли в груди. У 31,4% пациентов регистрировались нарушения ритма: преимущественно наджелудочковая тахикардия и экстрасистолия. У 13% пациентов были зарегистрированы фибрилляция (ФП) и/или трепетание предсердий. У 22% больных были эпизоды кровохарканья в анамнезе. Состояние большинства пациентов (67,5%) на момент обращения в Центр соответствовало III-IV функциональному классу (ФК) по классификации ВОЗ (таблица 1).

За период наблюдения 668±585 дней (1,8±1,6 лет) 20 (16,9%) пациентов умерли и у 44 (37%) пациентов было отмечено ухудшение течения ЛАГ. Пять (4%) пациентов были потеряны для дальнейшего наблюдения. Средний интервал с момента

появления пациента в Центре до развития летального исхода составил 773±595 дней (2,1 ±1,6 лет). Согласно данным кривой выживаемости через 1792 дней (4,9 года) летального исхода следует ожидать у 50% наблюдаемых пациентов (рисунок 1). Совокупная годовичная выживаемость всех пациентов регистра составила 94%, трехлетняя — 75% (таблица 1), что несколько выше показателя, полученного в регистре REVEAL (Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management) — 91% в течение 1 года наблюдения [4]. Выявленные различия, вероятно, связаны с возрастными особенностями популяций (38,2±13,7 лет vs 50,4±16,8 лет в REVEAL) и высоким процентом больных с синдромом Эйзенменгера, которые имеют более благоприятный прогноз [6]. Среднее время до ухудшения течения ЛАГ составило 566±416 дней (1,5 ±1,1 год). В соответствии с кривыми времени *Kaplan-Meier* у 50% пациентов ухудшения течения заболевания можно ожидать через 852 дня (2,3 года) (рисунок 2). Интересен тот факт, что среднее время до ухудшения существенно не отличалось в группах с различными нозологическими формами ЛАГ ($\chi^2=1,7$, $p=0,7$), что, вероятно,

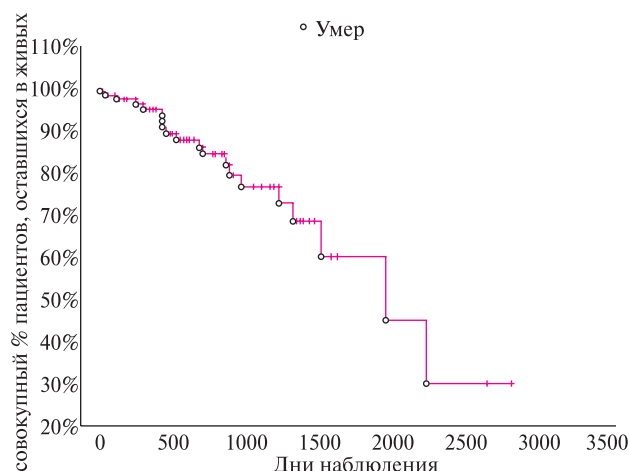


Рис. 1 Кривая Каплан-Мейера, демонстрирующая выживаемость пациентов с ЛАГ.

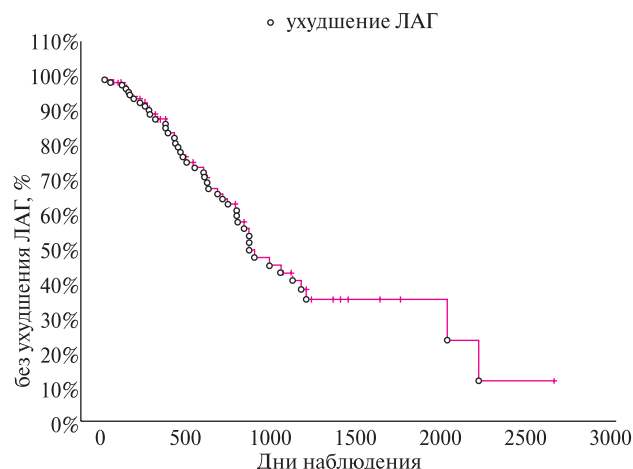


Рис. 2 Кривая Каплан-Мейера, демонстрирующая прогноз ухудшения течения ЛАГ.

связано с малым числом больных с системной склеродермией и ВИЧ-инфекцией, которые ухудшают прогноз [6,7].

