

Թոքային հիպերտենզիայի ախտորոշման և բուժման կլինիկական ուղեցույց

Ամփոփում

Նպատակ

Ուղեցույցը տրամադրում է թոքային հիպերտենզիայի վերաբերյալ արդի միջազգային գիտաբժշկական տեղեկատվության վրա հիմնված բուժական և կազմակերպչական գործառույթների համալիր: Փաստաթղթի նպատակն է բարելավել թոքային հիպերտենզիայով պացիենտների վաղ ախտորոշման և բուժման արդյունքները:

Մեթոդաբանություն

Սույն Ուղեցույցը մշակվել է Հայաստանի սրտաբանների ընկերության աշխատանքային խմբի անդամների և ՀՀ ԱՆ գլխավոր սրտաբանին կից մասնագետների կողմից: Փաստաթղթի հիմքն են հանդիսացել Սրտաբանության եվրոպական ընկերության (European Society of Cardiology, ESC) կողմից 2015թ. մշակված «Թոքային հիպերտենզիայի ախտորոշման և բուժման ուղեցույց»-ը (2015 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension): Տեղեկատվության հավաքագրման մարտավարությունը ընդգրկել է բանալի բառերի օգնությամբ իրականացվող բազմաբնագավառ որոնում MEDLINE, PubMed, Cochrane library, National Guideline Clearinghouse և UpToDate շտեմարաններում: Որոնման ժամանակային շրջանակն է՝ 2005 – 2017թթ.: Փաստաթղթերի նկատմամբ կիրառվել են հետևյալ տեսակավորման ցուցանիշները՝ ուղեցույցերի ապացուցողական բնույթ (համակարգված ամփոփ տեսություն և ցանկացած խոհուրդի վերաբերյալ հստակ հղումների առկայություն), ազգային կամ համաշխարհային ամփոփումների կարգավիճակ, անգլերեն լեզու: Տեղեկատվության որակը գնահատելիս և ցուցումների ուժը որոշելիս հիմք է ընդունվել ESC-ի ապացույցների դասակարգումը: Տեղայնացման/ադապտացիայի աշխատանքները կատարվել են ADAPTE մեթոդաբանության հիման վրա: Պատասխանատու համակարգողը և աշխատանքային խմբի անդամները հայտարարագրել են իրենց շահերի բախման վերաբերյալ տեղեկատվությունը: Ուղեցույցի բոլոր դրույթները քննարկվել և հավանության են արժանացել Հայաստանի սրտաբանների միության կողմից (արձանագրությունը կցվում է): Ուղեցույցը նախատեսված է սրտաբանների համար: Փաստաթուղթը ենթակա է պարբերական թարմացումների և/կամ խմբագրման յուրաքանչյուր 5 տարին մեկ կամ ավելի հաճախ՝ կախված տվյալ ոլորտում նոր գիտագործնական տեղեկատվության ի հայտ գալուց:

Արդյունքներ

Հիմնվելով վերոնշյալ ապացուցողական մեթոդաբանության վրա Ուղեցույցում լուսաբանվել են թոքային հիպերտենզիայի սահմանումը, համաճարակաբանության, ռիսկի գործոնների, ախտորոշման,

կլինիկական պատկերի, մոնիտորինգի, բուժական միջամտությունների և ելքերի հիմնահարցերը:
Առաջարկվել են ներդրման տարբերակները և աուդիտի ցուցանիշները:

Հեղինակություններ

Միջազգային փորձագետների մեծաքանակ խումբ եկել է համաձայնության թոքային հիպերտենզիայի վարման բազմաթիվ կարևոր սկզբունքների վերաբերյալ:

Քանալի բառեր

Ապացուցողական բժշկություն, ուղեցույցներ, թոքային զարկերակային ճնշում, թոքային արյան շրջանառություն, թոքային անոթային դիմադրության նվազեցում

Պատասխանատու համակարգող

Հ.Գ. Հայրապետյան, բ.գ.դ., ՀՀ ԱՆ գլխավոր սրտաբան, ԵՊԲՀ շարունակական բժշկության կրթության ֆակուլտետի սրտաբանության ամբիոնի պրոֆեսոր, Էրեբունի բ/կ Սրտաբանական կենտրոնի ղեկավար :

Աշխատանքային խմբի անդամներ

- Ռ. Տ. Տեր-Մարգարյան, բժիշկ - սրտաբան
- Հ.Հ. Պետրոսյան, Էրեբունի բ/կ Անհետաձգելի սրտաբանության բաժանմունքի բժիշկ – սրտաբան

Շահերի բախման հայտարարագիր և ֆինանսավորման աղբյուրներ

Սույն փաստաթղթի մշակման աշխատանքները ֆինանսավորվել են ՀՀ ԱՆ կողմից: Ֆինանսավորող կառույցը չի ունեցել և ոչ մի ազդեցություն սույն ուղեցույցի մշակման որևէ փուլի վրա:

Շնորհակալական խոսք

Պատասխանատու համակարգողը իր երախտագիտությունն է հայտնում աշխատանքային խմբի բոլոր անդամներին, ինչպես նաև սույն ուղեցույցի մշակման

աշխատանքներին իրենց աջակցությունը, խորհրդատվությունը և մասնագիտական գիտելիքները տրամադրած գործընկերներին :

Ուղեցույցը չի կարող փոխարինել բժշկի որոշումներ ընդունելու հմտություններին անհատ պացիենտի վարման դեպքում և տվյալ կլինիկական իրավիճակի պայմաններում: Խորհուրդների մեծամասնությունը կիրառելի է ինչպես նեղ մասնագիտացում ունեցող բժշկական կենտրոնների այնպես էլ այլ բժշկական կենտրոնների համար :

Բովանդակություն

Ամփոփում

Հապավումներ

1. Նախաբան

2. Ներածություն

3. Սահմանումներ և դասակարգումներ

4. Թոքային հիպերտենզիայի համաճարակաբանությունը և գենետիկան

5. Թոքային հիպերտենզիայի ախտորոշումը

6. Թոքային զարկերակային հիպերտենզիա (խումբ 1)

7. Թոքային հիպերտենզիայի (զարկերակային) սպեցիֆիկ ենթաբաժիններ/subsets

8. Ձախ խոռոչների պացիենտության հետ կապված թոքային հիպերտենզիա (խումբ 2)

9. Թոքերի հիվանդություններով և/կամ հիպոքսիայով պայմանավորված թոքային հիպերտենզիա (խումբ 3)

10. Քրոնիկական թրոմբոէմբոլիկ թոքային հիպերտենզիա (խումբ 4)

11. Անորոշ և/կամ բազմագործոնային մեխանիզմներով թոքային հիպերտենզիա (խումբ 5)

12. Թոքային հիպերտենզիայի մասնագիտացված ուղեգրման կենտրոնի սահմանումը

13. Ուղեցույցներից «անելու» և «չանելու» հաղորդագրություններ

14. Ներդրման հնարավորություններ և աուդիտի ցուցանիշներ

15. Գրականության ցանկ

Հավելված 1.Սրտաբանության եվրոպական ընկերության ապացույցների որակի դասակարգում

Հապավումներ

ԱԼԱՏ/ALAT- ալանին ամինոտրանսֆերազա

ԱՍԱՏ/ASAT – ասպարտատ ամինոտրանսֆերազա

APAH – ասոցացված թոքային զարկերակային հիպերտենզիա?

BAS – բալոնային նախասրտային սեպտոստոմիա

BMPR2 – ոսկրերի մորֆոգենետիկ սպիտակուցային ընկալիչ 2

BNP/ՈՒՆՊ – Ուղեղային նատրիուրետիկ պեպտիդ

BPA – Թոքային բալոնային անգիոպլաստիկա

BREATHE – Էնդոթելինի անտագոնիստներով բուժման Բոսենտանի ռանդոմիզացված հետազոտություն (Bosentan Randomised trial of Endothelin Antagonist THERapy)

CAV1 – կավեոլին-1

CCB/ԿԱՊ – կալցիումական անցուղիների պաշարիչներ

cGMP – ցիկլիկ գուանոզինի մոնոֆոսֆատ

CHD/ՍԲՀ – սրտի բնածին հիվանդություն

CI/ՍԻ – սրտային ինդեքս

CMR – սրտի մագնիսա-ռեզոնանսային հետազոտություն

CO – սրտային արտամղում

COPD/ԹՔՕՀ – թոքերի քրոնիկական օբստրուկտիվ հիվանդություն

Cpc-PH/Հպկ-ԹՀ – համակցված պոստ-կապիլյար և պրե-կապիլյար թոքային հիպերտենզիա

CPET – սիրտ-թոքային ֆիզիկական բեռնվածությամբ թեստավորում

CPEE – համակցված թոքերի ֆիբրոզ և էմֆիզեմա

CT/ՀՇ – համակարգչային շերտագրություն

CTD/ՇՀՀ – շարակցական հյուսվածքի հիվանդություն

CTPA – համակարգչային շերտագրությամբ թոքային անոթագիր

CTEPH/ՔԹԷԹՀ – քրոնիկական թրոմբոէմբոլիկ թոքային հիպերտենզիա

DLCO – թոքերի կողմից ածխածնի մոնօքսիդի դիֆուզիայի ունակություն

DPAH – դեղորայքով հարուցված թոքային զարկերակային հիպերտենզիա

DPG/ԴՃԳ – դիաստոլիկ ճնշման գրադիենտ (դիաստոլիկ ԹՁՃ – միջին ԹՁՍՃ)

EACVI – Սիրտ-անոթային պատկերման Եվրոպական ասոցիացիա/European association of cardiovascular imaging

ECG/ԷՍԳ – էլեկտրոսրտագիր

ECMO – արտամարմնային/էքստրակորպորալ թաղանթային օքսիգենացիա

EIF2AK4 – էուկարիոտների տրանսլյացիայի ինիցիացիայի 2 գործոնի ալֆա կինազա 4

EMA – European Medicines Agency

ERA/ԷԸԱ – էնդոթելինային ընկալիչների անտագոնիստներ

FC/ՖԴ – ֆունկցիոնալ դաս

FDA – ԱՄՆ սննդի և դեղորայքի նշանակում

HAART – բարձր ակտիվությամբ հակառետրովիրուսային բուժում

HIV/ՄԻՎ – մարդու իմունոդեֆիցիտի վիրուս

HF-բԷԲ – ձախ փորոքի պահպանված արտամղման ֆրակցիայով սրտային անբավարարություն

HPAH/ԺԹՁՀ – ժառանգական թոքային զարկերակային հիպերտենզիա

HRCT – բարձր resolution համակարգչային շերտագրություն

ICU – ինտենսիվ թերապիայի բաժանմունք

INR/ՄՆՀ – միջազգային նորմալացված հարաբերություն

IPAH/ԻԹՁՀ – իդիոպաթիկ թոքային զարկերակային հիպերտենզիա

Ipc-PH/Իակ-ԹՀ – մեկուսացված պոստ-կապիլյար զարկերակային հիպերտենզիա

IPF/ԻԹՖ – իդիոպաթիկ թոքերի ֆիբրոզ

i.v./ն/ե – ներերակային

IVC/ՍՍ – ստորին սիներակ

LA/ՁՆ – ձախ նապաստիրտ/սրտային

LHD – ձախ խոռոչների հիվանդություն

LV/ՁՓ – ձախ փորոք/փորոքային

MR/ՄՌ- մագնիսային ռեզոնանս

NYHA – Նյու Յորքյան սրտաբանական ասոցիացիա

NO – ածխածնի օքսիդ

NT-proBNP – N-ծայրային նախա-ուղեղային նատրիուրետիկ պեպտիդ

PA/ԹՁ – թոքային զարկերակ

PaCO₂ – ածխածնի երկօքսիդի պարզիալ ճնշումը զարկերակներում

PaO₂ – թթվածնի պարզիալ ճնշումը զարկերակներում

PAH/ԹՁՀ – թոքային զարկերակային հիպերտենզիա

PAP/ԹՁՃ – թոքային զարկերակային ճնշում

PAPm/մԹՁՃ - միջին թոքային զարկերակային ճնշում

PAPs/սԹՁՃ – սիստոլիկ թոքային զարկերակային ճնշում

PAWP/ԹՁՍՃ – թոքային զարկերակների սեպման ճնշում

PASP/ԹՁՍՃ – թոքային զարկերակի սիստոլիկ ճնշում

PCH-թոքային մազանոթների հեմանդիոմատոզ

PDE-5i – ֆոսֆոդիէսթերազա տիպ 5 ինհիբիտոր

PE/ԹԷ - թոքային էմբոլիա

PEA – թոքային էնդարտերէկտոմիա

PFTs – թոքային ֆունկցիոնալ թեստեր

PH/ԹՀ – թոքային հիպերտենզիա

PoPH – պորտո-թոքային հիպերտենզիա

PPHN – նորածինների պերսիստենտ թոքային հիպերտենզիա

PVOD – թոքերի վենո-օկլյուզիվ հիվանդություն

PAR/ԹԱԴ – թոքային անոթային դիմադրություն

RA/ԱՆ – աջ նախասիրտ

RAP/ԱՆՃ – աջ նախասրտի ճնշում

RCT – ռանդոմիզացված վերահսկվող հետազոտություն

RHC/ԱԽԿ – աջ խոռոչների կաթետերիզացիա

RV/ԱՓ – աջ փորոք

6MWD/6MWT – 6-րոպե քայլքի հեռավորություն/6-րոպե քայլքի թեստ

SCD – մանգաղաձև բջջային անեմիա

sGC – լուծելի գուանիլատ ցիկլազա

SSc – համակարգային սկլերոզ

SvO₂ - խառը երակային թթվածնի սատուրացիա

SVR/ՀԱԴ – համակարգային անոթային դիմադրություն

TAPSE – եռփեղկ փականի օղի հարթության սիստոլիկ էքսկուրսիա

t.i.d. – օրեկան երեք անգամ

TGF- β – փոխակերպող աճի գործոն β

TPG – տրանսպոլմոնար ճնշման գրադիենտ (միջին ԹՁՃ – միջին ԹՁՍՃ)

TRV – եռփեղկ փականի ռեգուրգիտացիայի արագություն

VE/VCO₂ – թուփում վենտիլյացիայի և ածխածնի երկօքսիդի արտադրության փոխհարաբերությունը

V/Q – վենտիլյացիա/պերֆուզիա

WHO-FD/ԱՀԿ-ՖԴ – Առողջապահության համաշխարհային կազմակերպության ՖԴ

WU – Wood-ի միավոր

2. Ներածություն

Թոքային հիպերտենզիան (ԹՀ) պաթոֆիզիոլոգիական խանգարում է, որը կարող է ներառել բազմակի կլինիկական վիճակներ և կարող է հանդիսանալ սիրտ-անոթային և շնչառական հիվանդությունների մեծամասնության բարդություն: Ուղեցույցների աշխատանքային խմբի կազմությունն արտացոլում է ԹՀ մոլտիդիսցիալինար բնույթը՝ տարբեր բժշկական կազմակերպությունների, ասոցիացիաների և աշխատանքային

խմբերի ընդգրկմամբ: Ներկա փաստաթուղթը հաջորդում է ԹՀ վարմանը կենտրոնացած նախորդ երկու ESC և ERS ուղեցույցներին, որոնք հրատարակվել են 2004 և 2009: MEDLINE կողմից իրականացվել է գրականության պարբերական վերանայում՝ հայտնաբերելու համար 2009թ. ի վեր ԹՀ վերաբերյալ հրատարակված նոր հետազոտությունները: Աշխատանքային խմբի անդամներն ընտրել են հարմարության և նպատակահարմարության վրա հիմնված հետազոտությունները:

2.1. Տեղեկատվության որոնման և գնահատման մեթոդաբանություն

Սույն Ուղեցույցը մշակվել է Հայաստանի սրտաբանների ընկերության աշխատանքային խմբի և ՀՀ ԱՆ գլխավոր սրտաբանին կից մասնագետների կողմից անդամների կողմից: Փաստաթղթի հիմքն են հանդիսացել Սրտաբանների եվրոպական ընկերության (European Society of Cardiology, ESC) կողմից 2014թ. մշակված «Թոքային զարկերակի սուր էմբոլիայի ախտորոշման և վարման ուղեցույց»-ը (2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism): Տեղեկատվության հավաքագրման մարտավարությունը ընդգրկել է բանալի բառերի օգնությամբ իրականացվող բազմաբնագավառ որոնում MEDLINE, PubMed, Cochrane library, National Guideline Clearinghouse և UpToDate շտեմարաններում: Որոնման ժամանակային շրջանակն է՝ 2005 – 2017թթ.: Փաստաթղթերի նկատմամբ կիրառվել են հետևյալ տեսակավորման ցուցանիշները՝ ուղեցույցների ապացուցողական բնույթ (համակարգված ամփոփ տեսություն և ցանկացած խոհուրդի վերաբերյալ հստակ հղումների առկայություն), ազգային կամ համաշխարհային ամփոփումների կարգավիճակ, անգլերեն լեզու: Տեղեկատվության որակը գնահատելիս և ցուցումների ուժը որոշելիս հիմք է ընդունվել ESC-ի ապացույցների դասակարգումը (մանրամասները տես՝ Հավելված 1-ում): Տեղայնացման/ադապտացիայի աշխատանքները կատարվել են ADAPTE մեթոդաբանության հիման վրա: Պատասխանատու համակարգողը և աշխատանքային խմբի անդամները հայտարարագրել են իրենց շահերի բախման

վերաբերյալ տեղեկատվությունը: Ուղեցույցի բոլոր դրույթները քննարկվել և հավանության են արժանացել Հայաստանի սրտաբանների միության կողմից (առձանագրությունը կցվում է):

3. Բնորոշումներ և դասակարգումներ

3.1

Բնորոշումներ

ԹՀ բնորոշվում է, որպես աջ խոռոչների կաթետերիզացիայով (ԱԽԿ) գնահատված միջին թոքային զարկերակային ճնշման բարձրացում (մԹՀՃ) ≥ 25 մմ ս.ս. հանգստի պայմաններում:[1] Հասանելի տվյալները ցույց են տալիս, որ հանգստի պայմաններում նորմալ մԹՀՃ կազմում է 14 ± 3 մմ ս.ս.՝ 20 մմ ս.ս նորմայի վերին սահմանով:[1,2] 21 և 24 մմ ս.ս. միջակայքում մԹՀՃ կլինիկական նշանակությունն անհայտ է: Այս սահմաններում թոքային զարկերակային ճնշմամբ (ԹՀՃ) դիմող պացիենտները պետք է ուշադիր հսկողության տակ գտնվեն, եթե ունեն ԹՀՀ զարգացման ռիսկ [օր. շարակցական հյուսվածքի հիվանդությամբ (ՇՀՀ) պացիենտներ կամ ժառանգական ԹՀՀ (ԺԹՀՀ) ընտանիքի անդամներ]:[1]

Քանի որ չկան վստահելի տվյալներ այն մասին, թե մԹՀՃ կամ ԹԱԴ ֆիզիկական լարվածությամբ հրահրված փոփոխությունների որ մակարդակն ունի կանխորոշիչ նշանակություն, «ֆիզիկական լարվածության ԹՀ» հասկացությունը չի կարող բնորոշվել և չպետք է կիրառվի:[1] Վերջին ռետրոսպեկտիվ հետազոտությունն առաջարկել է ֆիզիկական լարվածության ԹՀ հԹՀՃ և ընդհանուր ԹԱԴ տվյալների համակցությամբ, սակայն չի ստացվել ելքի ոչ մի պրոսպեկտիվ վավերականացում:[3] ԹՀՀ տերմինը նկարագրում է ԹՀ պացիենտների խումբ, որոնք հեմոդինամիկորեն բնութագրվում են պրեկապիլյար ԹՀ առկայությամբ, որը բնորոշվում է ≤ 15 մմ ս.ս. թոքային զարկերակների սեպման ճնշմամբ (ԹՀՍՃ) և ԹԱԴ >3 Wood units (WU)՝ պերկապիլյար ԹՀ այլ պատճառների բացակայության պայմաններում, ինչպիսիք են թոքերի հիվանդություններով, ՔԹԷԹՀ կամ այլ հազվադեպ հիվանդություններով պայմանավորված

ԹՀ:[1]

Կայուն կլինիկական վիճակներում գնահատված ԹԱԴ, ԹԶՍՃ, սրտային արտամղման (ՍԱ), դիաստոլիկ ճնշման գրադիենտի (ԴՃԳ) տարբեր համակցությունների համաձայն ԹՀ տարբեր հեմոդինամիկ բնորոշումները ցույց են տրված Աղյուսակ 3-ում համապատասխան կլինիկական դասակարգման հետ մեկտեղ (Աղյուսակ 4):[1,4] Պոստկապիլյար ԹՀ թարմացված բնորոշումների պատճառները նշված են հատուկ բաժնում (8.0):

3.2

Դասակարգումներ

ԹՀ կլինիկական դասակարգումը նախատեսված է բազմակի կլինիկական վիճակների դասակարգման համար հինգ խմբերի՝ համապատասխան համանման կլինիկական արտահայտությանը, պաթոլոգիական հայտնագործություններին, հեմոդինամիկ բնութագիրների և բուժման մարտավարությանը:[5] Կլինիկական դասակարգումը կարող է թարմացվել, երբ հասանելի կլինեն վերոնշյալ առանձնահատկությունների վերաբերյալ նոր տվյալներ կամ լրացուցիչ կլինիկական իրավիճակների դիտարկման դեպքում: Կլինիկական դասակարգման լիարժեք տարբերակը ներկայացված է Աղյուսակ 4-ում:[6]

Նոր հայտնագործությունները հետևյալն են՝

- Երեխաների մոտ հաճախ հայտնաբերվող նոր կլինիկական վիճակներն ընդգրկվել են տարբեր կլինիկական խմբերում՝ մեծահասակ և մանկաբուժական պացիենտների համար ճշգրիտ լիարժեք դասակարգման ապահովման համար:
- Վերջերս հայտնաբերված գենային մուտացիաներն ընդգրկվել են կլինիկական 1 խմբի (ԹԶՀ) ԺԹԶՀ ենթախմբի մեջ: Նոր մուտացիաներն ավելի հազվադեպ են ավանդական ոսկրային մորֆոգենիկ սպիտակուցի ռեցեսսոր 2 (BMPP2) մուտացիաների համեմատությամբ (Աղյուսակ 4):
- Քրոնիկական հեմոլիտիկ անեմիայի հետ կապված պրեկապիլյար ԹՀ պաթոլոգիական հայտնագործությունների (պլեքսիֆորմ նեղացումների

բացակայություն), հեմոդինամիկ բնութագիրների (ցածր ԹԱԴ և բարձր ՍԱ) և ԹԶՀ-յուրահատուկ բուժման արդյունքի (արդյունավետ չեն) տեսանկյունից նշանակալիորեն տարբերվում է ԹԶՀ այլ ձևերից: Այնուամենայնիվ այս կլինիկական վիճակները տեղափոխվել են խումբ 1-ից (ԹԶՀ) խումբ 5 (անհայտ և/կամ բազմագործոնային մեխանիզմներ):

Աղյուսակ 3.