Интерпретация полученных данных невозможна без анализа объема и характера медикаментозной терапии, которые получали пациенты с ЛАГ до и после включения в регистр (рисунок 3). В конвенциональной терапии до включения в регистр у пациентов достаточно часто (42,7%) назначали антагонисты кальция (АК), которые использовали при отсутствии данных о катетеризации правых камер сердца и без проведения вазореактивного тестирования. Вместе с тем, долговременный эффект терапии АК следует ожидать только у ограниченного числа (<10%) больных ИЛАГ, имеющих воспроизводимый положительный вазореактивный ответ на оксид азота (NO), илопрост или другие вазодилататоры [8]. Эффективность долгосрочной терапии АК у пациентов других нозологий ЛАГ не доказана.

По аналогии с пациентами с левожелудочковой сердечной недостаточностью (СН) пациентам с ЛАГ часто назначают ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ). Однако снижение системного артериального давления (АД) в условиях высокого ЛСС и низкого сердечного индекса (СИ) крайне неблагоприятно влияет на течение ЛАГ. β -адреноблокаторы (β -АБ), а также недавно появившийся на фармацевтическом рынке в РФ препарат ивабрадин широко назначаются врачами общей практики пациентам с ЛАГ для коррекции синусовой тахикардии, которая присутствует у большинства пациентов с III-IV ФК. Вместе с тем, увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС) является компенсаторным механизмом, направленным на поддержание минутного объема кровообращения в условиях низкого сердечного выброса (СВ). Эффективная ЛАГ-специфическая терапия и компенсация недостаточности ПЖ, как

показывает опыт, позволяет существенно уменьшить ЧСС и устранить большинство жалоб, связанных с тахикардией. В отношении терапии ИАПФ, β -АБ и ивабрадином у больных ЛАГ отсутствует доказательная база эффективности и безопасности. Поэтому по данным регистра Центра ИАПФ получали только пациенты с системной АГ с цифрами АД > 140/90 мм рт.ст., а терапию β -АБ – пациенты с документированной ишемической болезнью сердца (ИБС), пароксизмальными или перманентными гемодинамически значимыми тахиаритмиями для контроля ЧСС (рисунок 3).

43% пациентов, преимущественно больные с синдромом Эйзенменгера, до обращения в ФЦСКЭ получали дезагрегантную терапию, которая назначалась с целью предотвращения тромбозов и тромбэмболических осложнений в связи с высоким уровнем гематокрита на фоне вторичного эритроцитоза. Однако вместе с риском тромбозов пациенты с синдромом Эйзенменгера имеют высокий риск кровотечений, обусловленный наличием аортолегочных коллатералей, тромбоцитопений и тромбоцитопатий, а также дефицита факторов свертывания крови. Поэтому терапию дезагрегантами больным с синдромом Эйзенменгера назначать не рекомендуют, а антикоагулянты рег ос целесообразно использовать только при наличии подтвержденных тромбозов или ФП [9]. Сохраняется неопределенность и в отношении положительного влияния антикоагулянтов рег ос на выживаемость больных с другими формами ЛАГ, учитывая отсутствие многоцентровых, рандомизированных, клинических исследований (РКИ). Из 7 наблюдательных клинических исследований, анализирующих влияние терапии варфарином на выживаемость больных ЛАГ, только в 5 подтверждена его эффективность [10]. Вместе с тем, формирование протромботических условий является важным патогенетическим механизмом развития ЛГ не только

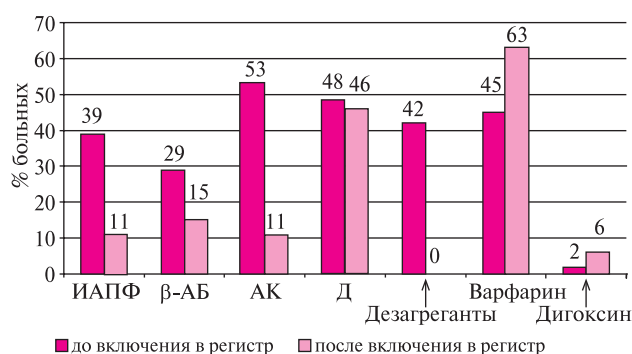


Рис. 3 Конвенционная терапия у больных ЛАГ по данным регистра.

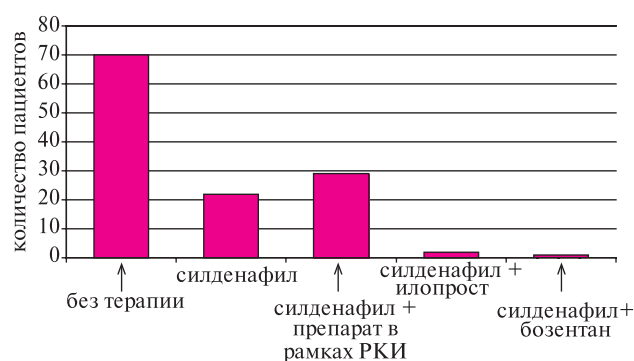


Рис. 4 Характер специфической терапии у пациентов с ЛАГ по данным регистра.

у больных ХТЭЛГ, но и у больных ИЛАГ, что требует назначения антикоагулянтной терапии.

Более высокие показатели годичной выживаемости пациентов с ИЛАГ в настоящем исследовании по сравнению с данными Французского регистра (85,7%), вероятно, связаны не столько с объемом и характером лекарственной терапии, сколько с возрастной характеристикой группы — 43 ± 14 лет vs 54 ± 18 лет, соответственно, более высокими исходными показателями Т6мх — 343 ± 92 м vs 306 ± 137 м как маркера прогноза и с ограниченным числом обследованных — 31 vs 354 [5]. В отличие от зарубежных исследований: 76,8% во Французском регистре, 75% в REVEAL, только 40,3% пациентов Центра получали ЛАГ-специфическую терапию, из них 64,5% пациентов с ИЛАГ ($\chi^2=17,5$, $p<0,01$) и только 21% с синдромом Эйзенменгера (таблица 1). Пациенты I ФК ЛАГ в соответствии с рекомендациями не нуждались в ЛАГ-специфической терапии. Пациенты II ФК получали ее в 32% ($n=12$) случаев, III ФК — 44,6% ($n=25$) и IV ФК — 58% ($n=14$) случаев. Большинство пациентов получали ее нерегулярно и нередко из экономических соображений в неоптимальных дозах. Выбор силденафила в качестве стартовой терапии также, прежде всего, связан с финансовыми возможностями пациента (рисунок 4). Несмотря на это, назначение ЛАГ-специфической терапии увеличивало время до наступления летального исхода — $774,1 \pm 567$ vs 516 ± 439 дней на фоне конвенционной терапии ($p<0,01$).

В многочисленных РКИ, в которых оценивается эффективность специфической терапии, наглядно показано улучшение прогноза больных ЛАГ: уменьшение числа госпитализаций в связи с ухудшением течения заболевания и увеличение выживаемости пациентов. В 2009г были опубликованы результаты мета-анализа 23 международных, клинических исследований по использованию ЛАГ-специфических препаратов [11]. Прежде всего, авторов интересовала выживаемость пациентов с ЛАГ при использовании специфической терапии,

частота госпитализаций вследствие ухудшения течения ЛАГ, а также данные внутрисердечной гемодинамики, изменение ФК ЛАГ и толерантность к ФН, оцененная с помощью Т6мх. Безусловно, мета-анализ имел свои ограничения в виде длительного периода между публикацией результатов первого и последнего клинических исследований (~ 18 лет), разной продолжительности исследований (от 8 до 36 нед.), отсутствия рандомизации в некоторых исследованиях, деления пациентов на подгруппы с разнообразным лечением, гетерогенности проведенных исследований. Но, несмотря на все ограничения мета-анализа, получены убедительные доказательства преимущества ЛАГ-специфической терапии перед конвенционной. Выявлено, что смертность в группе, получавшей активное лечение, составляла 1,54%, тогда как в группе плацебо — 3,8%, т.е. совокупный относительный риск смерти у больных ЛАГ снижался на 43% при использовании специфической терапии (RR 0,57; 95% CI 0,35, 0,92; $p=0,02$). Интересен тот факт, что достоверных различий между основными классами специфических препаратов в отношении выживаемости пациентов с ЛАГ получено не было. В соответствии с данными мета-анализа пациентов, получавших ЛАГ-специфическую терапию, госпитализировали реже на 61% — 3,2% vs 8,03% пациентов без ЛАГ-терапии. На фоне специфической терапии отмечалось увеличение дистанции прохождения в Т6мх в среднем на 35,6 м (10,8%, 95% CI 27,13, 44,08; $p<0,01$) с вариабельностью в различных исследованиях от 108 до 210 м; уменьшались проявления хронической СН как минимум на один ФК (RR 2,35; 95% CI 1,59, 3,48; $p<0,01$); снижались среднее давление в правом предсердии на 1,84 мм рт.ст. (95% CI -1,89, -1,80, $p<0,01$); СДЛА на 2,86 мм рт.ст. (95% CI -2,93, -2,77; $p<0,01$); ЛСС на 4,09 ед. Вуд (95% CI -4,18, -3,99; $p<0,001$) и увеличивался СИ на 0,18 л/мин/м² (95% CI 0,17, 0,19; $p<0,01$).