Թոքային հիպերտենզիայի հեմոդինամիկ բնութագիրները

Բնորոշում	Բնութագրիչներ	Կլինիկական խումբ(եր)
ԹՀ	մԹԶԾ $\geq$ 25մմ ս.ս.	Բոլորը
Պրեկապիլյար ԹՀ	մԹԶԾ $\geq$ 25մմ ս.ս. ԹԶՍԾ $\leq$ 15մմ ս.ս.	1.Թոքային զարկերակային հիպերտենզիա 3.Թոքերի հիվանդությամբ պայմանավորված ԹՀ 4.Քրոնիկ թրոմբոէմբոլիկ ԹՀ 5.Անհայտ և/կամ բազմագործոնային մեխանիզմներով ԹՀ
Պոստկապիլյար ԹՀ	մԹԶԾ $\geq$ 25մմ ս.ս. ԹԶՍԾ $>$ 15մմ ս.ս.	2. Ձախ խոռոչների/սրտի հիվանդությամբ պայմանավորված ԹՀ
Մեկուսացված պոստկապիլյար ԹՀ (Մակ-ԹՀ)	ԴՃԳ $<$ 7մմ ս.ս. և/կամ ԹԱԴ $\leq$ 3 WU	5. Անհայտ և/կամ բազմագործոնային մեխանիզմներով ԹՀ
Համակցված պոստկապիլյար և պրեկապիլյար ԹՀ (Հակ-ԹՀ)	ԴՃԳ $\geq$ 7մմ ս.ս. և/կամ ԹԱԴ $>$ 3 WU	

**Թոքային հիպերտենզիայի լիարժեք կլինիկական դասակարգում (թարմացված
Simonneau et al.-ից[5])**

1. Թոքային զարկերակային հիպերտենզիա				
1.1 Իդիոպաթիկ				
1.2 Ժառանգական				
1.2.1		BMPR2		մուտացիա
1.2.2		Այլ		մուտացիաներ
1.3	Դեղորայքով	և	տոքսիններով	հրահրված
1.4	Կապված/ասոցացված՝			
1.4.1	Շարակցական	հյուսվածքի		պացիենտության
1.4.2	Մարդու իմունոդեֆիցիտի	վիրուսով (ՄԻՎ)		վարակվածության
1.4.3		Պորտալ		հիպերտենզիայի
1.4.4. Սրտի բնածին պացիենտության (Աղյուսակ 6)				
1.4.5 Շիստոսոմոզի հետ				
1'. Թոքային երակների օկլյուզիվ հիվանդություն և/կամ թոքային մազանոթների հեմանգիոմատոզ				
1'.1				
1'.2				
1'.2.1		EIF2AK4		մուտացիա
1'.2.2	Այլ մուտացիաներ			
1'.3	Դեղորայքով,	տոքսիններով	և	ճառագայթմամբ
1'.4	Կապված՝			
1'.4.1	Շարակցական	հյուսվածքի		պացիենտության
1'.4.2 ՄԻՎ ինֆեկցիայի հետ				
1''. Նորածինների պերսիստենտ թոքային հիպերտենզիա				
2. Ձախ խոռոչների հիվանդությամբ պայմանավորված թոքային հիպերտենզիա				
2.1	Ձախ	փորոքի	սիստոլիկ	դիսֆունկցիա
2.2	Ձախ	փորոքի	դիաստոլիկ	դիսֆունկցիա
2.3		Փականային		հիվանդություն

2.4	Բնածին/ ձեռք բերովի ձախ խոռոչների ներհոսքի/արտատար տրակտի օբստրուկցիա և բնածին	կարդիոմիոպաթիաներ
2.5	Բնածին/ ձեռք բերովի թոքային երակների ստենոզ	
3. Թոքերի հիվանդություններով և/կամ հիպօքսիայով պայմանավորված թոքային հիպերտենզիա		
3.1	Թոքերի քրոնիկ օբստրուկտիվ	հիվանդություն
3.2	Թոքերի ինտերստիցիալ	հիվանդություն
3.3	Թոքերի այլ հիվանդություններ խառը ռեստրիկտիվ և օբստրուկտիվ շաբլոնով	
3.4	Քնած ժամանակ շնչառության խանգարում	
3.5	Ալվեոլյար հիպովենտիլյացիոն խանգարումներ	
3.6	Բարձր լեռնային գոտիներում երկարատև կացություն	
3.7	Թոքերի զարգացման հիվանդություններ (Web Table III)	
4.Քրոնիկ թրոմբոէմբոլիկ թոքային հիպերտենզիա և թոքային զարկերակի այլ օբստրուկցիաներ		
4.1	Քրոնիկ թրոմբոէմբոլիկ թոքային	հիպերտենզիա
4.2	Թոքային զարկերակի այլ	խցանումներ
4.2.1		Անգիոսարկոմա
4.2.2	Այլ ներանոթային	ուռուցքներ
4.2.3		Արտերիիտ
4.2.4	Թոքային զարկերակների բնածին	ստենոզներ
4.2.5	Մակաբույծներ (հիդատիդոզ)	
5.Անհայտ և/կամ բազմագործոնային մեխանիզմներով թոքային հիպերտենզիա		
5.1	Հեմատոլոգիական խանգարումներ՝ քրոնիկ հեմոլիտիկ անեմիա, միելոպրոլիֆերատիվ խանգարումներ,	սպլենէկտոմիա
5.2	Համակարգային խանգարումներ՝ սարկոիդոզ, թոքերի հիստիոցիտոզ, լիմֆոգրանուլեմատոզ,	նեյրոֆիբրոմատոզ
5.3	Մետաբոլիկ խանգարումներ՝ գլիկոգենի կուտակային հիվանդություններ, Գոշեի հիվանդություն, վահանաձև գեղձի խանգարումներ	
5.4	Այլ՝ թոքերի ուռուցքային թրոմբոտիկ միկրոանգիոպաթիա, ֆիբրոզացնող մեդիաստինիտ, քրոնիկ երիկամային անբավարարություն (դիալիզով կամ առանց), սեզամենտալ թոքային	

- Խումբ 1՝ [Թոքային երակների օկլյուզիվ հիվանդություն (ԹԵՕՀ) և/կամ թոքային մազանոթների հեմանգիոմատոզ (ԹՄՀ)] ընդլայնվել է և ընդգրկում է իդիոպաթիկ, ժառանգական, դեղորայքով, տոքսիկներով և ռադիացիայով հրահրված և կապված ձևերը:

Աղյուսակ 5.

Կարևոր պաթոֆիզիոլոգիական և կլինիկական բնորոշումներ

1.Թոքային հիպերտենզիան (ԹՀ) հեմոդինամիկ և պաթոֆիզիոլոգիական վիճակ է, որը բնորոշվում է, որպես հանգիստ վիճակում աջ խոռոչների կաթետերիզացիայով գնահատված (Աղյուսակ 3) թոքային զարկերակային միջին ճնշման բարձրացում ≥ 25 մմ ս.ս.: ԹՀ կարող է հայտնաբերվել բազմաթիվ կլինիկական վիճակներում (Աղյուսակ 4):

2.Թոքային զարկերակային հիպերտենզիան (ԹԶՀ, խումբ 1) կլինիկական վիճակ է, որը բնորոշվում է պրեկապիլյար ԹՀ առկայությամբ (Աղյուսակ 3) և >3 Wood units թոքային անոթային դիմադրությամբ՝ պրեկապիլյար ԹՀ այլ պատճառների բացակայության պայմաններում, ինչպիսիք են թոքերի հիվանդությամբ պայմանավորված ԹՀ, քրոնիկ թրոմբոէմբոլիկ ԹՀ կամ այլ հազվադեպ հիվանդություններով պայմանավորված (Աղյուսակ 4): ԹԶՀ ընդգրկում է տարբեր ձևեր, որոնք ունեն համանման կլինիկական պատկեր և թոքերի միկրոշրջանառության վիրտուալ միևնույն պաթոլոգիական փոփոխություններ (Աղյուսակ 4):

3. Չկան բավարար տվյալներ «ֆիզիկական լարվածության ԹՀ» բնորոշման օգտին:

Աղյուսակ 6.

**Սրտի բնածին հիվանդության հետ կապված թոքային զարկերակային
հիպերտենզիայի կլինիկական դասակարգում (թարմացված Simonneau et al.-
ից[5])**

1.Էյզենմենգերի		համախտանիշ	
Ներառում է բոլոր խոշոր ներ- և արտասրտային դեֆեկտները, որոնք սկսվում են, որպես համակարգային-թոքային շունտեր և ժամանակի ընթացքում հարաճում են մինչև ԹԱԴ արտահայտված բարձրացում և հակադարձ (թոքային-համակարգային) կամ երկկողմանի շունտավորում; հաճախ առկա է ցիանոզ, երկրորդային էրիթրոցիտոզ և բազմակի օրգանների ներգրավում:			
2. Գերակշռող համակարգային-թոքային շունտերով պայմանավորված ԹԶՀ			
• Շտկվող² • Չշտկվող Ներառում է չափավորից խոշոր դեֆեկտներ; ԹԱԴ աննշանից չափավոր բարձրացած է, համակարգային-թոքային շունտավորումը դեռևս գերակշռող է, մինչդեռ հանգստի ցիանոզը բնորոշ չէ:			
3. Փոքր/պատահական դեֆեկտներով ԹԶՀ			
Սրտի փոքր դեֆեկտների (սովորաբար էխո գնահատված <1սմ էֆեկտիվ տրամագծով միջփորոքային միջնապատի դեֆեկտներ և <2սմ միջնախասրտային միջնապատի դեֆեկտներ), որոնք իրենցով չեն առաջացնում բարձր ԹԱԴ ձևավորում; կլինիկական պատկերը համանման է իդիոպաթիկ ԹԶՀ: Դեֆեկտների փակումը հակացուցված է:			
4.	Դեֆեկտի	շտկումից	հետո ԹԶՀ
Սրտի բնածին արատը շտկված է, սակայն ԹԶՀ կամ պահպանվում է անմիջապես շտկումից հետո կամ կրկնվում/ ձևավորվում է շտկումից հետո ամիսներ կամ տարիներ անց՝ նշանակալի հեմոդինամիկ հետվիրահատական նեղացումների բացակայության պայմաններում:			

- Նորածինների պերսիստենտ ԹՀ (ՆՊԹՀ) ներառում է վիճակների հետերոգեն խումբ, որը կարող է տարբերվել դասական ԹՀ-ից: Որպես հետևանք ՆՊԹՀ դասակարգվել է որպես ենթախումբ 1”:[7-9]
- Սրտի մանկաբուժական հիվանդությունները, ինչպիսիք են սրտի ներհոսքի/inflow կամ արտատար տրակտի բնածին կամ ձեռք բերովի օբստրուկցիայոն և բնածին կարդիոմիոպաթիաները ընդգրկվել են խումբ 2 (LHD պայմանավորված ԹՀ):
- Խումբ 3 համար փոփոխություններ չեն առաջարկվել (թոքերի հիվանդություններով և/կամ հիպօքսիայով պայմանավորված ԹՀ):
- Խումբ 4 վերանվանվել է «ՔԹԷԹՀ և թոքային զարկերակի (ԹՀ) այլ խցանումներ», որը ներառում է ՔԹԷԹՀ, թոքերի անգիոսարկոման, այլ ներանոթային ուռուցքները, արտերիիտը, թոքային զարկերակների բնածին ստենոզը և մակաբույծներին (Աղյուսակ 4):
- Սեզմենտալ ԹՀ դիտվում է սրտի բնածին արատների դեպքում, ինչպիսիք են թոքային զարկերակի կամ եռփեղկ փականի ատրեզիան, թոքերի աորտա-թոքային կոլատերալներով արյունամատակարարվող որոշակի տեղամասերում: Այս բավականաչափ հազվադեպ հանդիպող հեմոդինամիկ վիճակն ընդգրկվել է խումբ 5 (անհայտ և/կամ բազմագործոնային մեխանիզմներ):

Կարևոր պաթոֆիզիոլոգիական և կլինիկական բնորոշումները տրված են Աղյուսակ 5-ում: Սրտի բնածին հիվանդություններով (ՍԲՀ) պայմանավորված ԹՀ կլինիկական դասակարգումը տրված է Աղյուսակ 6-ում:

4. Թոքային հիպերտենզիայի համաճարակաբանությունը և գենետիկան

4.1 Համաճարակաբանությունը և ռիսկի գործոնները
Գլոբալ մակարդակով ԹՀ տարածվածության մասին գրականության տվյալները

սակավ են: ՄԹ-ում դա 97 դեպք է մեկ միլիոնի կտրվածքով կին-տղամարդ 1.8 հարաբերությամբ: Տարիք-ստանդարտացված մահացության թիվը ԱՄՆ-ում տատանվում է 100 000 պոպուլյացիային 4.5 և 12.3 միջև: ԹՀ տարբեր խմբերի տարածվածության համեմատական համաճարակաբանական տվյալները լայնորեն հասանելի չեն, սակայն պարզ է, որ LHD (խումբ 2) համարվում է ԹՀ ամենահաճախակի հանդիպող պատճառը, չնայած ծանր ԹՀ հարաբերականորեն հազվադեպ է այս դեպքում: Չնայած, որ 2 և 3 խմբերին պատկանող պացիենտները ներկայացնում են կլինիկական պրակտիկայի կարևոր մաս, կա անհամաչափ քիչ տեղեկություն ԹՀ պոպուլյացիայի այս սեգմենտի դեմոգրաֆիայի և կլինիկական ընթացքի մասին, որից հետևում է, որ այս խմբերի համար կարող է օգտակար լինել ռեգիստրների տվյալների բազայի մեթոդաբանությունը: Ընդհանուր առմամբ շիստոսոմոզ-կապված ԹՀ և ծովի մակարդակից բարձրության հետ կապված ԹՀ ներկայացնում են մարդկության համար կարևոր խնդիր:

- Խումբ 1 (ԹՀ)-ԹՀ համաճարակաբանությունը բացատրում են բազմաթիվ ռեգիստրներ:[10-12] ԹՀ և իդիոպաթիկ ԹՀ (ԻԹՀ) նվազագույն գնահատված տարածվածությունը կազմում է մեծահասակների պոպուլյացիայում համապատասխանաբար 15 և 5.9 դեպքեր միլիոնին: Մեծահասակների պոպուլյացիայում ԹՀ գնահատված ամենացածր պացիենտացությունը 2.4 դեպք է միլիոնին տարվա ընթացքում: Եվրոպայում ԹՀ տարածվածությունը և պացիենտացությունը տատանվում են պոպուլյացիայում համապատասխանաբար 15-60 մեկ միլիոնին և 5-10 դեպք մեկ միլիոնին տարվա ընթացքում:[11] Ռեգիստրներում ԹՀ պացիենտների մոտ կեսն ունի իդիոպաթիկ, ժառանգական կամ դեղորայքով հրահրված ԹՀ: ԹՀ կապված վիճակների ենթախմբում (APAH) առաջատար պատճառը ՇՀՀ-ն է, մասնավորապես՝ համակարգային սկլերոզը (SSc):[10] ԹՀ կարող է ի հայտ գալ տարբեր իրավիճակներում՝ կախված ասոցացված կլինիկական վիճակներից:[13] ԻԹՀ համապատասխանում է սպորադիկ

պացիենտությանը՝ առանց ԹԶՀ որևէ ընտանեկան անամենեզի կամ հայտնի տրիգեր/հրահրող գործոնի: Չնայած, որ 1981թ ստեղծված առաջին ՄՆ Ազգային Առողջապահության ինստիտուտների/US National Institutes of Health ռեգիստրում ԻԹԶՀ պացիենտների միջին տարիքը 36 տարեկան է եղել, ԶՀ այժմ առավել հաճախ ախտորոշվում է տարեց պացիենտների մոտ, արդյունքում ժամանակակից ռեգիստրներում պացիենտության ախտորոշման միջին տարիքը տատանվում է 50 և 65 տարեկանի միջև: Ավելին, կանանց գերակշռումը տատանվում է ռեգիստրներում և տարեցների շրջանում կարող է չդիտվել: Ժամանակի ընթացքում ապրելիությունը բարելավվել է:

Նշվել են ԹԶՀ զարգացման բազմաթիվ ռիսկի գործոններ, որոնք բնորոշվում են, որպես ցանկացած գործոն կամ վիճակ, որը ենթադրաբար պացիենտության զարգացման համար նախատրամադրող կամ հեշտացնող գործոն է հանդիսանում պացիենտության զարգացման համար: ԹՀ հետ կապված լինելու աստիճանի և հավանական պատճառային/casual դերի հիման վրա ռիսկի գործոնները դասակարգվել են որպես հստակ, հավանական կամ հնարավոր:[13] Կապը համարվում է *հստակ*, երբ առկա է համաճարակ, ինչպես օրինակ տեղի է ունեցել ախորժակն ընկճող դեղամիջոցների դեպքում կամ, եթե խոշոր բազմակենտրոն հետազոտությունները ցույց են տալիս կլինիկական վիճակի կամ դեղամիջոցի և ԹԶՀ միջև հստակ կապ: Կապը համարվում է *հավանական*, եթե միակենտրոն դեպք-վերահսկվող/single-centre case-control հետազոտությունը կամ բազմաթիվ դեպքերի շարքը ցույց են տալիս կապը կամ եթե կլինիկական և հեմոդինամիկ ապաքինումը տեղի է ունենում ներգործության դադարեցումից հետո, ինչպես օրինակ դասատինիբով հարուցված ԹԶՀ դեպքում: *Հնարավոր* կապ կարող է կասկածվել, օրինակ, այն դեղորայքի համար, որոնք ունեն հաստատված հստակ կամ հավանական կապով դեղորայքի հետ համանման ազդեցության մեխանիզմ, սակայն դեռևս չեն հետազոտվել, ինչպես օրինակ ուշադրության դեֆիցիտի համախտանիշի բուժման համար կիրառվող դեղորայքը: Հստակ կլինիկական կապերը

թվարկված են Աղյուսակ 4-ում APAH մեջ, տարբեր դեղորայքի և տոքսինների ռիսկի մակարդակը տրված է Աղյուսակ 7-ում[6,14-16]:

- Խումբ 2 (LHD պայմանավորված ԹՀ): Քրոնիկական սրտային անբավարարությամբ հիվանդների մոտ ԹՀ տարածվածությունը աճում է ֆունկցիոնալ դասի (ՖԴ) բարձրացման հետ զուգընթաց: Ձախ փորոքի ծանր սիստոլիկ դիսֆունկցիայով մինչև 60% պացիենտները և պահպանված արտամղման ֆրակցիայով սրտային անբավարարությամբ պացիենտների մինչև 70% կարող են դիմել ԹՀ-ով: Ձախակողմյա փականային հիվանդությունների դեպքում ԹՀ տարածվածությունն աճում է դեֆեկտի և ախտանիշների հարաճմանը զուգընթաց: ԹՀ կարելի է հայտնաբերել ծանր ախտանիշային միտրալ փականի հիվանդությամբ տեսականորեն բոլոր պացիենտների մոտ և ախտանիշային աորտալ ստենոզով պացիենտների մինչև 65% մոտ:[17-19]
- Խումբ 3 (թոքերի հիվանդություններով և/կամ հիպօքսեմիայով պայմանավորված ԹՀ). չափավոր ԹՀ սովորական է ինչպես տարածված ինտերստիցիալ թոքերի պացիենտության, այնպես էլ ծանր թոքերի քրոնիկ օբստրուկտիվ պացիենտության (Թ-ՔՕՀ)[20] ժամանակ, մինչդեռ

Աղյուսակ 7 Թոքային հիպերտենզիա հարուցող հայտնի դեղորայքի և տոքսինների թարմացված ռիսկի մակարդակ

Հստակ	Հավանական	Հնարավոր
• Ամինոռեքս • Ֆենֆլուրամին • Դեքսֆենֆլուրամին • Rapeseed յուղ • Բենֆլուռեքս • Սերոտոնինի հետզավթման	• Ամֆետամիններ • Դասատինիբ • L-տրիպտոֆան • Մետամֆետամիններ	• Կոկաին • Ֆենիլպրոպանոլամին • St John's Wort • Ամֆետամինանման դեղորայք • Ինտերֆերոն α և β • Քիմիոթերապևտիկ

սելեկտիվ պաշարիչներ ^a		որոշ միջոցներ, ինչպիսիք են ալկիլացնող միջացները (միտոմիցին C, ցիկլոֆոսֆամիդ) ^b
^a Նորածինների մոտ, որոնց մայրերը ստացել են երոտոնինի հետզավթման սելեկտիվ պաշարիչներ առկա է պերսիստենտ թոքային հիպերտենզիայի առաջացման բարձր ռիսկ ^b Ալկիլացնող միջոցները թոքերի վենո-օբստրուկտիվ պացիենտության հավանական պատճառ են		

ծանր ԹՀ հազվադեպ է:[21] Ծար ԹՀ կարող է դիտվել համակցված էմֆիզեմա/ֆիբրոզ համախտանիշի դեպքում, որի դեպքում ԹՀ տարածվածությունը մեծ է:[22]

- Խումբ 4 [ՔԹԷԹՀ և այլ ԹԶ օբստրուկցիաներ]. իսպանական ԹՀ ռեգիստրում ՔԹԷԹՀ տարածվածությունը և հանդիպման հաճախականությունը եղել է համապատասխանաբար 3.2 դեպք միլիոնին և 0.9 դեպք միլիոնին մեկ տարում:[23] Չնայած, որ սուր թոքային էմբոլիա (ԹԷ) տարած պացիենտների մոտ ՔԹԷԹՀ տարածվածությունը նշվել է 3.8%, սուր ԹԷ հետո ՔԹԷԹՀ իրական հանդիպման հաճախականությունն ավելի ցածր է՝ 0.5-2.% միջակայքում:[24] Սուր ԹԷ անամնեզ ունեցել է Միջազգային ՔԹԷԹՀ ռեգիստրի պացիենտների շրջանում եղել է 74.8%:[25] Ասոցացված վիճակները ներառել են թրոմբոֆիլիկ խանգարումները (գայլախտային հակակոագուլյանտ/հակաֆոսֆոլիպիդային հակամարմիններ, պրոտեին S և C անբավարարություն, ակտիվացված պրոտեին C ռեգիստենտություն՝ ներառյալ գործոն V Լեյդենի մուտացիան, պրոթրոմբինի գենի մուտացիան, հակաթրոմբին III անբավարարությունը և բարձր VIII գործոնը) 31.9% պացիենտների մոտ և սպլենեկտոմիան 3.4% մոտ:

Հայաստանի Հանրապետությունում չկա թոքային հիպերտենզիայով պացիենտների ռեգիստր, ուստի օբեկտիվ գնահատական տալ Հայաստանում թոքային հիպերտենզիայի տարածվածության մասին՝ դժվար է :

4.2 Ժառանգականություն

- Խումբ 1 (ԹՁՀ). Հետերոզիգոտ *BMPR2* մուտացիաները բացատրում են մոտ 75% ընտանեկան ԹՁՀ և մինչև 25% հավանական սպորադիկ ԹՁՀ դեպքերը:[26] *BMPR2* կոդավորում է անոթների բջիջների պրոլիֆերացիայի վերահսկման մեջ ներգրավված ոսկրի մորֆոգեն սպիտակուցների տիպ 2 ընկալիչները: Ժառանգական հեմոռագիկ տելեանգիէկտազիայի անհատական կամ ընտանեկան անամնեզով ԹՁՀ պացիենտների մոտ հայտնաբերվել են ակտիվինի ընկալիչին նման/receptor like կինազա 1 և էնդոգլինը կոդավորող գենների մուտացիաներ, ինչպես նաև *BMPR1B* և *SMAD9*, աջակցող/supporting ընտանիքի անդամների մեծ դերը տրանսֆորմացնող աճի գործոն β ($SU9-\beta$) ԹՁՀ դեպքում:[26] Ամբողջական էկզոնների սեկվեստավորումը ցույց է տվել հազվադեպ հետերոզիգոտ մուտացիաներ գեններում, որոնք կոդավորում են այնպիսի սպիտակուցների, ինչպիսիք են կավեոլին 1 (*CAV1*) և կալիումական անցուղիների K ենթաընտանիքի անդամ 3 (*KCNK3*):[26,27]
- Խումբ 1. Ժառանգական ԹՎՕՀ/ԹՁՀ ճանաչվել է ազգակից ընտանիքներում՝ առաջարկելով ռեցեսիվ փոխանցումը: Ամբողջական գենոմների սեկվեստավորումը ցույց է տվել, որ էուկարիոտ տրանսլյացիայի ինիցիացիայի գործոն 2 ալֆա կինազա 4 (*EIF2K4*) երկալելային մուտացիաներ առկա են եղել ԹՎՕՀ/ԹՁՀ բոլոր ընտանիքներում և 25% հյուսվածքաբանորեն հաստատված սպորադիկ ԹՎՕՀ/ԹՁՀ դեպքերում:[28] *EIF2K4* կոդավորում է բոլոր էուկարիոտների մոտ առկա սերին-տրեոնինային կինազան, որը կարող է

ամինաթթվի կորստին ի պատասխան գենի էքսպրեսիայի փոփոխություններ հարուցել:

- Խումբ 2 (LHD պայմանավորված ԹՀ). ոչ մի սպեցիֆիկ ժառանգական կապ չի մատնանշվել:[18]
- Խումբ 3 (թոքերի հիվանդություններով և/կամ հիպօքսեմիայով պայմանավորված ԹՀ).գենային պոլիմորֆիզմը կարող է նպաստել Թ-ԲՕՀ հիպօքսեմիկ պացիենտների մոտ ԹՀ ծանրության աստիճանի որոշմանը:[29]
- Խումբ 4 (ԲԹԷԹՀ և այլ ԹԶ օբստրուկցիաներ).ԲԹԷԹՀ զարգացման հետ ոչ մի գենետիկ մուտացիաների կապ չի հայտնաբերվել:
- Խումբ 5 (Անհայտ և/կամ բազմագործոնային մեխանիզմներով ԹՀ). այս խմբի հետերոգենությունը խոչընդոտում է այս ուղեցույցներում գենետիկայի, համաճարակաբանության և ռիսկի գործոնների ճշգրիտ նկարագրությունը:

5. Թոքային հիպերտենզիայի ախտորոշումը

5.1

Ախտորոշում

ԹՀ ախտորոշման համար անհրաժեշտ է ախտանիշների և ֆիզիկալ քննության վրա հիմնված կլինիկական կասկած և համակողմանի հետազոտությունների շարքի ամփոփում/review՝ հեմոդինամիկ չափանիշներին համապատասխանությունը հաստատելու, վիճակի հեմոդինամիկ և ֆունկցիոնալ ծանրության աստիճանը և էթիոլոգիան նկարագրելու համար: Այս հետազոտությունների մեկնաբանումը պահանջում է առնվազն սրտաբանության, պատկերման և ռեսպիրատոր բժշկության բնագավառներում փորձի առկայություն և կարող են լավագույնս քննարկվել մուլտիդիսցիպլինար թիմերի շրջանակներում: Սա մասնավորապես կարևոր է ԹՀ

մեկից ավելի պատճառ ունեցող պացիենտներ մատնանշման համար: ԹՀ հիմնական պատճառը պետք է մատնանշվի Աղյուսակ 4 կլինիկական դասակարգմանը համապատասխան: Ախտորոշմանը հասնելու ալգորիթմը ցույց է տրված Պատկեր 1-ում:

5.1.1

Կլինիկական

պատկեր

ԹՀ ախտանիշները սպեցիֆիկ չեն և հիմնականում կապված են աջ փորոքի (ԱՓ) դիսֆունկցիայի հետ: Սկզբնական ախտանիշները, որպես կանոն հրահրվում են ֆիզիկական ակտիվությամբ: Նրանք ներառում են հևոցը, դյուրհոգնելիությունը, թուլությունը, անգինան և սինկոպեն: Ավելի հազվադեպ պացիենտները կարող են նկարագրել չոր հազ և ֆիզիկական ակտիվությամբ հարուցված սրտխառնոց և փսխում: Հանգստի վիճակում ախտանիշներն ի հայտ են գալիս միայն հարաճուն դեպքերում: Որովայնի ծզվածությունը և կոճերի շրջանի այտուցները զարգանում են ԱՓ անբավարարության հարաճման հետ: ԹՀ կլինիկական պատկերը կարող է փոփոխվել ԹՀ պատճառ հանդիսացող կամ նրա հետ կապված հիվանդություններով, ինչպես նաև այլ կոնկուրենտ հիվանդություններով:

Որոշ պացիենտների մոտ կլինիկական պատկերը կարող է կապված լինել ԹՀ մեխանիկական բարդությունների և թոքային անոթային հունում արյան անոմալ բաշխման հետ: Սրանք ներառում են հիպերտրոֆիայի ենթարկված բրոնխիալ զարկերակների պատռման հետ կապված արյունախիտումը, ինչպես նաև թոքային զարկերակների դիլատացիային վերագրելի ախտանիշները, ինչպիսիք են ձախ ռեկուրենտ լարինգեալ նյարդի ճնշման պատճառով առաջացած խոպոտությունը, խոշոր շնչուղիների սեղմման պատճառով առաջացած խզզոցները և ձախ հիմնական կորոնար զարկերակի սեղմման պատճառով առաջացած սրտամկանի իշեմիայով պայմանավորված անգինան: ԹԶ նշանակալի դիլատացիան կարող է բերել նրա պատռման կամ դիսեկցիայի՝ բերելով սրտի տամպոնադայի նշանների առաջացման:

ԹՀ ֆիզիկալ նշանները ներառում են սրտի ձախ պարաստերնալ սահմանի բարձրացումը, երկրորդ տոնի թոքային կոմպոնենտի ակցենտավորումը, սրտի ԱՓ

երրորդ տոնը, տրիկուսպիդալ ռեգուրգիտացիայի պանսիստոլիկ աղմուկը և թոքային զարկերակի ռեգուրգիտացիայի դիաստոլիկ աղմուկը: Լծային երակում բարձր ճնշումը, հեպատոմեգալիան, ասցիտը, ծայրամասային այտուցները և սառը վերջույթները բնութագրում են պրոգրեսիվող հիվանդությամբ պացիենտներին: Չոր և թաց խզզոցները սովորաբար բացակայում են: Կլինիկական զննումը կարող է առաջարկել ԹՀ հիմքում ընկած պատճառը: Տելանգիէկտագիաներ, մատների խոցոտում և սկլերոդակտիլիա դիտվում են սկլերոդերմիայի ժամանակ, ինսպիրատոր խզզոցները կարող են մատնանշել թոքերի ինտերստիցիալ հիվանդություն, և «սարդոստայնի» նման անոթային պատկերը, ամորձիների ատրոֆիան և ափերի էրիթեման առաջարկում են լյարդի պացիենտության առկայություն: Թմբկափայտի մատների առկայության դեպքում պետք է ենթադրել ԹՔՕՀ, ցիանոզիկ ՔՍՀ, թոքերի ինտերստիցիալ հիվանդություն կամ լյարդի հիվանդություն:

5.1.2

Էլեկտրասրտագրություն

Էլեկտրասրտագիրը (ԷՍԳ) կարող է ԹՀ օգտին վկայող փաստեր մատակարարել, սակայն նորմալ ԷՍԳ չի բացառում ախտորոշումը: Անոմալ ԷՍԳ ավելի հավանական է ծանր, քան չափավոր ԹՀ դեպքում: ԷՍԳ անոմալիաները կարող են ներառել P pulmonale, առանցքի աջ թեքում, ԱՓ հիպերտրոֆիա, ԱՓ գերբեռնվածություն, Հիսի խրձի աջ ոտիկիպաշարում և QТс երկարում: Մինչդեռ ԱՓ հիպերտրոֆիան, որպես սքրինինգի միջոց, ունի անբավարար զգայունություն (55%) և սպեցիֆիկություն (70%), ԱՓ գերբեռնվածությունն ավելի զգայուն է:[30] QRS կոմպլեքսի լայնացումը և QТс երկարումը ենթադրում են պացիենտության ծանրությունը:[31,32] ԷՍԳ տարբերակիչ ախտորոշումն ընդգրկում է սրտամկանի առաջա-կողմնային իշեմիան: Ի տարբերություն ԹՀ՝ իշեմիայի դեպքում ԷՍԳ փոփոխություններն առավել հաճախ ազդում են կողմնային և ստորին արտածումների վրա, և առաջային կրծքային արտածումներում առկայության դեպքում սովորաբար ուղեկցվում են V1-V3 Q առամիկի առկայությամբ և հազվադեպ են բերում առանցքի աջ թեքման:

Վերփորոքային առիթմիաներ կարող են առաջանալ պացիենտության հարաճման դեպքում, մասնավորապես՝ նախասրտերի թրթռում, սակայն նաև նախասրտերի ֆիբրիլյացիա 5 տարի անց պացիենտների մոտ գումարային 25% հաճախականությամբ:[33] Նախասրտային առիթմիաները խաթարում են ՍԱ և գրեթե անփոփոխ կերպով բերում են հետագա կլինիկական վատթարացման: Փորոքային առիթմիաները հազվադեպ են:

5.1.3

Կրծքավանդակի

ռենտգենագրություն

ԻԹԶՀ պացիենտների 90% մոտ ախտորոշման պահին կրծքավանդակի ռենտգենը նորմալ է:[34] ԹԶՀ պացիենտների մոտ հայտնագործությունները ներառում են կենտրոնական թոքային զարկերակների դիլատացիան, որը կոնտրաստի մեջ է մտնում ծայրամասային անոթների «աղքատացման» (կորստի) հետ: Աջ նախասրտի (ԱՆ) և ԱՓ դիլատացիան դիտվում են ավելի հարաճուն դեպքերում: Կրծքավանդակի ռենտգենը կարող է օգնել ԹՀ տարբերակիչ ախտորոշմանը՝ ցույց տալով թոքերի հիվանդություն (խումբ 3 Աղյուսակ4) կամ LHD պայմանավորված թոքային երակային կանգ (խումբ 2 Աղյուսակ 4) ենթադրող նշաններ: Կրծքավանդակի ռենտգենը կարող է օգնել զարկերակային և երակային ԹՀ սահմանազատմանը՝ համապատասխանաբար ցույց տալով բարձր և ցածր զարկերակ/երակ հարաբերություններ:[35] Ընդհանուր առմամբ ԹՀ աստիճանը ցանկացած պացիենտի մոտ չի կորելացվում ռենտգենաբանական անոմալիաների աստիճանի հետ: Ինչպես ԷՍԳ, նորմալ կրծքավանդակի ռենտգենը չի բացառում ԹՀ:

5.1.4 *Թոքային ֆունկցիոնալ թեստերը և զարկերակային արյան գազերը*

Թոքային ֆունկցիոնալ թեստերը և զարկերակային արյան գազերը մատնանշում են հիմքում ընկած շնչուղիների կամ թոքերի պարենխիմալ պացիենտության նշանակությունը: ԹԶՀ պացիենտները սովորաբար ունեն թոքային ծավալների չափավորից միջին աստիճանի նվազում՝ կախված պացիենտության ծանրության աստիճանից:[36,37] Չնայած, որ ԹԶՀ դեպքում դիֆուզիոն ունակությունը կարող է նորմալ լինել՝ պացիենտների մեծամասնությունն ունի ածխածնի մոնօքսիդի դիֆուզիոն

ունակության նվազում (DLCO): Անոմալ ցածր DLCO, որը բնորոշվում է, որպես կանխատեսվածի <45%, կապված է անբարենպաստ ելքի հետ:[36,37] ԹՂՀ դեպքում DLCO տարբերակիչ ախտորոշումը ներառում է ԹՎՕՀ, սկլերոդերմիայի հետ կապված ԹՂՀ և թոքերի պարենխիմալ հիվանդություն: Չնայած, որ օդի հոսքի օբստրուկցիան հազվադեպ է, ծայրամասային կարող է հայտնաբերվել շնչուղիների օբստրուկցիա: Հանգիստ վիճակում ավելոյար հիպերվենտիլացիայով պայմանավորված՝ զարկերակներում թթվածնի պարցիալ ճնշումը (PaO_2) մնում է նորմալ կամ միայն աննշան է ցածր նորմայից, և զարկերակներում ածխածնի երկօքսիդի պարցիալ ճնշումը (PaCO_2) նվազում է:[38]

Որպես հիպօքսիկ ԹՀ պատճառ՝ ԹՔՕՀ ախտորոշվում է մնացորդային ծավալների մեծացման և DLCO նվազման հետ մեկտեղ օդի հոսքի անդարձելի օբստրուկցիայի հիման վրա:[39] ԹՔՕՀ պացիենտների զարկերակային արյան գազերի անալիզը ցույց է տալիս նվազած PaO_2 և նորմալ կամ բարձր PaCO_2 :[40] Ածխածնի մոնօքսիդի դիֆուզիոն ունակության նվազման հետ համակցված թոքային ծավալների նվազումը կարող է մատնանշել թոքերի ինտերստիցիալ հիվանդություն:[39] Էմֆիզեմայի և թոքերի ինտերստիցիալ պացիենտության ծանրության աստիճանը կարող են որոշվել high-resolution կոմպյուտերային տոմոգրաֆիայի (CT) կիրառմամբ: Համակցված Էմֆիզեման և թոքերի ֆիբրոզը կարող են պսևդոնորմալացնել սպիրոմետրիայի տվյալները, չնայած DLCO գրեթե միշտ նվազած է՝ ընդգծելով թոքերի ֆունկցիայի մեկնաբանությունը թոքերի պատկերման հետ մեկտեղ:

Գիշերային հիպօքսեմիայի և կենտրոնական sleep apnoea-ների տարածվածությունը ԹՂՀ դեպքում բարձր է (70-80%):[41,42] Օքսիմետրիա ողջ գիշերվա ընթացքում կամ պոլիսոմնոգրաֆիա պետք է իրականացվեն, երբ կասկածվում է օբստրուկտիվ sleep apnoea համախտանիշ կամ հիպովենտիլացիա:

5.1.5

Էխոսրտագրություն

Տրանսթորակալ էխոսրտագրությունը կիրառվում է սրտի վրա ԹՀ ազդեցության պատկերման և շարունակական ալիքային Դոպլեր չափումների իրականացման

միջոցով ԹԶՃ գնահատման համար: Երբ կասկածվում է ԹՀ պետք է միշտ իրականացվի էխոսրտագրություն և կարող է կիրառվել այս ախտորոշմանը համապատասխանող բազմաթիվ տարբեր էխոսրտագրական չափումներով պացիենտների մոտ ախտորոշման դրման/հաստատման համար: Երբ դիտարկվում է ինքնին ԹՀ բուժումը, միայն էխոսրտագրությունը բավարար չէ բուժման որոշմանն աջակցելու համար, և պահանջվում է սրտի կաթետերիզացիա: Աջ խոռոչների էխոկարդիոգրաֆիկ գնահատումը նկարագրող մանրակրկիտ ուղեցույցները կարելի է գտնել ESC գրանցված ճյուղի՝ Սիրտ-անոթային պատկերման եվրոպական ասոցիացիայի/ European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) կողմից ստեղծված և/կամ հաստատված փաստաթղթերում, և կարդացողը հղվում է դրանց հետագա հրահանգների համար/instruction:[43,44]

Աղյուսակ 8A Թոքային հիպերտենզիայի կասկածով ախտանիշային պացիենտների մոտ թոքային հիպերտենզիայի էխոկարդիոգրաֆիկ հավանականությունը

Տրիկուսպիդալ ռեգուրգիտացիայի պիկային արագություն (մ/վ)	Այլ էխո «ԹՀ նշանների» առկայություն	Թոքային հիպերտենզիայի էխոկարդիոգրաֆիկ հավանականությունը
≤2.8 կամ հնարավոր չէ չափել	Ոչ	Ցածր
≤2.8 կամ հնարավոր չէ չափել	Այո	Միջին
2.9-3.4	Ոչ	
2.9-3.4	Այո	Բարձր
>3.4	Չեն պահանջվում	

Աղյուսակ 8B Թոքային հիպերտենզիա ենթադրող էխոկարդիոգրաֆիկ նշանները, որոնք կիրառվում են ի լրում Աղյուսակ 8A տրիկուսպիդալ ռեգուրգիտացիայի արագության չափմանը թոքային հիպերտենզիայի հավանականության գնահատման համար

A: Փորոքներ	B: Թոքային զարկերակ	C: Ստորին սիներակ և աջ նախասիրտ
Աջ փորոք/ձախ փորոքի բազալ տրամագիծ հարաբերությունը >1.0	Աջ փորոքի արտամղման Դոպլեր արագացման ժամանակը <105մվրկ և/կամ midsystolic notching	Ստորին սիներակի >21 մմ տրամագիծ ինսպիրատոր կոլապսի նվազմամբ (<50% կտրուկ ներշնչմամբ/sniff կամ <20% հանգիստ ներշնչմամբ)
Միջփորոքային միջնապատի տափակեցում (սիստոլայի և/կամ դիաստոլայի ժամանակ ձախ փորոքի էքսցենտրիայի ինդեքսը >1.1)	Վաղ դիաստոլիկ թոքային զարկերակի ռեգուրգիտացիայի արագություն >2.2մվրկ	Աջ նախասրտի մակերեսը (վերջնասիստոլիկ)>18սմ ²
	ԹՉ տրամագիծ>25մմ	

Սիստոլիկ ԹՉճ գնահատումը հիմնված է տրիկուսպիդալ ռեգուրգիտացիայի պիկային արագության վրա (ՏՌՎ)՝ հաշվի առնելով ճնշումը աջ նախասրտում (ԱՆՃ), ինչպես նկարագրված է Բերնուլիի պարզեցված հավասարման մեջ: ԱՆՃ կարող է գնահատվել էխոսրտագրությամբ ստորին սիներակի (ՍՍ) տրամագծի և նրա ինսպիրատոր/ներշնչման ընթացքում փոփոխականության հիման վրա. ՍՍ <2.1սմ

տրամագիծը, որը կոլապսվում է >50% կտրուկ ներշնչման ժամանակ առաջարկում է 3 մմ ս.ս. (միջակայքը 0-5մմ ս.ս.) ԱՆ նորմալ ճնշում, մինչդեռ >2.1սմ ՍՍ տրամագիծը, որը կոլապսվում է <50% կտրուկ ներշնչման կամ <20% հանգիստ ներշնչման ժամանակ առաջարկում է ԱՆ բարձր ճնշում՝ 15մմ ս.ս. (10-20մմ ս.ս. միջակայք): Այն դեպքերում, երբ ՍՍ տրամագիծը և կոլապսման աստիճանը չեն համապատասխանում այս պարադիգմին՝ կարող է կիրառվել 8 մմ ս.ս. (միջակայքը 5-10մմ ս.ս.) միջին արժեք: EACVI խորհուրդ է տալիս ԹԶ սիստոլիկ ճնշման (PASP) գնահատման համար ֆիքսված 5 կամ 10 մմ ս.ս. արժեքների կիրառման փոխարեն նման մոտեցումը: Այնուամենայնիվ, հաշվի առնելով ԹԶԾ անճշտությունները և դուրս բերված/derived փոփոխականների կիրառման պայմաններում չափումների սխալների ավելացումը, մենք խորհուրդ ենք տալիս պիկային TRV (և ոչ գնահատված PASP) չափումը շարունակական ալիքային Դոպլերով (CW), որպես ԹՀ էխոսրտագրական հավանականության որոշման հիմնական փոփոխական:

Երբ պիկային TRV որոշելը տեխնիկապես դժվար է (տրիվիալ կամ աննշան տրիկուսպիդալ ռեգուրգիտացիա) որոշ լաբորատորիաներ կիրառում են կոնտրաստային էխոսրտագրություն [e.g. թափահարված/взболтанный ֆիզիոլոգիական լուծույթի ներերակային ներարկում], որը կարող է բարելավել Դոպլեր ազդանշանը/signal, թույլ տալով պիկային TRV արագության չափումը: Դժբախտաբար, չնայած TRV-ի զգալի կորելիացիային տրիկուսպիդալ ռեգուրգիտացիայի ճնշման գրադիենտի հետ՝ Դոպլերով որոշված ճնշման գնահատումը կարող է ճշգրիտ չլինել կոնկրետ պացիենտի դեպքում: Արտահայտված տրիկուսպիդալ ռեգուրգիտացիայով պացիենտների մոտ TRV կարող է զգալիորեն թերագնահատվել և չի կարող կիրառվել ԹՀ ժխտման համար: Կարող է տեղի ունենալ նաև գերագնահատում:[44] ԹՀ չի կարող վստահելիորեն բնորշվել TRV cut-off/հատման արժեքով: Հետևաբար միայն տրանսթորակալ Դոպլեր էխոսրտագրության չափումների վրա հիմնված ԹԶԾ գնահատումը կիրառելի չէ թեթև, անախտանիշ ԹՀ սքրինինգի համար: Պետք է միշտ փնտրվեն TRV անկախ այլ էխոսրտագրական փոփոխականներ, որոնք կարող են ավելացնել կամ ուժգնացնել ԹՀ կասկածը:

Էխսրտագրական հետազոտությունից ստացված եզրակացությունները պետք է ԹՀ հավանականության մակարդակի որոշման նպատակ ունենան: Այս ESC Ուղեցույցն առաջարկում է ԹՀ հավանականության գնահատումը հանգստի TRV և ԹՀ ենթադրող լրացուցիչ pre-specified էխսրտագրական փոփոխականների հիման վրա (Աղյուսակ 8A): ԹՀ հավանականությունը այդ դեպքում կարող է գնահատվել որպես բարձր, միջին կամ ցածր: Կլինիկական կոնտեքստում մեկնաբանելիս էխսրտագրության արդյունքի հիման վրա պետք է որոշվի յուրաքանչյուր պացիենտի մոտ սրտի կաթետերիզացիայի անհրաժեշտությունը: ԹՀ հավանականության մակարդակի որոշումը հեշտացնելու և ստանդարտացնելու համար առաջարկված են TRV վրա հիմնված չափանիշներից բացի լրացուցիչ էխոկարդիոգրաֆիկ նշաններ (Table 8B): Այս նշանները թույլ են տալիս գնահատել ԱՓ չափը և ճնշմամբ գերբեռնվածությունը, ԱՓ-ից արյան արտահոսքի արագության շաբլոնը/pattern, ԹՁ տրամագիծը և գնահատել ԱՆՃ:[43-45] Չափումները սահմանված են EACVI կողմից հաստատված խորհուրդներում:[43,44]

ԹՀ էխսրտագրական հավանականության վրա հիմնված պացիենտի հետագա հետազոտության խորհուրդ տրվող պլանը ցույց է տրված Աղյուսակ 9 ախտանիշային պացիենտների համար:

Էխսրտագրությունը կարող է օգտակար լինել կասկածվող կամ հաստատված ԹՀ պատճառի որոշման համար: ՍԲՀ/CHD հայտնաբերման համար կարող են կիրառվել երկչափ, Դոպլեր և կոնտրաստային հետազոտությունները: Չնայած միջին ծանրության ԹՀ՝ թոքային զարկերակներում բարձր արյունահոսքը պոլս-ալիքային Դոպլերով հայտնաբերվող շունտի կամ պրոքսիմալ թոքային զարկերակի նշանակալի լայնացման բացակայության պայմաններում կարող է արդարացնել/warrant կոնտրաստով տրանսէզոֆագալ հետազոտությունը կամ սրտի մագնիսա-ռեզոնանսային (CMR) պատկերումը՝ երակային սինուսի միջնախասրտային միջնապատի դեֆեկտի և/կամ անոմալ թոքային երակային վերադարձի բացառման համար: ՁՓ դիաստոլիկ դիսֆունկցիայի կասկածի դեպքերում Դոպլեր էխոկարդիոգրաֆիկ նշանները պետք է գնահատվեն նույնիսկ եթե նրանց հետ կապված ԹՀ դեպքերի որոշման համար ֆիզիկական լարվածությամբ Դոպլեր էխսրտագրության գործնական կլինիկական

արժեքը հստակ չէ, քանի որ բացակայում են վավերականացված չափանիշները և պրոսպեկտիվ հաստատող տվյալները:

5.1.6 Թոքերի վենտիլյացիոն/պերֆուզիոն սքան

Թոքերի վենտիլյացիոն/պերֆուզիոն սքանը (V/Q) պետք է իրականացվի ԹՀ պացիենտների մոտ ՔԹԷԹՀ փնտրելու համար: V/Q սքանը եղել է ՔԹԷԹՀ սքրինինգի ընտրության մեթոդ ԿՏ թոքային անգիոգրամաի համեմատությամբ (CTPA) իր ավելի բարձր զգայունության պատճառով, հատկապես ոչ մասնագիտացված կենտրոններում:[47] Նորմալ կամ ցածր հավանականությամբ V/Q սքանը արդյունանվետ կերպով բացառում է ՔԹԷԹՀ՝ 90-100% զգայունությամբ և 94-100% սպեցիֆիկությամբ, այնուամենայնիվ շատ V/Q սքաներ ախտորոշիչ չեն: Չնայած, որ ԹՀՀ դեպքում V/Q սքանը կարող է նորմալ լինել, այն նաև կարող է ցույց տալ պերֆուզիայի չորոշված/unmatched և ոչ սեգմենտալ դեֆեկտներ: Նախազգուշացումը նրանում է, որ չորոշված պերֆուզիայի դեֆեկտները կարող են կապված լինել նաև թոքային անոթների այլ հիվանդությունների հետ, ինչպես օրինակ PVOD: Չնայած, որ V/Q սքանը դեռևս խորհուրդ է տրվում, որպես սքրինինգի ընտրության մեթոդ, վենտիլյացիոն սքանները հաճախ փոխարինվում են կամ վերջին/recent կրծքավանդակի ռենտգենով կամ վերջին high-resolution թոքերի ԿՏ-ով, սակայն նման փորձը զուրկ է ապացուցողական հիմքից: ԿՏ նաև գերադասելի է շատ կենտրոններում, քանի որ այն ավելի հեշտ հասանելի է: Քիչ հետազոտություններ ենթադրում են, որ single photon emission/միաֆոտոն-էմիսիոն ԿՏ, ինչպես նաև միջուկային բժշկական տեխնիկան կարող են գերադասելի լինել հարթ V/Q սքանից և CTPA-ից, սակայն այս արդյունքներն ավելի լայնածավալ գնահատման կարիք ունեն:[48] Վերջերս նոր տեխնիկաները, ինչպիսին է օրինակ եռաչափ մագնիսային ռեզոնանսային (ՄՌ) պերֆուզիոն քարտեզավորումը, ցույց է տվել ավադական պերֆուզիոն սցինտիգրաֆիային հավասար զգայունություն ՔԹԷԹՀ սքրինինգի համար: ՄՌ կարող է կիրառվել նաև որպես ճառագայթումից զուրկ եղանակ ՔԹԷԹՀ ժամանակ վենտիլյացիայի և պերֆուզիայի գնահատման համար:[49]

Թոքային հիպերտենզիային համապատասխնող ախտանիշներով թոքային
 հիպերտենզիայի ռիսկի գործոններով կամ քրոնիկ թրոմբոէմբոլիկ թոքային
 հիպերտենզիայով կամ առանց դրանց պացիենտների մոտ թոքային հիպերտենզիայի
 էխոկարդիոգրաֆիկ հավանականությանը համաձայն առաջարկված դիագնոստիկ
 վարումը

ԹՀ էխոկարդիոգրաֆիկ հավանականություն	Առանց ԹՀՀ կամ ՔԹԷԹՀ համար ռիսկի գործոնների կամ ասոցացված վիճակների	Դաս	Մակ	ԹՀՀ կամ ՔԹԷԹՀ համար ռիսկի գործոններով կամ ասոցացված վիճակներով	Դաս	Մակ	Հղում
Ցածր	Պետք է քննարկվի այլընտրանքային դիագնոզ	IIa	C	Պետք է քննարկվի էխո հետազա հսկողություն	IIa	C	
Միջին	Պետք է քննարկվի այլընտրանքային դիագնոզ, էխո հետազա հսկողություն	IIa	C	Պետք է իրականացվի ԹՀ հետազա զնահատում, ենթադրյալ ԱԽԿ	IIa	B	45,46
	Պետք է քննարկվի ԹՀ հետազա հետազոտություն	IIb					
Բարձր	Խորհուրդ է տրվում ԹՀ հետազա հետազոտություն (ներառյալ ԱԽԿ)	I	C	Խորհուրդ է տրվում ԹՀ հետազա հետազոտություն, ներառյալ ԱԽԿ	I	C	

5.1.7 High-resolution համակարգչային շերտագրություն, կոնտրաստավորմամբ
 համակարգչային շերտագրություն և թոքային անգիոգրաֆիա
 ՀՇ պատկերումը լայնորեն հասանելի միջոց է, որը կարող է անոթների, սրտի,

պարենխիմալ և միջնորմային անոմալիաների վերաբերյալ կարևոր տեղեկատվություն տրամադրել: Այն կարող է առաջարկել/ենթադրել ԹՀ ախտորոշում (ԹՀ կամ ԱՓ լայնացում), որոշել ԹՀ պատճառը, ինչպիսիք են ՔԹԷԹՀ կամ թոքերի հիվանդությունը, ապահովել clues ինչպես ԹՀՀ ձևի (օր՝ կերակրափողի դիլատացիա SSc ժամանակ կամ սրտի բնածի արատեր, ինչպես օրինակ թոքային զարկերակի անոմալ դրենավորում) և նաև մատակարարել պրոգնոստիկ ինֆորմացիա:[50]

ԿՏ կարող է բարձրացնել ԹՀ կասկածը ախտանիշային պացիենտների մոտ կամ պացիենտության հետ կապ չունեցող ցուցումներով հետազոտվածների մոտ՝ ցույց տալով ԹՀ մեծացած տրամագիծ (≥ 29 մմ) և թոքային զարկերակ: վերել աորտա տրամագծի հարաբերություն (≥ 1.0): Ցույց է տրվել, որ երեք կամ չորս բլթերում սեզմենտալ զարկերակ: բրոնխ $>1:1$ հարաբերությունն ունի ԹՀ համար բարձր սպեցիֆիկություն:[51,52]