Учитывая преимущества целевой терапии ЛАГ, в последние годы практикуется раннее назначение специфических препаратов, что подтверждено

результатами клинического исследования EARLY (Early glycoprotein IIb/IIIa inhibition in non-ST-segment elevation) на примере пациентов со II ФК [12]. Такой алгоритм лечения позволяет предупредить прогрессирование заболевания. Наряду с этим, в 2005г были сформулированы принципы назначения комбинированной терапии ЛАГ, руководствуясь необходимостью достижения «целевых» уровней Тбмх, пикового потребления кислорода при кардиопульмональном тестировании и систолического АД при ФН [13]. Этот принцип эскалационной терапии, успешно апробированный на пациентах с системной АГ и левожелудочковой СН, позволил с помощью назначения комбинации препаратов, влияющих на различные пути патогенеза ЛАГ: простаглицлиновый, эндотелиновый и продукцию NO, повысить эффективность терапии, а также предупредить ухудшение течения ЛАГ и развитие неблагоприятного исхода [14].

Однако объем и характер ЛАГ-специфической терапии в РФ в настоящее время зависят не от диагноза или степени тяжести клинических проявлений

заболевания, а от финансовых возможностей пациента. Это связано с тем, что система государственного бюджетного финансирования ЛАГ-специфической терапии находится на стадии становления. Не стоит забывать о том, что большинство специфических препаратов не зарегистрированы к применению у пациентов с синдромом Эйзенменгера и ХТЭЛГ. Не менее важной составляющей эффективного лечения больных ЛАГ является ранняя диагностика заболевания, возможность мониторингирования состояния пациента на фоне медикаментозной терапии, а также своевременное направление пациента на трансплантацию легких и ее доступность, что возможно только в крупных специализированных центрах, имеющих современное диагностическое оборудование и опыт ведения больных ЛАГ. Поэтому создание экспертных центров является чрезвычайно важной задачей, которая позволит решить проблему помощи больным ЛГ, оценить реальную потребность в специфической терапии и планировать расходы на ее приобретение.

Литература

1. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Heart J 2009; 30(20): 2493-537.
2. Tuder RM, Abman SH, Braun T, et al. Development and Pathology of Pulmonary Hypertension. JACC 2009; 54 (1): S3-9.
3. Barst RJ, Gibbs JSR, Ghofrani HA, et al. Updated Evidence-Based Treatment Algorithm in Pulmonary Arterial Hypertension. JACC 2009; 54(1): S78-84.
4. 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(2): 164-72.
5. Humbert M, Sitbon O, Ya ci A, et al. Survival in Patients With Idiopathic, Familial, and Anorexigen-Associated Pulmonary Arterial Hypertension in the Modern Management Era. Eur Respir J 2010; 36(3): 549-55.
6. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Ann Intern Med 1991; 115(5): 343-9.
7. Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJV, et al. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 2007; 30(1): 1390-5.
8. Sitbon O, Humbert M, Ja s X, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. Circulation 2005; 111(23): 3105-11.
9. Galie N, Manes A, Palazzini M, et al. Management of Pulmonary Arterial Hypertension associated with Congenital Systemic to Pulmonary Shunts and Eisenmenger Syndrome. Drugs 2008; 68 (8): 1049-66.
10. Johnson SR, Mehta S, Granton JT. Anticoagulation in pulmonary arterial hypertension: a qualitative systematic review. Eur Respir J 2006; 28(5): 999-1004.
11. Galie N, Manes A, Negro L, et al. A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension. Eur Heart J 2009; 30 (4): 394-403.
12. Galie N, Rubin L, Hoeper M, et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomized controlled trial. Lancet 2008; 371(9630): 2093-100.
13. Hoeper MM, Markevych I, Spiekerkoetter E, et al. Goal-oriented treatment and combination therapy for pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 2005; 26(5): 858-63.
14. Sitbon O, Galie N. Treat-to-target strategies in pulmonary arterial hypertension: the importance of using multiple goals. Eur Respir Rev 2010; 19(118): 272-8.