High-resolution ԿՏ մատակարարում է թոքերի պարենխիմալի մանրակրկիտ պատկերներ և հեշտացնում է թոքերի ինտերստիցիալ պացիենտության և էմֆիզեմայի ախտորոշումը: High-resolution ՀՇ կարող է նաև շատ օգտակար լինել, երբ կա PVOD կլինիկական կասկած: Ինտերստիցիալ այտուցին բնորոշ փոփոխությունները դիֆուզ կենտրոնական матовый/անթափանց ապակու տեսքով կոնտրաստավորմամբ և միջբլթային միջնապատի հաստացումը վկայում են PVOD ախտորոշման օգտին; լրացուցիչ հայտնագործությունները կարող են ներառել լիմֆադենոպաթիա, պլևրալ ստվեր և արտաքիրտներ:[53] Թոքային մազանոթների հեմանգիոմատոզ ենթադրվում է միջբլթային միջնապատի դիֆուզ երկկողմանի հաստացման և փոքր, ցենտրիլոբուլյար, վատ սահմանափակված հանգույցային կոնտրաստավորման դեպքում: Այնուամենայնիվ, матовый/անթափանց ապակու անոմալիաները առկա են նաև ԹՀՀ դեպքում՝ հանդիպելով պացիենտների ավելի քան մեկ երրորդ մասի մոտ:[50] ԹՀ կոնտրաստային ԿՏ անգիոգրաֆիան օգտակար է հայտնաբերելու համարՔԹԷԹՀ վիրահատության հասանելիության փաստեր հայտնաբերելու համար: Այն կարող է պատկերել/delineate ՔԹԷԹՀ տիպիկ անգիոգրաֆիկ հայտնագործությունները, ինչպիսիք են լրիվ խցանումը, երիզներն ու ցանցերը և ինտիմալի անկանոնությունները

նույնքան վստահելիորեն, որքան թվային հանման?/digital subtraction անգիոգրաֆիան:[54,55] Այս տեխնիկայով կարող են հայտնաբերվել բրոնխիալ զարկերակների կոլատերալները:

ՔԹԷԹՀ ախտորոշման գործընթացում պացիենտների մեծամասնության համար պահանջվում է ավանդական թոքային անգիոգրաֆիա՝ հայտնաբերելու համար նրանց, ում համար արդյունավետ կարող է լինել թոքային զարկերակի էնդարտերեկտոմիան (ԹԷԱ/PEA) կամ ԲԹԱ/BPA:[56,57] Ծանր ԹՀ պացիենտների մոտ անգիոգրաֆիան կարող է ապահով կերպով իրականացվել փորձառու անձնակազմի կողմից՝ ժամանակակից կոնտրաստ նյութի և սելեկտիվ ներարկումների կիրառմամբ: Անգիոգրաֆիան կարող է օգտակար լինել նաև հնարավոր վասկուլիտի կամ թոքային արտերիովենոզ մալֆորմացիաների գնահատման համար, սակայն ԿՏ անգիոգրաֆիան երկու դեպքում էլ ունի համանման կամ ավելի մեծ ճշգրտություն և քիչ ինվազիվ է:[58,59]

5.1.8 Սրտի մագնիսա-ռեզոնանսային պատկերում

ՍՄՌ պատկերումը ճշգրիտ և վերարտադրվող եղանակ է ԱՓ չափսի, մորֆոլոգիայի և ֆունկցիայի գնահատման համար և թույլ է տալիս արյունահոսքի ոչ ինվազիվ գնահատում՝ ներառյալ հարվածային ծավալը, ՍԱ, թոքային զարկերակային ձգելիությունը/առաձգականությունը և ԱՓ գոյացությունները:

Կասկածվող ԹՀ պացիենտների մոտ գաղղիինիումով ուշ կոնտրաստավորման, թոքային զարկերակի առաձգականության նվազումը և ռետրոգրադ հոսքի առկայությունը ունեն բարձր կանխորոշիչ արժեք ԹՀ իդենտիֆիկացման/հայտնաբերման համար, այնուամենայնիվ ոչ մի ՍՄՌ չափում միայնակ չի կարող ԹՀ բացառման հիմք հանդիսանալ:[60-62] ԹՀ պացիենտների մոտ ՍՄՌ կարող է օգտակար լինել կասկածվող ՍԲԱ դեպքերում, եթե էխոսրտագրությունը համոզիչ չէ:

Կոնտրաստավորմամբ կամ առանց դրա ՄՌ անգիոգրաֆիան ունի պոտենցիալ

կասկածվող ԹԹԷԹՀ պացիենտների մոտ թոքային անոթավորման հետազոտման համար, մասնավորապես՝ այնպիսի կլինիկական իրավիճակներում, ինչպիսիք են կասկածվող քրոնիկ էմբոլիան հղի կանանց, երիտասարդ պացիենտների մոտ կամ երբ առա է յոդ պարունակող կոնտրաստային նյութի ներարկման հակացուցում:[63]

ՍՄԴ օգտակար կանխորոշիչ ինֆորմացիա է մատակարարում ԹԶՀ պացիենտների համար ինչպես սկզբում/at baseline, այնպես էլ հետագա հսկողության ժամանակ:[64-66]

5.1.9 Արյան անալիզներ և իմունոլոգիա

ԹՀ ախտորոշման համար արյան անալիզներն օգտակար չեն, սակայն պահանջվում են ԹՀ որոշ ձևերի էթիոլոգիայի որոշման, ինչպես նաև թիրախ օրգանիվնասման որոշման համար: Ռուտին կենսաքիմիական, արյունաբանական կամ վահանագեղձի ֆունկցիայի անալիզներ պահանջվում են բոլոր պացիենտների մոտ, ինչպես նաև մի շարք այլ սպեցիֆիկ արյան անալիզներ: Լյարդի ֆունկցիոնալ թեստերը կարող են անոմալ լինել՝ լյարդում բարձր երակային ճնշման, լյարդի պացիենտության և/կամ էնդոթելիոնի ընկալիչների անտագոնիստներով (ERA) բուժման հետևանքով: Եթե նկատվում են կլինիկական անոմալիաներ պետք է իրականացվեն հեպատիտի սերոլոգիական/շնաբանական թեստեր: Վահանագեղձի հիվանդությունները սովորական են ԹԶՀ ժամանակ և կարող են զարգանալ պացիենտության ընթացքում: Սա պետք է միշտ քննարկվի վիճակի կտրուկ վատացման դեպքերում:

Պահանջվում է սերոլոգիական անալիզ պատճառ հանդիսավոր ՀՀՀ, հեպատիտ և մարդու իմունոդեֆիցիտի վիրուսի (ՄԻՎ) հայտնաբերման համար: Մինչև 40% ԻԹԶՀ պացիենտներ ունեն հակակորիզային հակամարմինների բարձր մակարդակ սովորաբար ցածր տիտրով (1:80): Կարևոր է փնտրել SSc ապացույցներ, քանի որ այս հիվանդությունն ունի ԹԶՀ հարաբերականորեն բարձր հաճախականություն: Սահմանափակ սկլերոդերմիան սովորաբար ունի հակակորիզային հակամարմիններ, ներառյալ՝ հակա-ցենտրոմեր, dsDNA, հակա-Ro, U3-RNP, B23, Th/To և U1-RNP: դիֆուզ սկլերոդերմիան սովորաբար կապված է դրական U3-RNP հետ: Համակարգային

կարմիր գայլախտով պացիենտները կարող են ունենալ հակակարդիլոպինային հակամարմիններ:

ՔԹԷԹՀ պացիենտները պետք է անցնեն թրոմբոֆիլիայի սքրինինգ, ներառյալ՝ հակաֆոսֆոլիպիդային հակամարմիններ, հակակարդիլոպինային հակամարմիններ և գայլախտային հակակոագուլյանտ: ԹԶՀ դեպքում պահանջվում է ՄԻՎ թեստավորում: N-ծայրային նախա-ուղեղային նատրիուրետիկ պեպտիդը (NT-proBNP) կարող է բարձր լինել ԹՀ պացիենտների մոտ և այս պացիենտների համար ռիսկի անկախ կանխորոշիչ է:

5.1.10 Որովայնի խոռոչի օրգանների ուլտրաձայնային հետազոտություն

Արյան անալիզներին համանման որովայնի խոռոչի ուլտրաձայնային հետազոտությունը կարող է օգտակար լինել ԹԶՀ հետ կապված որոշ կլինիկական երևույթների մատնանշման համար: Ոչ նորմալ ուլտրաձայնը կարող է հաստատել, բայց սովորաբար ֆորմալ չի բացառում պորտալ հիպերտենզիան: Կոնտրաստ նյութերի կիրառումը, որպես գունավոր Դոպլեր քննությանը լրացում կարող է բարելավել ախտորոշման ճշգրտությունը:[67] Պորտալ հիպերտենզիան կարող է վստահելիորեն հաստատվել կամ բացառվել ԱԽԿ ժամանակ ազատ և խցանված երակի (սեպման) ճնշումների գրադիենտի չափմամբ:[68]

5.1.11 Աջ խոռոչների կաթետերիզացիա և վազոռեակտիվություն

ԱԽԿ պահանջվում է ընտրված պացիենտների մոտ ԹԶՀ կամ ՔԹԷԹՀ ախտորոշումը հաստատելու, հեմոդինամիկայի խանգարման ծանրության աստիճանի գնահատման և թոքային արյան շրջանառության վազոռեակտիվության իրականացման համար (Աղյուսակ 10): Փորձառու կենտրոններում իրականացման դեպքում այսմ իջամտություններն ունեն ցածր պացիենտացության (1.1%) և մահացության (0.55%)/ morbidity and mortality/ հաճախականություն:[69] ԱԽԿ լրացնող ձախ խոռոչների կաթետերիզացիայի իրականացման շեմը պետք է ցածր լինի կորոնար անոթների պացիենտության կամ պահպանված արտամղման ֆրակցիայով սրտային

անբավարարության կլինիկական ռիսկի գործոններով պացիենտների մոտ, ինչպես նաև սիստոլիկ և/կամ դիաստոլիկ դիսֆունկցիայի էխոկարդիոգրաֆիկ նշաններով պացիենտների մոտ: Աղյուսակ 10 ի հավելում LHD կամ թոքերի հիվանդություններով պացիենտների կաթետերիզացիայի սպեցիֆիկ ցուցումները բերված են համապատասխանաբար Աղյուսակ 31 և 33-ում: ՁՓ վերջնադիաստոլիկ ճնշման չափումը ևս կարևոր է բարձր ԹՉՍՃ պացիենտների սխալ դասակարգումից խուսափելու համար, երբ սա անսպասելի է և կարող է ոչ ճշգրիտ լինել [պահպանված արտամղման ֆրակցիայով սրտային անբավարարության դեպքում ռիսկի գործոնների բացակայություն, ձախ նախասրտի (ՁՆ) նորմալ չափ և ՁՓ լցման ճնշումների բարձրացման էխոկարդիոգրաֆիկ մարկերների բացակայություն]:

Ինվազիվ հեմոդինամիկայի մեկնաբանությունը պետք է կատարվի կլինիկական պատկերի և պատկերման, մասնավորապես՝ էխոսրտագրության ենթատեքստում: Սրտի կաթետերիզացիան պետք է իրականացվի մյուս հետազոտություններն ավարտելուց հետո, այնպես որ դրանով կարելի լինի պատասխանել սպեցիֆիկ հարցերի, որոնք ծագում են այս հետազոտությունների ընթացքում և խուսափել ոչ պետքական միջամտությունից, երբ այլ ախտորոշում է բացահայտվում:

ԱԽԿ տեխնիկապես բարդ, կլինիկորեն օգտակար ինֆորմացիայի ստացման համար մանրուքների վրա ուշադրություն պահանջող միջամտություն է: Բարձր որակի արդյունքներ ստանալու և պացիենտների ցածր ռիսկի համար միջամտությունը պետք է սահմանափակվի մասնագիտացված կենտրոններով: Մասնավորապես ուշադրություն պետք է դարձվի հետևյալ խդիրների վրա՝

- Արտաքին ճնշման տրանսյուսերը պետք է զրոյացվի մեջքին պառկած պացիենտի մոտ միջին կրծոսկրային գծով կրծոսկրի առաջային երեսի և մահճակալի մակերևույթի հեռավորության միջնակետում:[70] Սա ներկայացնում է ՁՆ մակարդակը:
- Ճնշման չափումները պետք է իրականացվեն ԹՉ-ում, ԹՉ սեպման դիրքում, ԱՓ և ԱՆ: Բալոնային կաթետերի կիրառման դեպքում այն պետք է փչվի ԱՆ-ում,

որտեղից էլ այն պետք է առաջ մղվի մինչև ԹԶՍԾ դրությունը: Պետք է խուսափել կրկնվող սմբեցումներից և փչումներից, քանի որ դրանք կապված են եղել թոքային զարկերակի պատռման հետ: ԹԶՍԾ ՁՆ ճնշման փոխարինողն է և պետք է գրանցվի որպես երեք չափումների միջին: Հաստատելու համար, որ կատարվել է իրական ԹԶՍԾ չափում, հետազոտության ընթացքում պետք է վերցվեն նաև արյան նմուշներ, քանի որ նրանք պետք է ունենան համակարգային արյանը համանման սատուրացիա: Ճնշման բոլոր չափումները պետք է իրականացվեն նորմալ արտաշնչման վերջում (շունչը պահելը պարտադիր չէ): Ենթադրելով, որ բացասական ներշնչման և դրական արտաշնչման ներկրծքային ճնշումները միմյանց կոմպենսացնում են, որպես այլընտրանքային եղանակ ընդունելի է նաև բազմաթիվ շնչառական ցիկլերի ընթացքում որոշված թոքային անոթային ճնշումների միջինացումը, բացառությամբ՝ դինամիկ հիպերինֆլացիոն վիճակների:[70] Իդեալական է բարձր սրտային մոնիտորի վրա շարժվող փոքր պատկերների փոխարեն ճշգրտության պատկերների կիրառումը, որոնք կարող են տպվել թղթի վրա: Ոչ ինվազիվ զարկերակային ճնշումը պետք է գրանցվի միջամտության ընթացքում, եթե ձախ խոռոչների կաթետերիզացիա չի իրականացվել:

- Արյան նմուշներ պետք է վերցվեն վերին առնվազն սիներակի վերին հատվածներից, ՍՍ-ից և ԹԶ-ից: Համակարգային զարկերակային թթվածնի (O_2) սատուրացիան ևս պետք է որոշվի: O_2 սատուրացիայի աստիճանական գնահատումը պետք է իրականացվի $>75\%$ թոքային զարկերակներում O_2 -սատուրացիայով բոլոր պացիենտների մոտ և ցանկացած դեպքում, երբ կասկածվում է ձախից-աջ շունտի առկայություն:
- CO պետք է չափվի կիրառելով թերմոդիլյուցիա կամ Ֆիկի ուղղակի մեթոդը: Եռակի չափված թերմոդիլյուցիան գերադասելի մեթոդն է, որովհետև այն կարող է վստահելի չափումներ մատակարարել նույնիսկ ցածր CO և/կամ արտահայտված տրիկուսպիդալ ռեգուրգիտացիայով պացիենտների մոտ:[71] Ներսրտային շունտով պացիենտների մոտ թերմոդիլյուցիան կարող է ճշգրիտ

չլինել ներարկված նյութի վաղ ռեցիրկուլացիայի պատճառով: Ֆիկի ուղղակի մեթոդը պահանջում է O_2 զավթման ուղղակի որոշում, տեխնիկա, որը լայնորեն հասանելի չէ: Ֆիկի անուղղակի մեթոդը, որի ժամանակ կիրառվում են O_2 զավթման գնահատված արժեքները, ընդունելի է, սակայն վստահելի չէ:

- Բարձր դեղաչափով կալցիումական անցուղիների պաշարիչների (ԿԱՊ) կիրառմանը համապատասխանող պացիենտների հայտնաբերման համար թոքային վազոռեակտիվության թեստավորումը խորհուրդ է տրվում միայն ԻԹԶՀ, ԺԹԶՀ կամ դեղորայքով հրահրված ԹԶՀ պացիենտներին: Այն պետք է իրականացվի ԱԽԿ ժամանակ: ԹԶՀ և ԹՀ բոլոր այլ ձևերի դեպքում արդյունքները կարող են ապակողմնորոշիչ լինել և պատասխանողները/responders հազվադեպ են: Միլիոնին 10-20 մասով (ppm) ներշնչված ազոտի օքսիդը (NO) վազոռեակտիվության թեստավորման դեպքում խնամքի ստանդարտն է, սակայն որպես այլընտրանք կարող են կիառվել ն/ե էպոպրոստենոլը, ն/ե ադենոզինը կամ ներշնչված իլոպրոստը (Web Table IV): Դրական սուր պատասխանը բնորոշվում է, որպես միջին $ԹԶՀ \geq 10$ մմ ս.ս. նվազում միջին $ԹԶՀ \leq 40$ մմ ս.ս. բացարձակ արժեքին հասնելու համար բարձր կամ անփոփոխ CO-ով: ԻԹԶՀ պացիենտների միայն շուրջ 10% է համապատասխանելու այս չափանիշներին: ԿԱՊ, CO, ֆոսֆոդիէսթերազա տիպ 5 պաշարիչների կամ այլ անոթալայնիչների կիրառումը սուր վազոռեակտիվության թեստավորման համար խորհուրդ չի տրվում:
- ԹԶՍԾ մեկնաբանությունը ժամանակի որևէ կետում պետք է իրականացվի կլինիկական ենթատեքստում: LHD շատ պացիենտների մոտ ԹԶՍԾ կարող է միզամուղներով նվազեցվել < 15 մմ ս.ս.: [72-74] Այս պատճառով քննարկվել է ձախ խոռոչների լցման ճնշումների վրա ծավալով սուր գերբեռնվածության ազդեցությունը: [75] Սահմանափակ տվյալների հիման վրա ենթադրվում է, որ 500մլ հեղուկի շիթով ներարկումը անվտանգ է և կարող է տարբերակել ԹԶՀ պացիենտներին ՁՓ դիաստոլիկ դիսֆունկցիայով պացիենտներից: [76,77] Մինչև ռուտին կլինիկական պրակտիկա ներդրումն անհրաժեշտ է հեղուկներով

բեռնվածության նշանակման հետագա գնահատում: Համանման կերպով ՁՓ դիաստոլիկ դիսֆունկցիայով պացիենտների հայտնաբերման համար հավանաբար օգտակար է ֆիզիկական բեռնվածության հեմոդինամիկան,[2,78,79] սակայն բացակայում է նրա ստանդարտացումը և այն պահանջում է հետագա գնահատում:[17] Ավելին, ԹԶՍԾ կարող է թերագնահատել ՁՓ վերջնադիաստոլիկ ճնշումը:[80]

- Ստացված փոփոխականները, որոնք հաշվվում են ԱԽԿ չափումներից, պետք է ներառեն տրանսպոլմոնար ճնշման գրադիենտը (ՏԾԳ) և ԹԱԴ: ԹԶԾ ախտորոշման համար պահանջվում է ԹԱԴ> 3WU:[1] ԹԱԴ սովորաբար կիրառվում է, սակայն այն ունի թերություն՝ այն բաղադրյալ փոփոխական է, որը բարձր զգայունություն ունի ինչպես հոսքի, այնպես էլ լցման ճնշման փոփոխության նկատմամբ և չի արտացոլում հանգիստ վիճակում թոքային շրջանառության փոփոխությունները:[81,82] Միջին ԹԶՍԾ և դիաստոլիկ ԹԶԾ միջև ԴԾԳ վրա հոսքը և լցման ճնշումներն ավելի քիչ են ազդում[81], սակայն այն կարող է չունենալ կանխորոշիչ արժեք:[83] ԴԾԳ կարող է դեր ունենալ LHD կապված ԹՀ կասկածով պացիենտների մոտ, ինչպես քննարկված է բաժին 8-ում:[4]
- Կորոնար անգիոգրաֆիա կարող է պահանջվել կրծքահեղձուկի/անգինայի առկայության , կորոնար զարկերակների պացիենտության ռիսկի գործոնների և ԹԷԱ կամ թոքերի փոխապատվաստման հերթագրման դեպքում: Այն կարող է մատնանշել ձախ կորոնար զարկերակի ցողունի ճնշումը մեծացած ԹԶ-ով, ինչպես նաև կորոնար զարկերակների հիվանդությունը:

Աջ և ձախ խոռոչների կաթետերիզացիայի և վազոռեակտիվության թեստավորման խորհուրդները ամփոփված են Աղյուսակ 10 և 11-ում:

Աղյուսակ 10.

**Թոքային հիպերտենզիայի դեպքում աջ խոռոչների կաթետերիզացիայի
խորհուրդները**

Խորհուրդներ	Դաս	Մակ	Հղում
ԱԽԿ խորհուրդ է տրվում թոքային զարկերակային հիպերտենզիայի (Խումբ 1) ախտորոշման և բուժման որոշումներին աջակցման համար	I	C	
ԹՀ պացիենտների մոտ խորհուրդ է տրվում ԱԽԿ իրականացում մասնագիտացված կենտրոններում (տես բաժին 12), քանի որ այն տեխնիկապես բարդ է և կարող է կապված լինել լուրջ բարդությունների հետ	I	B	69
ԱԽԿ պետք է քննարկվի թոքային զարկերակային հիպերտենզիայի (Խումբ 1) ժամանակ դեղորայքային բուժման արդյունավետության գնահատման համար (Աղյուսակ 16)	IIa	C	
ԱԽԿ խորհուրդ է տրվում սրտի բնածին շունտերով պացիենտների մոտ՝ շտկման որոշումներին աջակցման համար (Աղյուսակ 24)	I	C	
ԱԽԿ խորհուրդ է տրվում ձախ խոռոչների հիվանդությամբ (Խումբ 2) կամ թոքերի հիվանդությամբ (Խումբ 3) պայմանավորված ԹՀ դեպքում, եթե քննարկվում է օրգանների փոխպատվաստում:	I	C	
Երբ ԹԶՍԾ չափումը վստահելի չէ, պետք է քննարկվի ձախ խոռոչների կաթետերիզացիա ՁՓՎԴԾ չափման համար:	IIa	C	
ԱԽԿ կարող է քննարկվել ԹՀ կասկածով և ձախ խոռոչների հիվանդությամբ կամ թոքերի հիվանդությամբ պացիենտների մոտ տարբերակիչ ախտորոշմանն օգնելու և բուժման որոշումներին աջակցելու համար:	IIb	C	
ԱԽԿ ցուցված է ՔԹԷԹՀ (Խումբ 4) պացիենտներին ախտորոշման հաստատման և բուժման որոշումներին աջակցման համար:	I	C	

Աղյուսակ 11.

Վազոռեակտիվության թեստավորման խորհուրդներ

Խորհուրդներ	Դաս	Մակ	Հղում
Վազոռեակտիվության թեստավորում ցուցված է միայն մասնագիտացված կենտրոններում:	I	C	69

Վազոռեակտիվության թեստավորում խորհուրդ է տրվում ԻԹԶՀ, ԺԹԶՀ և դեղորայքի կիրառման հետ կապված ԹԶՀ պացիենտների մոտ հայտնաբերելու համար այն պացիենտներին, որոնք կարող են բուժվել ԿԱՊ բարձր դոզաներով	I	C	84,85
Վազոռեակտիվության թեստավորման դրական պատասխանը բնորոշվում է, որպես միջին ԹԶԾ նվազում ≥ 10 մմ.ս.ս.-ով միջին $10 \leq 40$ մմ.ս.ս. արժեքին հասնելու համար՝ սրտի բարձրացած կամ անփոփոխ արտամղմամբ:	I	C	85,86
Վազոռեակտիվ թեստավորման իրականացման համար խորհուրդ է տրվում ազոտի օքսիդի կիրառում:	I	C	85,86
Որպես վազոռեակտիվ թեստավորման համար այլընտրանք խորհուրդ է տրվում ներերակային էպոպրոստենոլ:	I	C	85,86
Որպես վազոռեակտիվ թեստավորման համար այլընտրանք պետք է քննարկվի ադենոզինի կիրառումը:	IIa	C	87,88
Որպես վազոռեակտիվ թեստավորման համար այլընտրանք պետք է քննարկվի ինհալյացիոն իլոպրոստի կիրառումը:	IIb	C	89,90
Սուր վազոռեակտիվ թեստավորման համար օրալ կամ ներերակային ԿԱՊ կիրառումը խորհուրդ չի տրվում:	III	C	
ԿԱՊ բարձր դոզաներով անվտանգ բուժման համար պացիենտների ընտրության համար վազոռեակտիվ թեստավորումը խորհուրդ չի տրվում բացի ԻԹԶՀ, ԺԹԶՀ և դեղորայքի կիրառման հետ կապված ԹԶՀ բացի այլ ԹԶՀ պացիենտների մոտ և խորհուրդ չի տրվում ԹՀ խումբ 2, 3, 4 և 5 դեպքերում:	III	C	

5.1.12

Գենետիկ

Թեստավորում

Մոլեկուլյար գենետիկ ախտորոշման հասանելիությունը պացիենտի խնամքի նոր բնագավառ է բացել՝ ներառյալ ԹԶՀ համար խորհրդատվությունը (վերլուծված է բաժին 6.3.1.8-ում):[26] Գենետիկ թեստավորումը և խորհրդակցությունը հետևում են հստակ լոկալ կարգավորումների, որոնցով որոշվում են պացիենտի ժառանգական

բնութագիրների դիտարկման նշանակման և իրականացման համար: Էթիկական հիմքն է հանդիսանում վնասումից/harm խուսափելու, իրենց ինքնուրունությունը պահպանելու (գործընթացի մասին՝ գենետիկ թեստի ռիսկերի և օգուտների մասին, առանց ճնշման ինֆորմացիայի բացահայտում) և գենետիկ խորհրդատվությանը և թեստավորմանը հավասար հասանելիության/access ապահովման համար պացիենտների պատշաճ տեղեկացումը: Սպորադիկ կամ ընտանեկան ԹԶՀ կամ PVOD/PCH պացիենտներին պետք է խորհուրդ տրվի գենետիկ հետազոտություն և խորհրդատվություն, քանի որ կա մեծ հավանականություն, որ նրանք կրում են պացիենտության պատճառ հանդիսացող մուտացիան: Փորձառու մասնագետները պետք է առաջարկեն պացիենտին խորհրդատվություն և հետազոտություն: Գենետիկական խորհրդատվությունը և *BMPR2* մուտացիայի սքրինինգը (կետային մուտացիաներ և խոշոր վերախմբավորումներ) պետք է մասնագիտացված ուղեգրման/Հղումerral կենտրոնների կողմից առաջարկվի ԻԹԶՀ պացիենտներին, որը ենթադրաբար սպորադիկ է կամ հարուցված է անոռեքսիգեններով, ինչպես նաև ԹԶՀ ընտանեկան պատմությամբ պացիենտներին: Երբ ընտանեկան ԹԶՀ պացիենտների մոտ չեն հայտնաբերվել *BMPR2* մուտացիաներ կամ ԻԹԶՀ <40 տարեկան պացիենտների մոտ, կամ երբ ԹԶՀ առաջանում է ժառանգական հեմոռագիկ տելեանգիէկտազիայի անհատական կամ ընտանեկան պատմությամբ պացիենտների մոտ, կարող է իրականացվել *ACVRL1* և *ENG* գեների սքրինինգ: Եթե չեն հայտնաբերվել մուտացիաներ *BMPR2*, *ACVRL1* և *ENG* գեներում, պետք է քննարկվի հազվադեպ մուտացիաների սքրինինգ (*KCNK3*, պացիենտCAV1 և այլն):

Սպորադիկ կամ ընտանեկան PVOD/PCH պացիենտները պետք է հետազոտվեն *EIF2AK4* մուտացիաների համար:[28] Երկալել *EIF2AK4* մուտացիայի առկայությունը բավարար է PVOD/PCH ախտորոշման հաստատման համար՝ առանց հիստոլոգիական հաստատման համար վտանգավոր թոքերի բիոպսիայի իրականացման:

Ախտորոշման ալգորիթմը ցույց է տրված Պատկեր 1-ում. Ախտորոշման գործընթացը սկսվում է ԹՀ կասկածից և ԹՀ համապատասխանող էխոսրտագրությունից հետո (համապատասխան ԹՀ հավանականության տարբեր մակարդակների, որոնք տրված են Աղյուսակ 8 և 9-ում) և շարունակվում է ԹՀ առավել հաճախ հանդիպող/common կլինիկական խմբերի որոշմամբ [Խումբ 2 (LHD) և խումբ 3 (թոքերի հիվանդություններ)], ապա տարբերակվում է խումբ 4 (ՔԹԷԹՀ) և վերջապես դրվում է ախտորոշումը և ճանաչվում են տարբեր տիպերը խումբ 1-ում (ԹՀ) և ավելի հազվադեպ վիճակները խումբ 5-ում:

ԹՀ պետք է քննարկվի ֆիզիկական լարվածության ժամանակ հևոցի, սինկոպեի, անգինայի և/կամ ֆիզիկական ակտիվության հարաճող սահմանափակման տարբերակիչ ախտորոշման մեջ, մասնավորապես՝ ակնհայտ ռիսկի գործոնների, սովորական սիրտ-անոթային կամ շնչառական համակարգի խանգարումների ախտանիշների բացակայության դեպքերում: Հատուկ ուշադրություն պետք է ուղղված լինի այն պացիենտներին, որոնք ունեն ասոցացված վիճակներ և/կամ ԹՀ ռիսկի գործոններ, ինչպիսիք են ընտանեկան անամնեզը, ՇՀՀ, ՍԲԱ, ՄԻՎ ինֆեկցիան, պորտալ հիպերտենզիան կամ հայտնի ԹՀ հարուցող դեղորայքի կամ տոքսինների ընդունման անամնեզը (Աղյուսակ 7): Ամենօրյա կլինիկական պրակտիկայում նման ուշադրությունը կարող է ցածր լինել: Ավելի հաճախ ԹՀ հայտնաբերվում է անսպասելիորեն այլ վիճակի համար պահանջվող տրանսթորակալ էխոսրտագրությամբ:

Եթե տրանսթորակալ էխոսրտագրությունը համապատասխանում է ԹՀ բարձր կամ միջին հավանականությանը (Աղյուսակ 9), պահանջվում է կլինիկական անամնեզի, ախտանիշների վերլուծություն, ԷՍԳ, կրծքավանդակի ռենտգեն հետազոտություն, թոքերի ֆունկցիոնալ թեստերի իրականացում (PFTs, ներառյալ DLCO, զարկերակային արյան գազերի անալիզ և գիշերային օքսիմետրիա, եթե պահանջվում է) և կրծքավանդակի high-resolution ԿՏ՝ ԹՀ Խումբ 2 (LHD) կամ Խումբ 3 (թոքերի հիվանդություններ) առկայությունը ցույց տալու/identify: ԹՀ էխոսրտագրական ցածր

հավանականության դեպքում (Աղյուսակ 9) այլ լրացուցիչ հետազոտություններ չեն պահանջվում, և հետագա հսկողության հետ մեկտեղ պետք է քննարկվեն ախտանիշների առաջացման այլ պատճառներ: Եթե ձախ խոռոչների կամ թոքերի հիվանդությունների ախտորոշումը հաստատված չէ, պետք է իրականացվի թոքերի V/Q սքանավորում ԲԹԷՀ և ԹԶՀ տարբերակիչ ախտորոշման համար: Միաժամանակ պացիենտին պետք է ուղեգրել ԹՀ մասնագիտացված կենտրոն:

Եթե V/Q սքանը ցույց է տալիս բազմասեգմենտալ պերֆուզիոն դեֆեկտներ, պետք է կասկածվի ԹՀ խումբ 4 (ԲԹԷԹՀ) ախտորոշում:⁹¹ ԲԹԷԹՀ վերջնական ախտորոշումը (և ԹԷԱ համապատասխանության գնահատում) պետք է պահանջի ԿՏ թոքային անգիոգրաֆիա, ԱԽԿ և սելեկտիվ թոքային անգիոգրաֆիա: ԿՏ սքանը կարող է նաև ցույց տալ խումբ 1' (PVOD) ենթադրող նշաններ: Եթե V/Q սքանը նորմալ է կամ ցույց է տալիս միայն սուբսեգմենտալ «խայտաբղետ»/ 'patchy' պերֆուզիոն դեֆեկտներ, պետք է քննարկվի խումբ 1 (ԹԶՀ) կամ ավելի հազվադեպ վիճակների խումբ 5 ախտորոշումը: Աղյուսակ 9-ում տրված է ԹՀ հավանականության համաձայն հետագա վարման մարտավարությունը՝ ներառյալ ԱԽԿ ցուցումները: Լրացուցիչ սպեցիֆիկ ախտորոշիչ թեստերը՝ ներառյալ հեմատոլոգիական, կենսաքիմիական, իմունաբանական, շճաբանական/սերոլոգիական անալիզները, ուլտրաձայնային հետազոտությունը և գենետիկ թեստերը, թույլ կտան ճշտել վերջնական ախտորոշումը:

Թոքերի բաց կամ տրանսթորակալ բիոպսիան բերում է պացիենտացության և մահացության էական ռիսկի:^[92] Ախտորոշման և բուժման վրա ազդեցության ցածր հավանականության պատճառով բիոպսիան ցուցված չէ ԹԶՀ պացիենտներին:

Ախտորոշման մարտավարության խորհուրդները բերված են Աղյուսակ 12-ում:

Աղյուսակ 12.

Ախտորոշման մարտավարության խորհուրդներ

Խորհուրդներ	Դաս	Մակ	Հղում
ԹՀ կասկածի դեպքում էփոսրտագրությունը ցուցված է, որպես առաջին գծի ոչ ինվազիվ ախտորոշման մեթոդ	I	C	

Վենտիլյացիոն/պերֆուզիոն կամ թոքերի պերֆուզիոն սքանը խորհուրդ է տրվում անբացատրելի ԹՀ պացիենտների մոտ՝ ՔԹԷԹՀ բացառելու համար	I	C	47
ԹՁ կոնտրաստային ԿՏ անգիոգրաֆիան խորհուրդ է տրվում ԹՔԷԹՀ պացիենտների վարման ընթացքում	I	C	93
Սպեցիֆիկ ասոցացված վիճակի մատնանշման համար ԹՁՀ բոլոր պացիենտներին խորհուրդ են տրվում ռուտին բիոքիմիական, հեմատոլոգիական, իմունոլոգիական, ՄԻՎ թեստավորման և վահանագեղձի ֆունկցիայի անալիզների իրականացում	I	C	
Պորտալ հիպերտենզիայի սքրինինգի համար խորհուրդ է տրվում որովայնի խոռոչի ուլտրաձայնային հետազոտություն	I	C	67
DLCO թոքերի ֆունկցիոնալ թեստը խորհուրդ է տրվում ԹՀ պացիենտների սկզբնական գնահատման համար	I	C	36
High-resolution ԿՏ պետք է քննարկվի ԹՀ բոլոր պացիենտների մոտ	IIa	C	94
Թոքային անգիոգրաֆիան պետք է քննարկվի ՔԹԷԹՀ ախտորոշման գործընթացում	IIa	C	
Թոքերի բաց կամ թորակոսկոպիկ բիոպսիան խորհուրդ չի տրվում բոլոր ԹՁՀ պացիենտների մոտ	III	C	

6. Թոքային զարկերակային հիպերտենզիա (խումբ 1)

6.1 Կլինիկական բնութագիրներ

ԹՁՀ կլինիկական բնութագիրները սպեցիֆիկ չեն և կարող են դուրս բերվել 5.1.1 բաժնում բերված հիմնական նկարագրությունից: Անհատական ԹՁՀ ավելի մանրակրկիտ նկարագրությունները բերված են բաժին 7-ում:

6.2	Ծանրության	աստիճանի	գնահատումը
6.2.1	Կլինիկական պարամետրեր,	պարկերում	և հեմոդինամիկա

Կլինիկական գնահատումը մնում է ԹՀ պացիենտների գնահատման առանցքային մասը, քանի որ այն կարևոր ինֆորմացիա է մատակարարում պացիենտության ծանրության աստիճանի, բարելավման, վատթարացման կամ կայունության գնահատման համար: Երկարատև հսկողության այցելությունների միջև անամենեզի հավաքման տարական մասերը ներառում են ֆիզիկական ակտիվության հնարավորության փոփոխությունները, կրծքավանդակում ցավի դրվագները, առիթմիան, արյունախիտումը կամ սինկոպեն և դեղորայքի փոփոխությունները, ինչպես նաև նշանակված դեղորայքի ընդունումը: Ֆիզիկալ քննությունը ինֆորմացիա է մատակարարում կենտրոնական կամ ծայրամասային ցիանոզի առկայության կամ բացակայության, լայնացած լծային երակների, այտուցների, ասցիտի և պլևրալ արտաքիտի և սրտի կծկման հաճախության, ուժի և զարկերակային ճնշման մասին:

Առողջապահության միջազգային կազմակերպության ֆունկցիոնալ դասը (WHO-FC) , չնայած իր միջդիտարկումային/interobserver փոփոխականությանը,[95] մնում է ապրելիության ամենահզոր կանխորոշիչներից մեկը, ոչ միայն ախտորոշման պահին, այլև հետագա հսկողության ընթացքում:[96-98] Վատթարացող ՖԴ պացիենտության առաջընթացի ամենամեծ ահազանգն է, որը պետք է հետագա ախտորոշիչ հետազոտությունների տրիգեր հանդիսանա՝ կլինիկական վատթարացման պատճառները հայտնաբերելու համար:[97,99]

Քանի որ ԱՓ ֆունկցիան ԹՀ պացիենտների ֆիզիկական ակտիվության հնարավորության և ելքի կարևոր որոշիչն է, էխոսրտագրությունը մնում է հետագա հսկողության կարևոր գործիք: Տարածված համոզմունքին հակառակ՝ գնահատված սիստոլիկ ԹՀԾ (ԹՀԾս) հանգիստ վիճակում սովորաբար կանխորոշիչ չէ և կարևոր չէ թերապևտիկ որոշումների կայացման համար:[96,97,100] ԹՀԾս բարձրացումը պարտադիր չի արտացոլում պացիենտության հարաճումը և ԹՀԾս նվազումը պարտադիր չի ազդանշում բարելավումը: Բազմակողմանի էխոկարդիոգրաֆիկ գնահատումը ներառում է խոռոչների չափսերի, մասնավորապես՝ ԱՆ և ԱՓ մակերեսի,

տրիկուսպիդալ ռեգուլոգիտացիայի աստիճանի, ՁՓ էքսցենտրիկության ինդեքսի և ԱՓ կծկողականության, որը կարող է որոշվել բազմաթիվ փոփոխականներով, ներառյալ՝ ԱՓ սիստոլիկ երկայնական դեֆորմացիայի ցուցանիշը և ԱՓ չափսի ֆրակցիոնալ փոփոխությունը, Tei ինդեքսի և տրիկուսպիդալ օղի սիստոլիկ էքսկուրսիան (TAPSE) նկարագրությունը:[101-108]

Եռաչափ էխոսրտագրության միջոցով կարելի է ավելի լավ գնահատման հասնել, քան ստանդարտ երկչափ գնահատմամբ, սակայն նշվել են ծավալների և արտամղման ֆրակցիայի թերագնահատման դեպքեր:[109]

Speckle tracking էխոսրտագրությունը բարելավում է ԱՓ ֆունկցիայի քանակական գնահատումը:[110] Հաշվի առնելով ԱՓ բարդ երկրաչափությունը՝ այս փոփոխականներից ոչ մեկը միայնակ բավարար չէ ԱՓ ֆունկցիայի բավարար նկարագրության համար և փորձառու մասնագետի ընդհանուր տպավորությունը հաճախ ավելի կարևոր է, քան եզակի փոփոխականները: Ֆիզիկական լարվածության ընթացքում էխոսրտագրությունը մատակարարում է լրացուցիչ տեղեկություններ ԱՓ ֆունկցիայի մասին: Պետք է նշել, որ ֆիզիկական լարվածության ժամանակ ԹՁԾս արտահայտված բարձրացումը (>30 մմ ս.ս.) արտացոլում է ԱՓ ավելի լավ ֆունկցիան և կապված է ավելի լավ երկարատև ելքի հետ, քան աննշան բարձրացումը կամ անփոփոխությունը:[111] Այս այսպես կոչված կծկողական ռեզերվը վերջերս ցույց է տրվել, որպես արտահայտված ԹՀ պացիենտների մոտ անկախ կանխորոշիչ մարկեր:[111]

ՍՄՌ պատկերումն ավելի ճշգրիտ է ԱՓ մորֆոլոգիայի և ֆունկցիայի գնահատման համար, քան էխոսրտագրությունը և նաև թույլ է տալիս չափել հարվածային ծավալը և ՍԱ: Ցույց են տրվել մի շարք ՍՄՌ կանխորոշիչ մարկերներ, ներառյալ ԱՓ մեծացած ծավալը, ՁՓ նվազած ծավալը, ԱՓ նվազած արտամղման ֆրակցիան և նվազած հարվածային ծավալը: Կան փաստեր այն մասին, որ հետագա հսկողության ՍՄՌ հետազոտությունները կարող են օգտակար լինել ԹՁՀ երկարատև վարման համար՝ ցույց տալով ԱՓ անբավարարությունը մինչև կլինիկական առանձնահատկությունների զարգանալը:[64,66,112,113]

ԱԽԿ-ով հեմոդինամիկ գնահատումն ընդհատակարարում է կարևոր կանխորոշիչ տեղեկատվություն ինչպես ախտորոշման պահին, այնպես էլ հետագա հսկողության ընթացքում: ԱՆ ճնշումը, սրտային ինդեքսը (ՍԻ) և խառը երակային թթվածնի սատուրացիան (SvO_2) ԱՓ ֆունկցիայի և կանխատեսման ամենահզոր ցուցանիշներն են, մինչդեռ ԹԶԾմ քիչ կանխորոշիչ ինֆորմացիա է մատակարարում (բացի ԿԱՊ պատասխանողներից):[96,97,99,100,114] ՍԱ ոչ ինվազիվ գնահատումը rebreathing տեխնիկաներով[71] և bioreactance[115] դեռևս բավականաչափ չի վավերականացվել թույլ տալու համար ռուտին կլինիկական կիրառումը և թերապևտիկ որոշումների կայացումը:

Կան դեռևս անհստակություններ երկարաժամկետ հսկողության ընթացքում ԱԽԿ ժամկետների հետ կապված: Մարտավարությունները տարբերվում են կախված կենտրոններից՝ ռեգուլյար ինվազիվ հեմոդինամիկ գնահատումներից մինչև գերազանցապես ոչ ինվազիվ հետագա հսկողության մարտավարություն: Չկան ապացույցներ, որ ռեգուլյար ԱԽԿ ընդգրկմամբ մոտեցումը կապված է ավելի լավ ելքի հետ, քան գերազանցապես ոչ ինվազիվ մարտավարությունը: Այնուամենայնիվ՝ մասնագետների միջև չկա համաձայնություն, այն մասին, որ ԱԽԿ պետք է իրականացվի այն դեպքերում երբ արդյունքների հիման վրա սպասվում է թերապևտիկ որոշումների կայացում, որը կարող է ներառել դեղորայքի փոփոխություններ և/կամ փոխապատվաստմանը հերթագրման հետ կապված որոշումներ:

6.2.2 **Ֆիզիկական** **աշխատունակություն**

6-րդ պե քայլի թեստը (6MWT), սուբմաքսիմալ ֆիզիկական ակտիվության թեստը մնում է ԹՀ կենտրոններում ամենալայնորեն կիրառվող ֆիզիկական ակտիվության թեստը: Թեստը հեշտ է իրականացնել, այն մատչելի է և ծանոթ պացիենտներին և կենտրոններին: Ինչպես ԹՀ բոլոր գնահատման մեթոդների դեպքում, 6MWT արդյունքները պետք է միշտ մեկնաբանվեն կլինիկական ենթատեքստում: 6-րդ պե քայլի հեռավորության (6MWD) վրա ազդում են բազմաթիվ գործոններ, ներառյալ սեռը, տարիքը, հասակը, քաշը, ուղեկցող հիվանդությունները, O_2 պահանջը, սովորելու

ունակությունը և մոտիվացիան: Այնուամենայնիվ թեստի արդյունքները սովորաբար տրվում են բացարձակ թվերով, այլ ոչ հաշվվածի տոկոսներով: Բացարձակ արժեքները, այլ ոչ 6MWD փոփոխություններն են մատակարարում կանխորոշիչ տեղեկատվություն, սակայն չկա որոշակի սահման, որը կիրառելի է բոլոր պացիենտների համար (տես ստորև):[96,99,116-118] Խորհուրդ է տրվում Borg սանդղակի կիրառումը 6MWT վերջում ջանքի մակարդակի/level of effort որոշման համար: Ավելին, որոշ հետազոտություններ առաջարկում են, որ ծայրամասային O_2 չափմանն սրտի կծկման հաճախության փոփոխության ավելացումը կարող են բարելավել կանխորոշիչ համապատասխանությունը, սակայն այս հայտնագործությունները սպասում են անկախ հաստատման:[119,120]

Սիրտ-անոթային/կարդիոպոլմոնար ֆիզիկական ակտիվության թեստավորումը (CPET) սովորաբար իրականացվում է, որպես առավելագույն ֆիզիկական լարվածության թեստ և կարևոր տեղեկատվություն է մատակարարում ֆիզիկական աշխատունակության, ինչպես նաև գազափոխանակության, վենտիլացիոն արդյունավետության և ֆիզիկական ակտիվության ժամանակ սրտի ֆունկցիայի մասին: ԹՀ կենտրոնների մեծամասնությունը կիրառում է ինկրեմենտալ թեքության գործելակարգը/պրոտոկոլ, չնայած որ թեստը դեռևս չի ստանդարտացվել պացիենտների այս պոպուլյացիայի համար: ԹՀ պացիենտները ցույց են տալիս ցածր վերջնական ածխածնի երկօքսիդի պարցիալ ճնշմամբ (pCO_2), ածխածնի երկօքսիդի բարձր վենտիլացիոն համարժեքներով/ էկվիվալենտ (VE/VCO_2) և թթվածնի ցածր պիկային զավթմամբ (պիկային VO_2) տիպիկ շաբլոն:[121] CPET-ով որոշվող բազմաթիվ փոփոխականներ մատակարարում են կանխորոշիչ տեղեկատվություն, չնայած, որ պիկային VO_2 առավել լայնորեն է կիրառվում թերապևտիկ որոշումների կայացման համար:[106,122-125] CPET մատակարարված ախտորոշիչ և կանխորոշիչ տեղեկատվությունը լրացնում է 6MWT-ից ստացվածին:[122]

6.2.3

Կենսաքիմիական

մարկերներ

Դեռևս չկա ԹՀ կամ թոքային անոթային ռեմոդելավորման սպեցիֆիկ մարկեր,

չնայած այս բնագավառում հայտնաբերված բիոմարկերների բազմազանությանը: Սրանք կարող են խմբավորվել անոթային դիֆունկցիայի մարկերների [ասիմետրիկ դիմերիլարգինին (ADMA), էնդոթելին-1, անգիոպոետիններ, ֆոն Վիլեբրանդի գործոն],[126-131] բորբոքման մարկերներ (C-ռեակտիվ սպիտակուց, ինտերլեյկին 6, քեմոկիններ),[132-135] սրտամկանի սթրեսի մարկերներ (նախասրտերի նատրիուրետիկ պեպտիդ, ուլեդային նատրիուրետիկ պեպտիդ (BNP)NT-proBNP, տրոպոնիններ),[97,118,136-139] ցածր CO և/կամ հյուսվածքային հիպօքսիայի մարկերներ [pCO₂, միզաթթու, աճի տարբերակման գործոն 15 (GDF15), օստեոպոնտին][38,140-142] և երկրորդային օրգանների վնասման մարկերներ (կրեատինին, բիլիռուբին):[91,137] Այս ցուցակը հաստատուն կերպով աճում է, սակայն BNP և NT-proBNP դեռևս մնում են միակ բիոմարկերները, որոնք լայնորեն կիրառվում են ԹՀ կենտրոնների ռուտին պրակտիկայում և կլինիկական փորձերում: BNP/NT-proBNP մակարդակները կորելացվում են սրտամկանի դիսֆունկցիայի հետ և կանխորոշիչ ինֆորմացիա են մատակարարում ախտորոշման պահին և հետագա հսկողության ընթացքում:[143] Նրանք սպեցիֆիկ չեն ԹՀ համար, այլ կարող են բարձր լինել սրտի գրեթե բոլոր հիվանդությունների դեպքում: BNP/NT-proBNP մակարդակները հակված են մեծ փոփոխականության և պետք է մեկնաբանվեն կլինիկական ենթատեքստում: Չկան BNP կիրառման առավելություններ NT-proBNP համեմատությամբ: BNP ունի ավելի հստակ կորելիացիա թոքային հեմոդինամիկայի հետ և ավելի քիչ է ենթարկվում երիկամների ֆունկցիայի ազդեցությանը, մինչդեռ NT-proBNP կանխատեսման ավելի հզոր կանխորոշիչ է:[137]

6.2.4 Կանխատեսման և ռիսկի գործոնների բազմակողմանի գնահատում

Խստորեն խորհուրդ է տրվում ԹՀ պացիենտների մշտական գնահատում ԹՀ մասնագիտացված կենտրոններում: Պահանջվում է բազմակողմանի գնահատում, քանի որ չկա որևէ միայնակ փոփոխական, որը կտրամադրի բավարար ախտորոշիչ և կանխորոշիչ ինֆորմացիա: Ամենակարևոր հարցերը, որոնք պետք է տրվեն ամեն այցելության ժամանակ, հետևյալն են՝ (i) արդյո՞ք կան վերջին գնահատումից հետո

կլինիկական վատթարացման ապացույցներ; (ii) եթե այո, արդյո՞ք կլինիկական վատթարացումը պայմանավորված է ԹՀ հարաճմամբ, թե՞ ուղեկցող հիվանդությամբ; (iii) արդյո՞ք ԱՓ ֆունկցիան կայուն է և բավարար; (iv) արդյո՞ք պացիենտի ընթացիկ վիճակը համապատասխանում է երկարաժամկետ լավ կանխատեսման, i.e. արդյոք պացիենտը համապատասխանում է ցածր ռիսկի չափանիշներին (տես ստորև):

Այս հարցերին պատասխանելու համար անհրաժեշտ է բազմաչափ մոտեցում: Աղյուսակ 13-ում թվարկված են ԹՀ կենտրոններում առավել հաճախ կիրառվող փոփոխականները: Դրանցից բոլորը չէ անհրաժեշտ գնահատել ամեն այցելության ժամանակ: Այնուամենայնիվ, հիմնական ծրագիրը պետք է ընդգրկի ՖԴ որոշումը և ֆիզիկական աշխատունակության առնվազն մեկ չափում, օր.՝ 6MWD կամ CPET: Խորհուրդ է տրվում նաև ԱՓ ֆունկցիայի վերաբերյալ որոշակի տեղեկատվության ստացում BNP/NT-proBNP որոշման կամ էխոսրտագրության իրականացման միջոցով: Առաջարկված փոփոխականների և cut-off արժեքների մեծամասնությունը հիմնված են փորձագետի կարծիքի վրա: Նրանք կարող են կանխորոշիչ տեղեկատվություն մատակարարել և կարող են կիրառվել բուժման որոշումների ուղղորդման համար, սակայն անհատ-պացիենտների դեպքում կիրառումը պետք է զգուշորեն իրականացվի:

Աղյուսակ 13.

Թոքային զարկերակային հիպերտենզիայի ռիսկի գնահատում

Կանխատեսման դետերմինանտներ (գնահատված 1 տարվա մահացություն)	Ցածր ռիսկ <5%	Միջին ռիսկ 5- 10%	Բարձր ռիսկ >10%
Աջ խոռոչների անբավարարության կլինիկական նշաններ	Բացակայում է	Բացակայում է	Առկա է
Ախտանիշների հարաճում	Չկան	Դանդաղ	Արագ
Սինկոպե	Չկան	Պատահական սինկոպե	Կրկնվող սինկոպե

ԱՀԿ ֆունկցիոնալ դաս	I,II	III	IV
6MWD	>440մ	165-440մ	<165մ
Սիրտ-թոքային ֆիզիկական ակտիվության թեստավորում	Պիկային VO_2 >15մլ/ր/կգ (>65% հաշվարկ.) VE/VCO_2 թեքություն<36	Պիկային VO_2 11-15մլ/ր/կգ (35-65% հաշվարկ.) VE/VCO_2 թեքություն 36-44.9	Պիկային VO_2 <11-15մլ/ր/կգ (<35% հաշվարկ.) VE/VCO_2 թեքություն ≥ 45
Պլազմայում NT-proBNP մակարդակ	BNP < 50ng/l NT-proBNP<300նգ/լ	BNP 50-300նգ/լ NT-proBNP 300-1400նգ/լ	BNP >300նգ/լ NT-proBNP>1400նգ/լ
Պատկերում (էխոսրտագրություն, ՍՄՌ պատկերում)	ԱՆ մակերեսը <18 սմ ² Պերիկարդի արտաքին չկա	ԱՆ մակերեսը 18-26 սմ ² Պերիկարդի արտաքին չկա կամ նվազագույն	ԱՆ մակերեսը >26 սմ ² Պերիկարդի արտաքին
Հեմոդինամիկա	ԱՆՃ<8մմ ս.ս. ՍԻ ≥ 2.5 լ/ր/մ ² SvO ₂ >65%	ԱՆՃ 8-14մմ ս.ս. ՍԻ 2.0-2.4լ/ր/մ ² SvO ₂ 60-65%	ԱՆՃ>14մմ ս.ս. ՍԻ < 2.0լ/ր/մ ² SvO ₂ <60%

Ցույց տրված մահացության թվերը կոպիտ հաշվարկներ են, և պատկերված փոփոխականները ամենաշատն ուսումնասիրվել են ԻԹԶՀ պացիենտների մոտ: Ոչ բոլոր փոփոխականները կարող են լինել միևնույն ռիսկի խմբում և անհատ-պացիենտների բուժման մասին որոշումները պետք է կայացվեն բազմակողմանի գնահատման ուղղորդմամբ: Անհատական ռիսկը հետագայում փոփոխվում է այլ գործոնների ազդեցությամբ, ինչպիսիք են պացիենտության հարաճման արագությունը և աջ փորոքային անբավարարության նշանների կամ սինկոպեի, առկայությունը կամ բացակայությունը, ինչպես նաև ուղեկցող հիվանդություններով, տարիքով, սեռով,

զուգահեռ/background բուժմամբ և ԹԶՀ ենթատիպով:

Վերջապես, ԹԶՀ պացիենտների գնահատումը պետք է տեղեկատվություն մատակարարի ուղեկցող հիվանդությունների և պացիենտության բարդությունների մասին: Պարբերաբար պետք է իրականացվեն ԷՍԳ՝ կլինիկորեն նշանակալի առիթմիաների հայտնաբերման համար, որոնք հաճախ են առաջանում պացիենտների այս պոպուլյացիայում:[33] ԹԶՀ պացիենտները պատահականորեն դիմում են հարաճող հիպօքսեմիայով և կարող են երկարատև O_2 -թերապիայի թեկնածուներ լինել: Ավելին, ցածր p_aCO_2 կապված է նվազած թոքային արյունահոսքի հետ և ունի կանխորոշիչ հետևանքներ:[38] Այսպիսով զարկերակային կամ մազանոթային արյան գազերը կարևոր տեղեկություններ են մատակարարում և պետք է լինեն մշտական կլինիկական գնահատման մաս, առնվազն կլինիկական վատթարացման դեպքերում: Որպես այլընտրանք կարող է կիրառվել ծայրամասային O_2 սատուրացիան, սակայն այն ավելի քիչ վստահելի է և ինֆորմացիա չի տրամադրում p_aCO_2 վերաբերյալ: Խորհուրդ տրվող հիմնական լաբորատոր ախտորոշման գործընթացը (ի հավելում BNP/NT-proBNP) ներառում է արյան ձևավոր տարերի հաշվարկը և միջազգային նորմալացված հարաբերությունը (INR) (վիտամին K անտագոնիստներ ստացող պացիենտների մոտ), ինչպես նաև շիճուկային նատրիումի, կալիումի, կրեատինինի, միզաթթվի, ասպարտատ ամինոտրանսֆերազայի (ASAT), ալանին ամինոտրանսֆերազայի (ALAT) (ERA ստացող պացիենտների մոտ) և բիլիռուբինի որոշումը: Ավելին, տրոպոնինը, միզաթթուն, երկաթի պարունակությունը և վահանագեղձի ֆունկցիան պետք է որոշվեն նվազագույնը տարին մեկ անգամ կամ երբ պացիենտը ներկայանում է կլինիկական վիճակի վատթարացմամբ: Աղյուսակ 14 և 15 մատակարարում են հետագա հսկողության ընթացքում ԹԶՀ պացիենտների գնահատման վերաբերյալ մանրակրկիտ խորհուրդներ:

Աղյուսակ 14.

**Թոքային զարկերակային հիպերտենզիայով պացիենտների առաջարկված
հետագա հսկողության ժամկետները և գնահատումը**

	Սկզբում	Յուր. 3-6 ամիսը	Յուր. 6-12 ամիսը	Բուժման փոփոխությունից 3-6 ամիս անց	Կլինիկական վատթարացման դեպքում
Բժշկական գնահատում և ֆունկցիոնալ դասի որոշում	+	+	+	+	+
ԷՍԳ	+	+	+	+	+
6MWT/Borg հևոցի սանդղակ	+	+	+	+	+
CPET	+		+		+
Էխո	+		+	+	+
Հիմնական լաբորատոր	+	+	+	+	+
Ընդլայնված լաբորատոր	+		+		+
Արյան գազերի անալիզ	+		+	+	+
Աջ խոռոչների կաթետերիզացիա	+		+	+	+

Աղյուսակ 15.

Թոքային զարկերակային հիպերտենզիայի ծանրության աստիճանի և բուժմանը կլինիկական պատասխանի գնահատման խորհուրդներ

Խորհուրդներ	Դաս	Մակ	Հղում
Խորհուրդ է տրվում կլինիկական գնահատականից, ֆիզիկական ակտիվության թեստերց, բիոքիմիական մարկերներից և էխոսրտագրական և հեմոդինամիկ գնահատականներից ստացված տվյալների հիման վրա (Աղյուսակ 13 և 14) ԹԶՀ պացիենտների ծանրության գնահատում	I	C	96,97 99
Խորհուրդ է տրվում կայուն պացիենտների մոտ իրականացնել պարբերական երկարաժամկետ հսկողության գնահատումներ յուրաքանչյուր 3-6 ամիսը (Աղյուսակ 14)	I	C	98
Ցածր ռիսկի պրոֆիլի նվաճումը/պահպանումը (Աղյուսակ 13) խորհուրդ է տրվում, որպես ԹԶՀ պացիենտների բուժմանը ադեկվատ պատասխան	I	C	96- 99
Միջին ռիսկի պրոֆիլի նվաճումը/պահպանումը (Աղյուսակ 13) պետք է	Ila	C	96-

քննարկվի, որպես ԹԶՀ պացիենտների բուժմանը ոչ ադեկվատ պատասխան			99
--	--	--	----

6.2.5 **Պացիենտի վիճակի բնութագրումը**

Վերջին բաժնում նկարագրած բազմակողմանի գնահատման հիման վրա պացիենտը կարող է դասակարգվել, կլինիկական վատթարացման կամ մահվան ցածր, միջին և բարձր ռիսկի խմբերում (Աղյուսակ 13): Իհարկե կան բազմաթիվ այլ գործոններ, որոնք ազդում են պացիենտության արտահայտման և կանխատեսման վրա, որոնց վրա հնարավոր չէ ազդել ԹԶՀ թերապիայով, ներառյալ՝ տարիքը, սեռը, հիմքում ընկած հիվանդությունը և ուղեկցող հիվանդությունները: Չնայած, որ վստահելի անհատական կանխատեսումը միշտ բարդ է, ցածր ռիսկի խումբ դասակարգված պացիենտներն ունեն 1 տարվա մահացության գնահատված <5% ռիսկ: Հիմնականում այս պացիենտները ներկայանում են ոչ պրոգրեսիվող հիվանդությամբ ԱՀԿ I կամ II ՖԴ 6MWD>440մ-ով և կլինիկակորեն նշանակալի ԱՓ դիսֆունկցիայի բացակայությամբ: Գնահատված 1 տարվա մահացությունը միջին ռիսկի խմբում 5-10% է: Այս պացիենտները սովորաբար դիմում են ԱՀԿ III ՖԴ-ով, չափավոր խանգարված ֆիզիկական ակտիվությամբ և ԱՓ դիսֆունկցիայի նշաններով, սակայն առանց ԱՓ անբավարարության: Բարձր ռիսկի խմբի պացիենտներն ունեն գնահատված 1 տարվա մահացություն >10%: Այս պացիենտները դիմում են ԱՀԿ III կամ IV ՖԴ, հարաճող պացիենտության նշաններով և ծանր ԱՓ դիսֆունկցիայով, կամ ԱՓ անբավարարությամբ և երկրորդային օրգանների դիսֆունկցիայով:

Աղյուսակ 13-ում ցույց տրված փոփոխականները կարող են չունենալ հստակ վարքագիծ, այսինքն կարող են դասվել տարբեր ռիսկի խմբերի մեջ: Կրկին, թերապևտիկ որոշումները պետք է որոշվեն ընդհանուր գնահատման հիման վրա:

6.2.6 **Բուժման նպատակները և երկարաժամկետ հսկողության մարտավարությունը**

ԹԶՀ պացիենտների բուժման ընդհանուր նպատակն է հանդիսանում ցածր ռիսկի

վիճակը (Աղյուսակ 13), որը սովորաբար կապված է ֆիզիկական ակտիվության լավ ունակությամբ, կյանքի լավ որակով, ԱՓ լավ ֆունկցիայով և մահացության ցածր ռիսկով: Մասնավորապես դա նշանակում է պացիենտին հասցնել և/կամ պահել ԱՀԿ II ՖԴ-ում, երբ հնարավոր է: Պացիենտների մեծամասնության մոտ սա կուղեկցվի գրեթե նորմալ կամ նորմալ 6MWD-ով: Առաջարկվել են 6MWD բուժման բազմաթիվ նպատակներ՝ ներառյալ >380մ, >440մ, >500մ:[96,99,116-118,144] Այս թվերից յուրաքանչյուրը հիմնված է ընտրված կոհորտներից ապրելիության անալիզների վրա կամ փորձագետների կարծքի վրա: Ներկա ուղեցույցները որդեգրում են >440մ շեմը՝ ինչպես առաջարկվել է Թոքային հիպերտենզիայի վերաբերյալ 5-րդ աշխարհի սիմպոզիումում,[145] քանի որ այս թիվը ստացվել է մինչև օրս հետազոտված ամենամեծ կոհորտից:[99] Այնուամենայնիվ պետք է քննարկվեն անհատական ռիսկի գործոններ և կարող են ընդունելի լինել ավելի ցածր արժեքներ տարեց պացիենտների կամ ուղեկցող հիվանդություններ ունեցող պացիենտների մոտ, մինչդեռ նույնիսկ >440 մ կարող է բավարար չլինել երիտասարդ, այլ տեսանկյուններից առողջ պացիենտների մոտ: Մասնավորապես այդ պացիենտների մոտ պետք է պարբերաբար կիրառվի CPET, քանի որ այն մատակարարում է ֆիզիկական ակտիվության հնարավորության և ԱՓ 'աշխատունակության' առավել օբյեկտիվ ինֆորմացիա:

Հարկ է նշել, որ բուժման այս նպատակները միշտ չեն իրատեսական և կարող են հասանելի չլինել առաջընթաց/հարաճուն հիվանդությամբ, ծանր ուղեկցող հիվանդություններով և շատ ծեր պացիենտների մոտ:

6.3

Բուժում

ԹԶՀ պացիենտների բուժումն առաջընթաց կերպով զարգացել է վերջին տասնամյակի ընթացքում՝ ընդ որում այն ավելի բարդացել է և ավելի արդյունավետ է դարձել:[146-148] ԹԶՀ պացիենտների բուժման գործընթացը պետք է քննարկվի, որպես սովորական դեղորայքի նշանակում, սակայն այն բնութագրվում է բարդ մարտավարությամբ, որն ընդգրկում է ծանրության սկզբնական գնահատում և

բուժմանը հաջորդող պատասխանի գնահատում:
ԹԶՀ պացիենտների բուժման ներկայիս մարտավարությունը կարող է բաժանվել երեք հիմնական քայլերի:[149]

- (1) Սկզբնական մոտեցումն ընդգրկում է հիմնական չափումները (ֆիզիկական ակտիվություն և վերահսկվող/supervised ռեհաբիլիտացիա, հղիության, ծնելության վերահսկում և հետ-դաշտանադադարային հորմոնային բուժում, ընտրողական վիրահատություն, ինֆեկցիաների կանխարգելում, հոգեւոցիալական աջակցում, բուժման կատարողականություն, գենետիկ խորհրդատվություն և ճանապարհորդություն), աջակցող թերապիա (օրալ հակակոագուլյանտներ, միզամուղներ, O₂, դիգոքսին), ուղեգրում մասնագիտացված կենտրոններ և սուր վազոռեակտիվ թեստավորում՝ ԿԱՊ մշտական բուժման ցուցման համար:
- (2) Երկրորդ քայլը ներառում է բարձր դեղաչափերով ԿԱՊ սկզբնական բուժում վազոռեակտիվ պացիենտների մոտ կամ ԹԶՀ համար հաստատված դեղորայքով ոչ վազոռեակտիվ պացիենտների համար՝ համապատասխան պացիենտի կանխորոշման ռիսկին (Աղյուսակ 13) և ռեկոմենդացիայի աստիճանին և ապացուցողական հիմքի մակարդակին բաղադրիչներից յուրաքանչյուրի կամ նրանց համակցության համար:
- (3) Երրորդ մասը կապված է սկզբնական բուժման արդյունավետության հետ. ոչ ադեկվատ պատասխանի դեպքում խորհուրդ են տրվում հաստատված դեղորայքի համակցությունների կիրառում և թոքերի փոխպատվաստում:

6.3.1

Հիմնական

միջոցառումներ

ԹԶՀ պացիենտները պահանջում են հիմնական օրվա ակտիվության հետ կապված կշռադատված/ sensible խորհրդատվություն և կարիք ունեն լուրջ քրոնիկական կյանքին վտանգ սպառնացող պացիենտության հետ կապված անհստակությունների ադապտացում: Ախտորոշումը սովորաբար բերում է որոշ աստիճանի սոցիալական մեկուսացման:[150]Պացիենտներին և նրանց ընտանիքի անդամներին քաջալերելը

միանալ աջակցող խմբերին կարող է դրական արդյունք ունենալ հաղթահարման, վստահության և կանխատեսման վրա: Հիմնական չափումների վերաբերյալ խորհուրդները բերված են Աղյուսակ 16-ում:

Աղյուսակ 16.

Հիմնական միջոցառումների խորհուրդներ

Խորհուրդներ	Դաս	Մակ	Հղում
ԹԶՀ բոլոր պացիենտներին խորհուրդ է տրվում խուսափել հղիությունից	I	C	160, 161
Խորհուրդ է տրվում ԹԶՀ պացիենտների իմունիզացիա ինֆլուենզայի և պնևմոկոկային ինֆեկցիայի դեմ	I	C	
ԹԶՀ պացիենտներին խորհուրդ է տրվում հոգե-սոցիալական աջակցում	I	C	168
Վերահսկվող ֆիզիկական ռեհաբիլիտացիայի հարցը պետք է քննարկվի ֆիզիկական deconditioned վիճակում գտնվող դեղորայքային բուժում պացիենտների մոտ	Ila	B	153-157
Թոփքի ընթացքում O ₂ նշանակումը պետք է քննարկվի ԱՀԿ III և IV ՖԴ պացիենտների մոտ և նրանց մոտ, ում զարկերակային արյան մեջ O ₂ պարցիալ ճնշումը հաստատուն կերպով <8կՊա (60mmHg):	Ila	C	
Ընտրողական վիրաբուժության մեջ բոլոր հնարավոր դեպքերում էպիդուրալ անզգայացումը պետք է նախընտրել ընդհանուր անզգայացումից:	Ila	C	
Հյուծող ֆիզիկական ակտիվությունը, որը բերում է անհանգստացնող ախտանիշների առաջացման խորհուրդ չի տրվում ԹԶՀ պացիենտներին:	III	C	

6.3.1.1 Ֆիզիկական ակտիվություն և վերահսկվող ռեհաբիլիտացիա 2009թ ԹԶ ուղեցույցներում առաջարկվում էր, որ ԹԶՀ պացիենտները քաջալերվեն ակտիվ լինել ախտանիշների առաջացման սահմաններում:[151] Խորհուրդ էր տրվում,

որ պացիենտները խուսափեն ծանր ֆիզիկական ակտիվությունից, որը բերում է հյուծող ախտանիշների, սակայն ֆիզիկական deconditioned վիճակում պացիենտները կարող են անցնել վերահսկվող ֆիզիկական ռեհաբիլիտացիայի: Սա հիմնված է եղել ռանդոմիզացված վերահսկվող հետազոտության (RCT) վրա, որը ցույց է տվել ֆիզիկական ակտիվության և ֆունկցիոնալ ակտիվության և կյանքի որակի բարելավում ԹՀ պացիենտների մոտ, որոնք մասնակցել են մարզումների ծրագրին՝ համեմատած չմարզվող հսկիչ/կոնտրոլ խմբի հետ:[152] Այդ ժամանակից սկսած տարբեր լրացուցիչ չվերահսկվող փորձեր հաստատել են այս տվյալները՝ ֆիզիկական մարզումների տարբեր մոդելների կիրառմամբ:[153-157] Հրատարակվել են լրացուցիչ երկու RCT, որոնք ցույց են տվել, որ մարզված ԹՀ պացիենտները հասել են ֆիզիկական ակտիվության ավելի բարձր մակարդակի, ունեցել են նվազ արտահայտված դյուրհոգնելիություն և ցույց են տվել բարելավված 6MWD, կարդիոռեսպիրատոր ֆունկցիա և պացիենտների կողմից նշվող կյանքի որակ՝ չմարզվող հսկիչ խմբերի համեմատությամբ:[158,159] Բոլոր այս հետազոտությունների «նմուշի» չափը բավականաչափ փոքր է եղել (տատանվելով 18-ից 183 պացիենտի սահմաններում) և բոլոր սկզբնական մարզումները եղել են խիստ վերահսկման տակ և որոշ դեպքերում՝ իրականացվել են ներհիվանդանոցային պայմաններում:

Ռեկոմենդացիան սահմանափակված է ֆիզիկական ռեհաբիլիտացիայի և մարզման ինտենսիվության և տևողության մասին գիտելիքների թերություններով: Ավելին, վերահսկման բնութագիրները և ախտանիշների, ֆիզիկական ակտիվության և ֆունկցիոնալ ունակության բարելավման մեխանիզմները պարզ չեն, ինչպես նաև կանխատեսման վրա հնարավոր ազդեցությունը: Ֆիզիկական մարզումների ծրագիրները պետք է իրականացվեն ԹՀ պացիենտների խնամքի և compromised պացիենտների ռեհաբիլիտացիայի վրա մասնագիտացված կենտրոնների կողմից: Ավելին, ռեհաբիլիտացիոն ծրագիրը սկսելուց առաջ պացիենտները պետք է բուժվեն դեղորայքային բուժման լավագույն ստանդարտների համաձայն և գտնվեն կայուն կլինիկական վիճակում վերահսկվող:

6.3.1.2 Հղիություն, ծնելիության վերահսկում և հետ-դաշտանադադարային հորմոնային բուժում

ԹԶՀ դեպքում հղիությունը կապված է մնում զգալի մահացության հետ: Այնուամենայնիվ, վերջին զեկույցները ցույց են տալիս, որ ԹԶՀ դեպքում հղիությունների ելքը բարելավվել է, առնվազն, երբ ԹԶՀ լավ վերահսկվող է, մասնավորապես՝ ԿԱՊ երկարատև բուժվող պացիենտների մոտ:[160] 3 տարվա ընթացքում 13 մասնակից կենտրոններում նշվել է 26 հղիություն: Երեք կին (12%) մահացել է և մեկի մոտ (4%) ձևավորվել է ուրգենտ սրտի և թոքերի փսխապատվաստում պահանջող աջ փորոքի անբավարարություն: Եղել են ութ հղիության ընդհատումներ՝ երկուսը սպոնտան և երկուսը հրահրված: Տասնվեց հղիություն (62%) բարեհաջող է եղել, այսինքն կանայք ծնել են առողջ երեխաների՝ առանց բարդությունների: 1999 և 2000 միջև ԱՄՆ հինգ կենտրոններում կատարված հետազոտության ընթացքում վարել են 18 հղիություններ երեք մահով (17%):[161] Այս տվյալները պետք է հաստատվեն ավելի խոշոր հետազոտություններով մինչև ԹԶՀ բոլոր պացիենտների համար չհղիանալու ընդհանուր ռեկոմենդացիայի վերանայումը: Ծնելիության հսկողության ճշգրիտ մեթոդների մասին առկա է ավելի քիչ համաձայնություն: Պատնեշային հակաբեղմնավորիչ մեթոդները պացիենտի համար ապահով են, սակայն ունեն անկանխատեսելի ազդեցություն: Միայն պրոգեստերոնով դեղամիջոցները, ինչպիսիք են մեդրոքսիպրոգեստերոն ացետատը և էտոնոգեստրելը արդյունավետ մոտեցումներ են կոնտրացեպցիայի և էստրոգենների հետ պոտենցիալ խնդիրներից, ինչպիսիք են հին սերնդի մինի-հաբերի հետ կապվածները, խուսափելու համար:[162] Պետք է հիշել, որ ERA բուսենտանը կարող է նվազեցնել օրալ հակաբեղմնավորիչների արդյունավետությունը: Լեվոնոգեստրել-ռիլիզինգ ներարգանդային պարույրները ևս արդյունավետ են, սակայն հազվադեպ ներմուծման ժամանակ կարող են բերել վազովազալ ռեակցիայի առաջացման, որը ևս վատ է տանելի ծանր ԹԶՀ դեպքում: [162] Կարող է նաև կիրառվել երկու մեթոդների համակցություն: Հղիացած պացիենտը պետք է տեղեկացվի հղիության բարձր ռիսկայնության մասին, և պետք է քննարկվի հիղության ընդհանուրման հարցը: Այն պացիենտները, որոնք ընտրում են շարունակել

հղիությունը, պետք է բուժվեն հիվանդություն-ուղղված բուժման մեթոդներով, պլանավորված ընտրողական ծննդալուծմամբ և մանկաբարձների և ԹԶՀ թիմի արդյունավետ սերտ համագործակցությամբ:[163,164]

Պարզ չէ արդյոք հորմոնալ բուժման կիրառումը հետդաշտանադադարային շրջանում գտնվող ԹԶՀ կանանց մոտ նպատակահարմար է: Այն կարող է քննարկվել դաշտանադադարի անտանելի ախտանիշների դեպքում օրալ հակակոագուլյանտների հետ մեկտեղ:

6.3.1.3 *Էլեկտիվ վիրահատություն*

Էլեկտիվ վիրահատությունը ԹԶՀ պացիենտների մոտ ունի սպասվող բարձր ռիսկ: Պարզ չէ անզգայացման որ եղանակն է գերադասելի, սակայն էպիդուրալը հավանաբար ավելի լավ տանելի է, քան ընդհանուր անզգայացումը:[165-167] Սովորաբար օրալ թերապիայի վրա պահվող պացիենտները կարող են պահանջել ժամանակավոր անցում ն/ե կամ նեբուլայզերներով բուժման, մինչև կկարողանան կուլ տալ և արտորթել օրալ ընդունված դեղամիջոցները:

6.3.1.4 *Ինֆեկցիաների կանխարգելումը*

ԹԶՀ պացիենտները ենթակա են թոքաբորբի զարգացման, որը մահվան պատճառ է հանդիսանում 7% դեպքերում:[34] Չնայած, որ չկան վերահսկվող հետազոտություններ, խորհուրդ է տրվում ինֆլուենցայի և պնևմոկոկալ թոքաբորբի դեմ պատվաստում:

6.3.1.5 *Հոգեւոցիալական աջակցում*

ԹՀ պացիենտների և նրանց ընտանիքների հոգեբանական, սոցիալական (ներառյալ ֆինանսական), էմոցիոնալ և հոգեկան ֆունկցիայի վրա զգալի ազդեցություն ունեցող հիվանդություն է:[168] Այս պացիենտներին վարող թիմերը պետք է հմտություններ և փորձ ունենան այս բոլոր բնագավառների խնդիրները գնահատելու և լուծելու, օր՝ հոգեբուժություն, կլինիկական հոգեբանություն, բարեկեցություն և սոցիալական աշխատանք: Պացիենտների աջակցման խմբերը կարող են ևս կարևոր դեր խաղալ և պացիենտներին պետք է խորհուրդ տրվի դրանց միանալ:

ԹՀ հիվանդություն է, որը կարող է զգալիորեն կյանքը սահմանափակել: Հոգեբանական և սոցիալական աջակցումից բացի պետք է լինի պրոակտիվ խնամքի պլանավորում՝ անհրաժեշտության դեպքում մասնագիտացված պալիատիվ խնամքի կենտրոն ուղեգրման հնարավորությամբ:

6.3.1.6

Բուժմանը

հակվածություն/adherence

Դեղորայքային բուժմանը հակվածությունը պետք է պարբերաբար ստուգվի՝ կապված ԹՀ բուժման բարդության և պացիենտների կամ ոչ մասնագետ թերապևտների կողմից բուժման սպոնտան կերպով հնարավոր կրճատումների կամ փոփոխությունների հետ կապված:

6.3.1.7

Ճանապարհորդություն

Չկան թոփքի սիմուլյացիայի կիրառմամբ հետազոտություններ ԹՀ պացիենտների մոտ երկարատև թոփքների ընթացքում լրացուցիչ O₂ պահանջի հայտնաբերման համար: Հիպոքսիայի հայտնի ֆիզիոլոգիական ազդեցություններն առաջարկում են O₂ նշանակում ԱՀԿ III և IV ՖԴ պացիենտներին, և այն պացիենտներին, ում զարկերակային արյան O₂ ճնշումը հաստատուն < 8կՊա է (60մմ ս.ս.):[169] 2 լ/ր հոսքի արագությունը կբարձրացնի ներշնչված O₂ ճնշումը մինչև ծովի մակերևույթի մակարդակին դիտվող արժեքները: Համանման կերպով նման պացիենտները պետք է խուսափեն >1500-2000մ բարձրություններում գտնվելուց առանց լրացուցիչ O₂: Պացիենտներին պետք է խորհուրդ տրվի ճանապարհորդել իրենց ԹՀ մասին գրված ինֆորմացիայով և նրանց պետք է խորհուրդ տվի, ինչպես կապվել տեղային՝ իրենց ճանապարհորդության վայրին առավել մոտիկ ԹՀ կենտրոնների հետ:

6.3.1.8

Գենետիկ

խորհրդատվություն

Գենետիկ խորհրդատվություն պետք է առաջարկվի ԹՀ ընտրված/selected պացիենտներին (մանրամասն բաժին 5.1.12-ում):[26] Դրական և բացասական արդյունքների հոգեբանական ազդեցության պատճառով գենետիկ թեստավորումը և խորհրդատվությունը պետք է տրվեն համապատասխան տեղային կարգավորումների՝

մուլտիդիսցիպլինար թիմի դեպքում ԹՀ մասնագետների, գենետիկ խորհրդատուների, գենետիկների, հոգեբանների և բուժքույրերի հասանելիությամբ: Ախտահարված անհատները և ռիսկի խմբում գտնվող ընտանիքի անդամները կարող են ցանկություն ունենալ իրենց մուտացիայի կարգավիճակը/ստատուսը ընտանիքի պլանավորման նպատակով: Ներկայիս վերարտադրողական/ռեպրոդուկցիայի տարբերակները BMPR2 մուտացիայի կրողների համար հետևյալն են՝ երեխա չունենալ, չիրականացնել ոչ մի պրենատալ գենետիկ թեստավորում (ռեպրոդուկտիվ հնարավորություն), ենթարկվել պրենատալ կամ նախաիմպլանտացիոն գենետիկ ախտորոշման,[170] սեռական քջիջների դոնորներին դիմելու կամ որդեգրելու համար:

6.3.2

Աջակցող

բուժում

Աջակցող բուժման խորհուրդները բերված են Աղյուսակ 17-ում:

6.3.2.1

Օրալ

հակակոագուլյանտներ

ԻԹՀՀ պացիենտների մոտ հետմահու քննության ժամանակ առկա է անոթների թրոմբոտիկ ախտահարման բարձր տարածվածություն:[171] Նշվել են նաև կոագուլյացիայի և ֆիբրինոլիզի ուղիների անոմալիաներ:[172-174] Երակային թրոմբոէմբոլիայի այլ բարձր ռիսկի գործոնների հետ մեկտեղ, ներառյալ՝ սրտային անբավարարությունը և անշարժությունը, սա ներկայացնում է ԹՀՀ դեպքում հակակոագուլյացիոն թերապիայի հիմնավորում: Հակակոագուլյացիոն բուժման դրական արդյունքը սահմանափակվում է ԻԹՀՀ, ԺԹՀՀ և անոռեքսիզեններով պայմանավորված ԹՀՀ-ով և հիմնականում ռետրոսպեկտիվ է և հիմնված մեկ կենտրոնի փորձի վրա:[84,171] Ռեգիստրների և RCT տվյալները հետերոգեն են և ոչ համոզիչ:[175-177] ԱԹՀՀ դեպքում հակակոագուլյացիոն բուժման պոտենցիալ դրական արդյունքները նույնիսկ նվազ պարզ են:

Աղյուսակ 17.

Աջակցող բուժման խորհուրդներ

Խորհուրդներ	Դաս	Մակ	Հղում
-------------	-----	-----	-------

Միզամուղներով բուժումը խորհուրդ է տրվում ԱՓ անբավարարության և հեղուկի պահման/ռետենցիայի նշաններով ԹԶՀ պացիենտներին	I	C	178
ԹԶՀ պացիենտներին շարունակական երկարաժամկետ O_2 բուժում խորհուրդ է տրվում, երբ զարկերակային արյան O_2 պարցիալ ճնշումը հաստատուն կերպով $<8կՊա$ (60mmHg)	I	C	179
Օրալ հակակոագուլյանտներով բուժումը կարող է քննարկվել ԻԹԶՀ, ՀԹԶՀ և անոռեքսիզենների օգտագործմամբ պայմանավորված ԹԶՀ պացիենտների մոտ	IIb	C	84.171, 175-177
ԹԶՀ պացիենտների մոտ կարող է քննարկվել անեմիայի և/կամ երկաթի պարունակության շտկումը	IIb	C	184
ԹԶՀ պացիենտներին խորհուրդ չի տրվում անգիոտենզին փոխակերպող ֆերմենտի ինհիբիտորների, անգիոտենզինային 2 ընկալիչների անտագոնիստների, բետա-պաշարիչների և իվաբրադինի կիրառումը, բացառությամբ ուղեկցող հիվանդությունների բուժման համար անհրաժեշտության դեպքում (օր՝ բարձր զարկերակային ճնշում, կորոնար զարկերակների հիվանդություն կամ ձախ փորոքային անբավարարություն):	III	C	

Ներերակային պրոստագլանդիններով երկարատև բուժում ստացող ԹԶՀ պացիենտները հիմնականում հակակոագուլյացիայի են ենթարկվում հակացուցումների բացակայության դեպքում՝ մասնակիորեն պայմանավորված կաթետեր-ասոցացված լրացուցիչ թրոմբոզի ռիսկով: ԹԶՀ դեպքում նոր օրալ հակակոագուլյանտների դերը հայտնի չէ: ԱԹԶՀ բուժման վերաբերյալ լրացուցիչ ինֆորմացիան բերված է անհատական գլուխներում:

6.3.2.2

Միզամուղներ

Դեկոմպենսացված աջ փորոքային անբավարարությունը բերում է հեղուկի պահման, բարձր կենտրոնական երակային ճնշման, լյարդային կանգի, ասցիտի և պերիֆերիկ այտուցների առաջացման: Չնայած, որ չկան ԹԶՀ դեպքում միզամուղների կիրառման

վերաբերյալ RCT, կլինիկական փորձը հեղուկով գերբեռնվածությամբ պացիենտների մոտ այս բուժման դեպքում ցույց է տալիս հստակ ախտանիշային դրական արդյունք: Միզամուղի և նրա դեղաչափի ընտրությունը կարող է թողնվել ԹԶՀ թերապևտին:[178] Ալդոստերոնի անտագոնիստների ավելացումը պետք է ևս քննարկվի՝ պլազմայում էլեկտրոլիտների մակարդակի պարբերական որոշմամբ: Կարոնոր է միզամուղների կիրառման դեպքում պացիենտների մոտ երիկամների ֆունկցիայի և արյան բիոքիմիական անալիզների մոնիտորինգը՝ հիպոկալեմիայից և նվազած շրջանառող արյան ծավալի ազդեցություններից խուսափելու համար, որոնք կբերեն պրե-ռենալ երիկամային անբավարարության:

6.3.2.3

Թթվածին

Չնայած, որ ցույց է տրվել ԹԶՀ պացիենտների մոտ O_2 կիրառման դեպքում ԹԱԴ նվազում՝ չկան երկարատև O_2 -թերապիայի/բուժման դրական արդյունքների վերաբերյալ ռանդոմիզացված երկարատև տվյալներ: ԹԶՀ պացիենտների մեծամասնությունը, բացի CHD և թոքայինից-համակարգային շունտեր ունեցողներից, ունեն թթվածնային հիպօքսեմիայի ցածր աստիճաններ հանգիստ վիճակում, եթե չունեն բաց օվալ անցք: Կան տվյալներ, որոնք ցույց են տալիս, որ գիշերային O_2 -բուժումը չի փոփոխում հարաճուն էյզենմենզերի համախտանիշի բնականոն ընթացքը/natural history:[179] ԹՔՕՀ պացիենտների մոտ ուղղորդումը կարող է հիմնված լինել ապացուցողական բազայի վրա, եթե զարկերակային արյան O_2 ճնշումը հաստատուն $< 8կՊա$ է (60մմ ս.ս., այլ կերպ $< 91\%$ զարկերակային O_2 սատուրացիա), պացիենտներին խորհուրդ է տրվում O_2 ստացում զարկերակային արյան մեջ $> 8կՊա$ ճնշման հասնելու համար:[169] Ամբուլատոր O_2 կարող է քննարկվել, երբ կան ախտանիշների բարելավման և ֆիզիկական լարվածության ժամանակ շտկելի դեսատուրացիայի ապացույցներ:

6.3.2.4 *Դիգոքսին և այլ սիրտ-անոթային դեղամիջոցներ*

Ցույց է տրվել, որ դիգոքսինը ԻԹԶՀ ժամանակ սուր կերպով/acutely բարելավում է ՍԱ, այդուհանդերձ երկարատև նշանակման դեպքում արդյունավետությունը հայտնի

չէ:[180] Այն կարող է տրվել նախասրտային տախիառիթմիաներով ԹԶՀ պացիենտներին փորոքների կծկման հաճախականության նվազեցման համար:

Չկան համոզիչ հասանելի տվյալներ ԹԶՀ պացիենտների մոտ անգիոտենզին փոխակերպող ֆերմենտի պաշարիչների, անգիոտենզինային II ընկալիչների անտագոնիստների, բետա-պաշարիչների կամ իվաբրադինի կիրառման արդյունավետության և անվտանգության մասին:

6.3.2.5 *Անեմիա և երկաթի սպալուս*

Երկաթի դեֆիցիտը սովորական է ԹԶՀ պացիենտների մոտ և նշվում է ԻԹԶՀ պացիենտների 43%, SSc-ԹԶՀ պացիենտների 46% և էյզենմենզերի համախտանիշով պացիենտների 56% մոտ:[181-183] Բոլոր այս դեպքերում նախնական տվյալները ցույց են տալիս, որ երկաթի դեֆիցիտը կապված է ֆիզիկական աշխատունակության նվազման և, հավանական է, ավելի բարձր մահացության հետ՝ անկախ անեմիայի առկայությունից կամ ծանրության աստիճանից:[181,182,184,185] Այս տվյալների հիման վրա ԹԶՀ պացիենտների մոտ պետք է իրականացվի երկաթի պարունակության մշտական մոնիթորինգ, և երկաթի դեֆիցիտի հայտնաբերումը պետք է պոտենցիալ պատճառների փնտրման համար խթան/տրիգեր հանդիսանա: Երկաթի դեֆիցիտով պացիենտների մոտ պետք է քննարկվի/իրականացվի երկաթի պարունակության վերականգնում: Որոշ հետազոտությունների արդյունքներ ենթադրում են, որ ԹԶՀ պացիենտների մոտ օրալ երկաթի ներծծումը խանգարված է, այսպիսով կարող է գերադասելի լինել երկաթի ն/ե նշանակումը:[181,184,186] Այնուամենայնիվ վերահսկվող հետազոտությունների տվյալները բացակայում են:

6.3.3. **Սպեցիֆիկ դեղորայքային բուժում**

6.3.3.1 *Կալցիումական անցուղիների պաշարիչներ*

Հարաճուն կերպով ճանաչվել է, որ ԻԹԶՀ պացիենտների միայն քիչ քանակության մոտ է դիտվում ԱԽԿ ժամանակ սուր անոթալայնիչ թեստավորման ցանկալի պատասխան (Աղյուսակ 11) do well with ԿԱՊ:[84,85] Նշված հետազոտություններում առավել հաճախ կիրառված ԿԱՊ-ներն են նիֆեդիպինը, դիլթիազեմը և ամլոդիպինը՝

նիֆեդիպինի և դիլթիազեմի վրա մասնակի շեշտադրությամբ:[84,85] ԿԱՊ ընտրությունը հիմնված է սկզբում պացիենտի սրտի կծկման հաճախությունից . հարաբերական տախիկարդիայի դեպքում ցանկալի է դիլթիազեմի կիրառումը, հարաբերական բրադիկարդիայի դեպքում՝ նիֆեդիպինի և ամլոդիպինի: ԻԹԶՀ դեպքում դեղորայքի օրական արդյունանվետ դեղաչափերը բավականաչափ բարձր են՝ 120-240մգ նիֆեդիպինի համար, 240-720մգ դիլթիազեմի համար և մինչև 20մգ ամլոդիպինի համար: Խորհուրդ է տրվում սկսել ավելի ցածր սկզբնական դեղաչափերից, օր . 30մգ դանդաղ արտազատմամբ նիֆեդիպինից օրեկան երկու անգամ կամ 60մգ դիլթիազեմից օրեկան երեք անգամ (t.i.d.) կամ 2.5մգ ամլոդիպինից օրեկան մեկ անգամ և հարաճուն կերպով զգուշորեն հասցնել առավելագույն տանելի դեղաչափին: Սովորաբար դեղաչափի բարձրացման սահմանափակող գործոններն են հանդիսանում համակարգային հիպոտենզիան և ստորին վերջույթների ծայրամասային այտուցները: ԻԹԶՀ պացիենտները, որոնք համապատասխանում են անոթալայնիչ թեստի դրական պատասխանի չափանիշներին և բուժվում են ԿԱՊ-ներով պետք է ուշադիր կերպով վերահսկվեն՝ անվտանգության և արդյունավետության նկատառումներից ելնելով, բուժման սկզբից 3-4 ամիս անց լիարժեք վերազնահատմամբ, ներառյալ՝ ԱԽԿ:

Եթե պացիենտի մոտ չի դիտվում ադեկվատ պատասխան, նա համարվում է ԱՀԿ I կամ II ՖԴ և արտահայտվախ հեմոդինամիկ բարելավման դեպքում (գրեթե նորմալացում), պետք է նշանակվի լրացուցիչ բուժում: Որոշ դեպքերում պահանջվում է ԿԱՊ համակցում ԹԶՀ հաստատված դեղորայքի հետ ԿԱՊ դադարեցման փորձերի դեպքում հետագա վատթարացման պատճառով: Անթալայնիչ թեստավորում չանցած կամ դրա բացասական պատասխանով պացիենտների մոտ չպետք է սկսվի ԿԱՊ բուժում ծանր պոտենցիալ կողմնակի էֆեկտների պատճառով (օր . հիպոտենզիա, սինկոպե կամ ԱՓ անբավարարություն):[187]

Անոթալայնիչներին «պատասխանելիությունը» չի կանխտեսում ԿԱՊ երկարատև

բուժմանը ցանկալի պատասխանը ՇՀՀ, ՄԻՎ, պորտո-պոլմոնար հիպերտենզիայով (PoPH) և PVOD ԹԶՀ պացիենտների դեպքում:[188,189]

ԿԱՊ բուժման խորհուրդները տրված են Աղյուսակ 18-ում: Դեղորայքի սպեցիֆիկ հաստատված դեղաչափերի համար դիմեք թարմացված նշանակումների պաշտոնական տեղեկատվությանը:

Աղյուսակ 18.

Խորհուրդներ սուր վազոռեակտիվության թեստավորմանը պատասխանած պացիենտների դեպքում կալցիումական անցուղիների պաշարիչների համար

Խորհուրդներ	Դաս	Մակ	Հղում
ԿԱՊ բարձր դեղաչափերի կիրառում խորհուրդ է տրվում ԻԹԶՀ, ԺԹԶՀ և ԴԹԶՀ պացիենտներին, որոնք սուր վազոռեակտիվության թեստավորմանը «պատասխանել» են:	I	C	84,85
ԿԱՊ բարձր դեղաչափերով բուժվող ԻԹԶՀ, ԺԹԶՀ և ԴԹԶՀ պացիենտներին խորհուրդ է տրվում խիստ հետագա հսկողություն՝ բուժման սկզբից 3-4 ամիս անց լիարժեք վերագնահատմամբ (ներառյալ ԱԽԿ):	I	C	84,85
ԿԱՊ բարձր դեղաչափերով բուժման շարունակում խորհուրդ է տրվում ԻԹԶՀ, ԺԹԶՀ և ԴԹԶՀ ԱՀԿ I կամ II ֆԴ պացիենտներին, որոնց մոտ դիտվում է նշանակալի հեմոդինամիկական բարելավում (գրեթե նորմալացում):	I	C	84,85
Սպեցիֆիկ ԹԶՀ բուժման սկսում խորհուրդ է տրվում ԱՀԿ III կամ IV ֆԴ պացիենտներին կամ նրանց, ում մոտ չի դիտվում նշանակալի հեմոդինամիկական բարելավում (գրեթե նորմալացում) ԿԱՊ բարձր դեղաչափեր ստանալուց հետո:	I	C	84,85
ԿԱՊ բարձր դեղաչափերը ցուցված չեն առանց վազոռեակտիվության հետազոտության պացիենտներին կամ «չպատասխանողներին», եթե ստանդարտ դեղաչափերը նշանակված չեն այլ ցուցումներով (օր՝ Ռեյնոյի ֆենոմեն)	III	C	

6.3.3.2

Էնդոթելինային

ընկալիչների

պաշարիչներ

Էնդոթելինային համակարգի ակտիվացում ցույց է տրվել ԹԶՀ պացիենտների ինչպես պլազմայում, այնպես էլ թոքային հյուսվածքում:[190] Չնայած պարզ չէ արդյոք պլազմայում էնդոթելին -1 մակարդակի բարձրացումը ԹՀ պատճառն է, թե հետևանքը,[191] այս տվյալները վկայում են ԹԶՀ կանխատեսման համար էնդոթելինային համակարգի աչքի ընկնող դերի մասին:[192] Էնդոթելին-1 ցուցաբերում է անոթասեղմիչ և միտոգեն ազդեցություն՝ կապվելով թոքային անոթային հարթ մկաններում տեղակայված ընկալիչների երկու հստակ իզոմերի՝ A և B տիպի էնդոթելինային ընկալիչների հետ:

Ամբրիսերտան

Ամբրիսերտանը ERA է, որը ընտրողաբար կապվում է A տիպի էնդոթելինային ընկալիչների հետ: Ամբրիսերտանը գնահատվել է պիլոտային/pilot հետազոտության[193] և երկու խոշոր RCT մեջ, որոնք ցույց են տվել ԻԹԶՀ և ՇՀՀ և ՄԻՎ ինֆեկցիայի հետ կապված ԹԶՀ դեպքում արդյունավետությունը ախտանիշների, ֆիզիկական աշխատունակության և հեմոդինամիկայի և մինչև կլինիկական վատթարացումն ընկած ժամանակի վրա:[194] Անոմալ լյարդի ֆունկցիոնալ թեստերի հաճախականությունն ընկած ժամանակում է 0.8 մինչև 3%: Ամեն ամիս լյարդի ֆունկցիայի գնահատումը ԱՄՆ-ում պարտադիր չէ:[195] Ամբրիսերտանի կիրառման դեպքում նշվում է ծայրամասային այտուցների բարձր հաճախականություն:

Բոսենտան

Բոսենտանը էնդոթելինային A և B տիպի ընկալիչների օրալ կրկնակի անտագոնիստ է և այս դասի առաջին սինթեզված մոլեկուլն է: Բոսենտանը գնահատվել է ԹԶՀ դեպքում (իդիոպաթիկ, ՇՀՀ հետ և էյզենմենզերի համախտանիշի հետ կապված) վեց RCT-ում (Study-351, BREATHE-1, BREATHE-2, BREATHE-5, EARLY COMPASS 2), որոնք ցույց են տվել ֆիզիկական աշխատունակության, ՖԴ, հեմոդինամիկայի, էխոսրտագրական և Դոպլեր փոփոխականների և կլինիկական վատթարացման ժամանակի

բարելավում:[196-200] Լյարդային ամինոտրանսֆերազաների աճ դիտվել է պացիենտների 10% մոտ և դեղաչափ կախյալ է և դարձելի դեղաչափի նվազեցումից կամ հանումից հետո: Այս պատճառով բուսենտան ստացող պացիենտների մոտ յուրաքանչյուր ամիս պետք է իրականացվի լյարդի ֆունկցիայի գնահատում:

Մացիսենտան

Երկակի ERA մացիսենտանը գնահատվել է դեպք-ուղղորդված/event-driven RCT-ում:[201] 742 պացիենտ բուժվել է 3մգ կամ 10մգ մացիսենտանով պլացեբոի հետ համեմատությամբ միջինում 100 շաբաթ տևողությամբ: Առաջնային ելակետը եղել է բուժման սկզբից մինչև բաղադրյալ/composite ելք՝ մահ, միջնախասրտային միջնապատի սեպտոստոմիան, թոքերի փոխպատվաստումը, ն/ե կամ ենթամաշկաային պրոստանոիդներով բուժման սկիզբը կամ ԹԶՀ ընկած ժամանակահատվածը: Մացիսենտանը նշանակալիորեն նվազեցրել է պացիենտացության և մահացության բաղադրյալ/composite ելակետը ԹԶՀ պացիենտների շրջանում, ինչպես նաև բարձրացրել է ֆիզիկական աշխատունակությունը: Դրական արդյունք եղել է ինչպես նախորդող բուժում չստացած պացիենտների մոտ, այնպես էլ ԹԶՀ լրացուցիչ բուժում ստացողների մոտ: Չնայած, որ հեպատոտոքսիկություն ցույց չի տրվել, 10մգ մացիսենտան ստացող 4.3% պացիենտների մոտ դիտվել է արյան մեջ հեմոգլոբինի նվազում $\leq 8\text{գ/դլ}$:

6.3.3.3 Ֆոսֆոդիէսթերազայի տիպ 5 պաշարիչներ և գուանիլատ ցիկլազայի խթանիչներ

Ցիկլիկ գուանոզին մոնոֆոսֆատի (cGMP) պաշարումը ֆոսֆոդիէսթերազայի տիպ 5 դեգրադացման միջոցով, բերում է NO/cGMP ուղիով անոթալայնացման՝ այս ֆերմենտի արտահայտման տեղամասերում: Քանի որ թոքային անոթները պարունակում են տիպ 5 ֆոսֆոդիէսթերազայի զգալի քանակներ, հետազոտվել է ԹԶՀ պացիենտների մոտ ֆոսֆոդիէսթերազայի տիպ 5 պաշարիչների պոտենցիալ կլինիկական դրական արդյունքը: Ավելին, PDE-5is ցուցաբերում է հակապրոլիֆերատիվ ազդեցություն:[202,203] Բոլոր երեք PDE-5is հաստատված են էրեկտիլ դիսֆունկցիայի

բուժման համար: Սիլդենաֆիլը, տադալաֆիլը և վարդենաֆիլը առաջացնում են նշանակալի թոքային անոթալայնացում, առավելագույն ազդեցությունը դիտվում է համապատասխանաբար 60, 75-90 և 40-45 րոպե հետո:[204]

Սիլդենաֆիլ

Սիլդենաֆիլը ֆոսֆոդիէսթերազա տիպ 5-ի օրալ ակտիվ, պոտենտ և սելեկտիվ պաշարիչ է: Սիլդենաֆիլով բուժված ԹԶՀ պացիենտների շրջանում կատարված չորս RCT հաստատել են ֆիզիկական աշխատունակության, ախտանիշների և/կամ հեմոդինամիկայի վրա դրական ազդեցությունը:[205-208] Էպոպրոստենոլին սիլդենաֆիլի ավելացման ազդեցությունը հետազոտող RCT ցույց է տվել 12 շաբաթ անց 6MWD և մինչև կլինիկական վատթարացումն ընկած ժամանակի բարելավում: Հարկ է նշել, որ այդ հետազոտության մեջ եղել են յոթ մահեր, բոլորը պլացեբո խմբում:[209] Սիլդենաֆիլի հաստատված դեղաչափը կազմում է 20մգ t.i.d: Սիլդենաֆիլի կողմնակի ազդեցությունների մեծամասնությունը աննշանից չափավոր են և հիմնականում կապված են անոթալայնացման հետ (զլխացավ, այտերի հիպերեմիա, քթային արյունահոսություն): Ֆարմակոկինետիկ տվյալների հիման վրա առաջարկվել է սիլդենաֆիլի ն/ե ռեցեպտուրան, որպես կամուրջ երկարատև օրալ բուժում ստացող ԹԶՀ պացիենտների համար, որոնք ժամանակավորապես չեն կարող հաբեր կուլ տալ:[210]

Տադալաֆիլ

Տադալաֆիլը օրեկան մեկ անգամ նշանակվող սելեկտիվ PDE-5i է: 406 ԹԶՀ պացիենտների շրջանում իրականացված RCT (53% զուգահեռ բոսենտանով բուժմամբ) ստացել են բուժում 2.5, 10, 20 կամ 40մգ տադալաֆիլով օրեկան մի անգամ, որը առավելագույն դեղաչափով դրական ազդեցություն է ունեցել ֆիզիկական աշխատունակության, ախտանիշների, հեմոդինամիկայի և մինչև կլինիկական վատթարացումն ընկած ժամանակի վրա:[211] Կողմնակի էֆեկտների պրոֆիլը համանման է եղել սիլդենաֆիլին:

Վարդենաֆիլ

Վարդենաֆիլը օրեկան երկու անգամ նշանակվող PDE-5is է: 66 բուժում չստացող 5մգ օրեկան երկու անգամ վարդենաֆիլով բուժվող ԹԶՀ պացիենտների շրջանում իրականացված RCT ցույց է տվել ֆիզիկական ակտիվության, հեմոդինամիկայի և մինչև կլինիկական վատթարացումն ընկած ժամանակի վրա դրական ազդեցություն:[212] Կողմնակի էֆեկտների պրոֆիլը համանման է եղել սիլդենաֆիլին:

Ռիոցիգատ

Մինչդեռ սիլդենաֆիլին, տադաֆիլին և վարդենաֆիլին համանման PDE-5is ակտիվացնում են NO-cGMP ուղին՝ դանդաղացնելով cGMP դեգրադացիան, sGC խթանիչները ակտիվացնում են cGMP արտադրությունը:[213] Ավելին, նախակլինիկական հետազոտություններում sGC խթանիչներն ունեցել են հակապրոլիֆերատիվ և հակառեմոդելավորող հատկություններ տարբեր կենդանիների մոդելներում:

Մինչև 2.5մգ t.i.d. ռիոցիգատ ստացող 443 ԹԶՀ պացիենտների շրջանում (համապատասխանաբար 44% և 6% զուգահեռ բուժում ERA կամ պրոստատիդներով) կատարված RCT[214] ցույց է տվել ֆիզիկական աշխատունակության, հեմոդինամիկայի ԱՀԿ ՖԴ և մինչև կլինիկական վատթարացումն ընկած ժամանակահատվածի վրա դրական ազդեցություն: Ֆիզիկական աշխատունակության բարձրացում ցույց է տրվել նաև զուգահեռ բուժում ստացող պացիենտների մոտ: Ամենասովորական լուրջ կողմնակի դեպքը պլացեբո խմբում և 2.5մգ ստացող խմբում սինկոպեն է եղել (համապատասխանաբար 4% և 1%): Ռիոցիգատի և PDE-5i պաշարիչի համակցությունը հակացուցված է՝ կապված RCT հետազոտության open-label փուլում հիպոտենզիայի և այլ նշանակալի կողմնակի ազդեցությունների հայտնաբերման պատճառով:[215]

6.3.3.4 Պրոստացիկլինի անալոգներ և պրոստացիկլինային ընկալիչների ագոնիստներ

Պրոստացիկլինը գերազանցապես արտադրվում է էնդոթելիալ բջիջների կողմից և առաջացնում բոլոր անոթային հուններում հզոր անոթալայնացում: Այս միացությունը հանդիսանում է թրոմբոցիտների ագրեգացիայի ամենահզոր էնդոգեն ինհիբիտորը և

ունի նաև ինչպես ցիտոպրոտեկտիվ, այնպես էլ հակապրոլիֆերատիվ ակտիվություններ:[216] ԹԶՀ պացիենտների մոտ ցույց է տրվել պրոստացիկլինի մետաբոլիզմի ուղիների կարգավորման խանգարում, որը գնահատվում է թոքային զարկերակներում պրոստացիկլին սինթազայի էքսպրեսիայի և մեզում պրոստացիկլինի մետաբոլիտների նվազմամբ:[217] ԹԶՀ պացիենտների շրջանում պրոստացիկլինի կլինիկական կիրառումն ընդլայնվել է կայուն անալոգների սինթեզով, որոնք ունեն տարբել ֆարմակոկինետիկ հատկություններ, սակայն ունեն որակապես համանման ֆարմակոդինամիկ ազդեցություններ:

Բերապրոստ

Բերապրոստը քիմիորեն առաջին կայուն և օրալ ակտիվ պրոստացիկլինի անալոգն է: Եվրոպայում մեկ RCT[218] և երկրորդում ԱՄՆ-ում[219] ցույց է տրվել ֆիզիկական աշխատունակության բարելավում, որը պահպանվում է մինչև 3-6 ամիս: Հեմոդինամիկայի կամ երկարաժամկետ ելքի բարելավում չի եղել: Ամենահաճախակի անցանկալի ազդեցություններն էին գլխացավը, դեմքի հիպերեմիան, ծնոտի ցավը և փորլուծությունը:

Էպոպրոստենոլ

Էպոպրոստենոլն (սինթետիկ պրոստացիկլին) ունի կարճ կիսատրոհման պարբերություն (3-5 րոպե) և կայուն է սենյակային ջերմաստիճանում ընդամենը 8 ժամվա ընթացքում. այն պահանջում է սառեցում և երկարատև նշանակում ինֆուզիոն պոմպի և մշտական տեղադրված կաթետերի միջոցով: Շարունակական ն/ե նշանակման արդյունավետությունը ստուգվել է երեք ոչ կույր RCT-ում ԱՀԿ III և IV ֆու ԹԶՀ պացիենտների շրջանում[220,221] և սկլերոդերմիայի սպեկտրի հիվանդությունների հետ կապված ԹԶՀ պացիենտների շրջանում:[222] Էպոպրոստենոլը բարելավում է ախանիշները, ֆիզիկական աշխատունակությունը և հեմոդինամիկական երկու կլինիկական վիճակում էլ և միակ բուժումն է, որը նվազեցնում է մահացությունը եզակի RCT ԻԹԶՀ պացիենտների մոտ:[221] Էպոպրոստենոլի երեք

RCT[220-222] մահացության մետա-անալիզը ցույց է տվել մահացության նվազում շուրջ 70%: Ցույց է տրվել նաև արդյունավետության երկարատև պերսոնալիզացիան[96,107], ինչպես իԹՀ, այնպես էլ այլ ԱԹՀ վիճակներում[223-225] և ոչ օպերաբիլ/վիրահատելի ԲԹԷԹՀ դեպքում:[226]

Էպոպրոստերենոլը բուժումը սկսվում է 2-4նգ/կգ/րոպե դեղաչափից բարձրացնելով կողմնակի ազդեցություններով սահմանափակվող արագությամբ (դեմքի հիպերեմիա, փորլուծություն, գլխացավ, ոտքերի ցավ): Օպտիմալ դեղաչափը պացիենտնարրի մոտ անհատականորեն տատանվում է՝ մեծամասնության մոտ կազմելով 20 և 40նգ/կգ/րոպե:[96,107]

Ներմուծման համակարգի հետ կապված կողմնակի ազդեցությունները ներառում են պոմպի թերֆունկցիան, տեղային ինֆեկցիան, կաթետերի խցանումը և սեպսիսը: Առաջարկվել են կենտրոնական երակային կաթետերներից արյան հոսքի ինֆեկցիայի կանխարգելման ուղեցույցներ:[227] Էպոպրոստերենոլի կտրուկ դադարեցումից պետք է խուսափել, որովհետև որոշ պացիենտների մոտ սա կարող է բերել ԹՀ ռիկոշետային ախտանիշային վատթարացման և նույնիսկ մահվան: Հասանելի է նաև Էպոպրոստերենոլի ջերմակայուն դեղաձև, որը 8-12 ժամվա ընթացքում կայուն պահելու համար սովորաբար սառեցնող պարկեր չեն պահանջվում:[228]

Իլոպրոստ

Իլոպրոստը քիմիապես կայուն պրոստացիկլինի անալոգ է՝ հասանելի ն/ե, օրալ կամ աերոզոլային նշանակման համար: Ինհալացիոն իլոպրոստը գնահատվել է մեկ RCT—ում, որում օրվա ընթացքում կրկնվող ինհալացիաները (վեցից ինը անգամ, 2.5-5μg/ինհալացիա, միջինում օրեկան 30μg) համեմատվել են պլացեբոի ինհալացիաների հետ ԹՀ և ԲԹԷԹՀ պացիենտների մոտ:[229] Հետազոտությունը ցույց է տվել ֆիզիկական աշխատունակության բարձրացում և ախտանիշների, ԹԱԴ և կլինիկական իրադարձությունների բարելավում ներգրավված պացիենտների շրջանում: Երկրորդ RCT ներգրաված 60 պացիենտները բուժվել են արդեն բուժենտանով, և ցույց է տրվել պլացեբոի համեմատությամբ ինհալացիոն իլոպրոստի ստացման ռանդոմիզացված

պացիենտների շրջանում ֆիզիկական աշխատունակության բարելավում ($P < 0.051$): Այլ նմանատիպ հետազոտություն վաղարժամ դադարեցվել է անարդյունավետության պատճառով: Ընդհանուր առմամբ ինհալյացիոն իլոպրոստը եղել է լավ տանելի, որպես ամենահաճախ հանդիպող կողմնակի ազդեցություն դեմքի հիպերեմիայով և ծնոտի ցավով: ԹԶՀ և ՔԹԷԹՀ պացիենտների փոքր հաջրդական հետազոտություններում իլոպրոստի շարունակական ն/ե նշանակումը եղել է արդյունավետությամբ համանման էպոպրոստերենոլին:[232] ԹԶՀ դեպքում օրալ իլոպրոստը չի հետազոտվել:

Տրեպրոստինիլ

Տրեպրոստինիլը էպոպրոստերենոլի եռցիկլիկ բենզիդիինային անալոգ է շրջակա միջավայրի ջերմաստիճանում նշանակման համար բավարար քիմիական կայունությամբ: Այս բնութագիրները թույլ են տալիս համակցված նշանակում ն/ե և ենթամաշկային ուղիներով: Տրեպրոստինիլի ենթամաշկային նշանակումը կարող է իրականացվել միկրո-ինֆուզիոն պոմպով և փոքր ենթամաշկային կաթետերով: Տրեպրոստինիլի ազդեցությունները ԹԶՀ դեպքում գնահատվել են մեկ RCT-ում և ցույց են տվել ֆիզիկական աշխատունակության, հեմոդինամիկայի և ախտանիշների բարելավում:[223] Ամենամեծ աշխատունակության բարելավումը դիտվել է սկզբում ավելի ծանր վիճակում գտնվող պացիենտների և այն անհատների մոտ որոնք կարողացել են տանել վերին quartile դեղաչափը (>13.9 նգ/կգ/րոպե): Ինֆուզիայի հատվածում ցավը եղել է տրեպրոստինիլի ամենահաճախակի հանդիպող կողմնակի ազդեցությունը, որը բերել է բուժման դադարեցման ակտիվ դեղամիջոցի ստացման 8% դեպքերում և դեղաչափի սահմանափակման ավելացման պացիենտների լրացուցիչ մասի մոտ:[233] Ենթամաշկային տրեպրոստինիլով բուժումը սկսվում է 1-2նգ/կգ/րոպե դեղաչափով՝ կողմնակի էֆեկտներով (ինֆուզիայի հատվածում ցավ, դեմքի հիպերեմիա, գլխացավ) սահմանափակվող դեղաչափի ավելացման արագությամբ: Օպտիմալ դեղաչափը տատանվում է յուրաքանչյուր պացիենտի մոտ մեծամասնության մոտ տատանվելով 20 և 80նգ/կգ/րոպե միջև:

Իրականացվել է ԹԶՀ պացիենտների մոտ ն/ե տրեպրոստինիլի կիրառմամբ RCT, որի

իրականացումը սակայն դադարեցվել է անվտանգության նկատառումներով պլանավորված 126 հիվանդներից 45 (36%) ռանդոմիզացիայից հետո:[234] Ռանդոմիզացիայի փուլից (23 ակտիվ և 8 պացիենտ) հետո վերապրողներից 31 (25%) ստացված տվյալները վստահելի չեն համարվել: Ն/ե տրեպրոստինիլի դեղաչափը երկուսից երեք անգամ ավելի բարձր է, քան ն/ե էպոպրոստենոլինը:[235,236] Ինհալյացիոն տրեպրոստինիլին զուգահեռ բուսենտանով կամ սիլդենաֆիլով բուժվող ԹԶՀ պացիենտների շրջանում իրականացված RCT ցույց են տվել բարելավում 6MWD 20մ-ով պիկային դեղաչափի դեպքում և 12մ-ով միջին դեղաչափի դեպքում, NT-proBNP և կյանքի որակի չափանիշների բարելավում:[237]

Օրալ տրեպրոստինիլը գնահատվել է բուսենտանով և/կամ սիլդենաֆիլով զուգահեռ բուժում ստացող երկու RCT և երկու հետազոտություններում էլ 6MWD առաջնային վերջնակետը չի հասել վիճակագրական նշանակության:[238,239]

Աղյուսակ 19.

Առողջապահության համաշխարհային կազմակերպության ֆունկցիոնալ դասին համաձայն թոքային զարկերակային հիպերտենզիայի (խումբ 1) համար դեղորայքային մոնոթերապիայի խորհուրդներ: Հետևանքը ֆարմակոլոգիական խումբն է ռեյտինգին և այբենական կարգին համապատասխան

Չափում		Դաս-մակարդակ						Հոմոլոգիա
		ԱՀԿ ՖԴ II		ԱՀԿ ՖԴ III		ԱՀԿ ՖԴ IV		
Կալցիումական անցուղիների պաշարիչներ		I	C	I	C	-	-	845
Էնդոթելինային ընկալիչների պաշարիչներ	Ամբրիստերտան	I	A	I	A	IIb	C	194
	Բուսենտան	I	A	I	A	IIb	C	19020
	Մացիցենտան	I	B	I	B	IIb	C	20
Ֆոսֆոդիէսթերազա տիպ 5 պաշարիչներ	Սիլդենաֆիլ	I	A	I	A	IIb	C	2020
	Տադալաֆիլ	I	B	I	B	IIb	C	211
	Վալդենաֆիլ	IIb	B	IIb	B	IIb	C	212

Գուանիլատ ցիկլազայի խթանիչներ	Ռիոցիգադ		I	B	I	B	IIb	C	214
Պրոստացիկլինի անալոգներ	Էպոպրոստենոլ	ներերակային	-	-	I	A	I	A	220
									222
	Իլոպրոստ	ինհալյացիոն	-	-	I	B	IIb	C	223
		ներերակային	-	-	IIa	C	IIb	C	230
	Տրեպրոսպինիլ	Ենթամաշկային	-	-	I	B	IIb	C	233
		ինհալյացիոն	-	-	I	B	IIb	C	233
		ներերակային	-	-	IIa	C	IIb	C	233
		օրալ	-	-	IIb	B	-	-	233
	Բերապրոստ		-	-	IIb	B	-	-	218
IP ընկալիչների ագոնիստներ	Սելեքսիպագ (օրալ)		I	B	I	B	-	-	240

Բուժում չստացող պացիենտների շրջանում կատարված լրացուցիչ RCT ցույց է տվել 6MWD բարելավում 26մ-ով պիկային դեղաչափի դեպքում և 17մ միջին դեղաչափի դեպքում:[240]

Սելեքսիպագ

Սելեքսիպագը օրալ ճանապարհով հասանելի սելեկտիվ պրոստացիկլինային IP ընկալիչների ագոնիստ է: Չնայած, որ սելեքսիպագը և նրա մետաբոլիտը ունեն էնդոգեն պրոստացիկլինին համանման ազդեցության ձևեր (IP ընկալիչների ագոնիզմ)՝ նրանք քիմիապես տարբերվում են պրոստացիկլինից տարբեր ֆարմակոլոգիայով: ԹԶՀ պացիենտների շրջանում (կայուն ERA և/կամ PDE-5i բուժում ստացող) իրականացված պիլոտային/pilot RCT-ում սելեքսիպագը 17 շաբաթ անց նվազեցրել է ԹԱԴ:[241] Իրադարձություն-ուղղորդվող 3 փուլի RCT, որն ընգրկել է 1156 պացիենտ,[248] ցույց է տվել միայն սելեքսիպագով կամ ERA և/կամ PDE-5i մոնո-կամ կրկնակի բուժման գազաթնակետում, ունակ է եղել 40%-ով (վտանգի միջակայք/hazard ratio 0.60, P<0.001) նվազեցնել ընդհանուր պացիենտացության և մահացության վերջնակետը (ներառյալ բոլոր պատճառներից մահացությունը, հոսպիտալիզացիան

ԹԶՀ վատթարացման պատճառով, ԹԶՀ վատթարացում, որը առաջացնում է թոքերի փոխպատվաստման կամ նախասրտերի սեպտեկտոմիայի անհրաժեշտություն, ԹԶՀ վատթարացման և պացիենտության առաջընթացի պատճառով պարենտերալ պրոստանոլիդների սկսում կամ մշտական O_2 ինհալյացիա):

Սպեցիֆիկ դեղորայքային մոնոթերապիաների խորհուրդները բերված են Աղյուսակ 19-ում:

6.3.3.5 Էքսպերիմենտալ/փորձնական միացություններ և մարտավարություններ
Չնայած ԹԶՀ բուժման առաջընթացին, այս պացիենտների ֆունկցիոնալ սահմանափակումը և ապրելիությունը անբավարար են մնում: Կան երեք հայտնի ուղիներ, որոնցով բացատրվում է ԹԶՀ պաթոգենեզը՝ էնդոթելինային, NO և պրոստացիկլինային ուղիները: Այս ուղիների վրա թիրախային ազդեցություն ունեցող բուժումները, ինչպիսիք են ERA, PDE-5is և պրոստանոլիդները լայնորեն կիրառվում են կլինիկական պրակտիկայում: Ախտանիշների և կանխատեսման բարելավման համար հետազոտվում են լրացուցիչ թերապևտիկ մարտավարություններ, որոնց թիրախն են զանազան պաթոկենսաբանական փոփոխությունները: Անբավարար արդյունքներով երեք ուղիներ են հետազոտվել հետևյալ միացությունների կիրառմամբ՝ ինհալյացիոն վազոակտիվ ինտեստինալ պեպտիդ, թիրոզին կինազայի ինհիբիտորներ (թրոմբոցիտ-կախյալ աճի գործոնի ինհիբիտորներ) և սերոտոնինի անտագոնիստներ: Հետևյալ լրացուցիչ միացությունները գտնում են մշակման ավելի վաղ փուլում՝ rho-կինազայի ինհիբիտորներ, անոթային էնդոթելիալ աճի գործոնի ընկալիչների ինհիբիտորներ, անգիոտենզին-1 ինհիբիտորներ և էլաստազայի ինհիբիտորներ: Գենային թերապիայի մարտավարությունները թեստավորվել են կենդանիների մոդելներում: Յոդունային բջիջներով բուժման մարտավարություններն արդյունավետ են եղել մոնոկրոտալինային առնետների մոդելում և ներկայումս ստուգվում է կոնցեպտի հաստատման/proof-of-concept և դեղաչափի հայտնաբերման/dose-finding հետազոտության մեջ ԹԶՀ պացիենտների շրջանում: Վիճելի հետազոտության մեջ ցույց է տրվել

նադիոհաճախային արլյացիոն կաթետերով ԹԶ դենտրվացիայի նախնական ցանկալի ազդեցությունը:[242,243]

6.3.4

Համակցված

բուժում

Միաժամանակ դեղորայքի երկու կամ ավելի դասերի կիրառմամբ համակցված բուժումը հաջողությամբ կիրառվել է համակարգային հիպերտենզիայի և սրտային անբավարարության բուժման համար: Դա նաև գրավիչ տարբերակ է ԹԶՀ վարման համար, քանի որ պացիենտության մեջ ներգրավված երեք առանձին ազդանշային ուղիների վրա հնարավոր է ազդել սպեցիֆիկ դեղամիջոցներով՝ պրոստացիկլինային ուղի (պրոստանոիդներ), էնդոթելինային ուղի (ERAs) և NO ուղի (PDE-5is և sGCs):

Համակցված բուժման փորձը աճում է, և հրատարակվել է համակցված բուժում ստացող 858 պացիենտների ներգրավմամբ վեց RCT վերջերս իրականացված մետա-անալիզը.[244] կոնտրոլ խմբի համեմատությամբ համակցված բուժումը նվազեցրել է

կլինիկական վատթարացման ռիսկը (հարաբերական ռիսկը [RR] 0.48 [95% վստահության միջակայքը (CI) 0.26, 0.91] $P=0.023$), նշանակալիորեն բարձրացրել է 6MWD՝ 22մ-ով և նվազեցրել միջին ԹԱՃ, ԱՆՃ և ԹԱԴ: Լուրջ անբարենպաստ իրադարձությունների հաճախականությունը համանման է եղել երկու խմբերում [RR 1.17 (95% CI 0.40, 3.42) $P=0.77$]: Բոլոր պատճառներից մահացության նվազումը վիճակագրականորեն նշանակալի չի եղել: Այնուամենայնիվ մահացության հանդիպում հաճախականությունը ԹԶՀ դեղամիջոցների RCT-ներում հարաբերականորեն ցածր է եղել, և վիճակագրական նշանակալիության հասնելու համար կարող է պահանջվել հազարավոր պացիենտներից կազմված խումբ:[244]

Համակցված բուժումը կարող է ավելացվել հաջորդաբար կամ սկզբից (upfront):

Հաջորդական համակցված բուժումը ամենալայնորեն կիրառվող մարտավարությունն է ինչպես RCT, այնպես էլ կլինիկական պրակտիկայում՝ մոնոթերապիային ավելացնում են երկրորդ, ապա երրորդ դեղամիջոցը ոչ ադեկվատ կլինիկական արդյունքների կամ վիճակի վատթարացման դեպքերում: Կլինիկական արդյունքների ադեկվատության գնահատման համար կառուցվածքային պրոսպեկտիվ ծրագիրը այսպես կոչված

նպատակի կողմնորոշմամբ բուժում է՝ բուժան մարտավարություն, որը կիրառում է հայտնի կանխատեսման ինդիկատորները, որպես բուժման թիրախ: Բուժումը համարվում է ադեկվատ միայն եթե թիրախները համապատասխանում են: Նպատակի կողմնորոշմամբ բուժման և ոչ կառուցվածքային մոտեցումների հիմնական տարբերությունը կայանում է նրանում, որ կայունացված պացիենտները կամ նույնիսկ նրանք, ում մոտ աննշան բարելավում է դիտվում դեռևս կարող են ստանալ լրացուցիչ բուժում, եթե բուժման նպատակներին չեն հասել: Նպատակ-կողմնորոշված բուժման մարտավարությունը կիրառում է տարբեր թիրախներ, ներառյալ՝ ԱՀԿ I կամ II ֆուս հանգստի ՍԻ և/կամ պլազմայում NT-proBNP մակարդակի գրեթե նորմալացումը: Վերջերս իրականացված հետաոտությունը հաստատել է ավելի լավ կանխատեսում այս նպատակներին հասած պացիենտների մոտ՝ համեմատած այն պացիենտների հետ, որոնք

չեն

հասել:[97]

ԱՀԿ ֆուս համապատասխան ԹԶՀ բուժման համար սկզբնական համակցված բուժման և հաջորդական համակցված բուժման համար սպեցիֆիկ դեղորայքի կիրառման վերաբերյալ խորհուրդները և փաստերը տրված են համապատասխանաբար Աղյուսակ 20 և 21-ում:

Աղյուսակ 20.

Առողջապահության համաշխարհային կազմակերպության ֆունկցիոնալ դասի համաձայն թոքային զարկերակային հիպերտենզիայի (խումբ 1) սկզբնական համակցված դեղորայքային բուժման արդյունավետության խորհուրդներ:

Հաջորդականությունն ըստ ռեյտինգի

Չափում/ բուժում	Դաս-մակարդակ						Հղում
	ԱՀԿ ֆուս II		ԱՀԿ ֆուս III		ԱՀԿ ֆուս IV		
Ամբիսերտան + տադալաֆիլ	I	B	I	B	IIb	C	247
Այլ ERA + PDE-5i	IIa	C	IIa	C	IIb	C	-

Բոսենտան + սիլդենաֆիլ + ն/ե էպոպրոստերենոլ	-	-	Ila	C	Ila	C	246
Բոսենտան + ն/ե էպոպրոստերենոլ	-	-	Ila	C	Ila	C	198, 245
Այլ ERA + PDE-5i+ ե/մ տրեպրոստինիլ			IIb	C	IIb	C	-
Այլ ERAկամPDE-5i+ այլ ն/ե պրոստացիկլինի անալոգներ			IIb	C	IIb	C	-

Աղյուսակ 21.

**ԱՀԿ ֆունկցիոնալ դասի համաձայն թոքային զարկերակային հիպերտենզիայի
(խումբ 1) հաջորդական համակցված դեղորայքային բուժման արդյունավետության
խորհուրդներ:**

Հաջորդականությունն ըստ ռեյտինգի և այբբենական կարգի

Չափում/ բուժում	Դաս-մակարդակ						Հղում
	ԱՀԿ ՖԴ II		ԱՀԿ ՖԴ III		ԱՀԿ ՖԴ IV		
Մացիցենտանը ավելացված սիլդենաֆիլին	I	B	I	B	Ila	C	201
Ռիոցիգատը ավելացված բոսենտանին	I	B	I	B	Ila	C	214
Սելեքսիպազը ավելացված ERAև/կամ PDE-5i	I	B	I	B	Ila	C	241, 248
Սիլդենաֆիլը ավելացված էպոպրոստերենոլին	-	-	I	B	Ila	B	209
Ինհալյացիոն տրեպրոստինիլը ավելացված սիլդենաֆիլին կամ բոսենտանին	Ila	B	Ila	B	Ila	C	237
Ինհալյացիոն իլոպրոստը ավելացված բոսենտանին	Ilb	B	Ilb	C	Ilb	C	230, 231
Տադալաֆիլը ավելացված բոսենտանին	Ila	C	Ila	C	Ila	C	211

Ամբրիսերտանը ավելացված սիլդենաֆիլին	IIb	C	IIb	C	IIb	C	249
Բոսենտանը ավելացված էպոպրոստերենոլին	-	-	IIb	C	IIb	C	250
Բոսենտանը ավելացված սիլդենաֆիլին	IIb	C	IIb	C	IIb	C	251, 252
Սիլդենաֆիլը ավելացված բոսենտանին	IIb	C	IIb	C	IIb	C	252
Այլ կրկնակի համակցություններ	IIb	C	IIb	C	IIb	C	-
Այլ եռակի համակցություններ	IIb	C	IIb	C	IIb	C	-
Ռիոցիգատը ավելացված սիլդենաֆիլին կամ այլ PDE-5i	III	B	III	B	III	B	215

Սկզբնական առաջաընթաց/upfront համակցված բուժման համար ռացիոնալ մոտեցումը հիմնված է ԹԶՀ հայտնի մահացության վրա, որը հիշեցնում է շատ չարորակ նորագոյացություններին և փաստը, որ չարորակ նորագոյացությունները և կրիտիկական հիվանդությունները (սրտային անբավարարություն, չարորակ հիպերտենզիա) չեն բուժվում աստիճանական մոտեցմամբ, այլ առավել հաճախ գերազանցապես համակցված բուժմամբ: Սկզբնական համակցված բուժմամբ RCT փորձը, որը սկսվել է փոքր BREATHE-2 հետազոտությամբ, որում չի հաջողվել ցույց տալ որևէ նշանակալի տարբերություն էպոպրոստերենոլով բուժվող համապատասխան պատմական կոնտրոլ խմբի հետ՝ համեմատած սկզբնական համակցված էպոպրոստերենոլով և բոսենտանով բուժման դեպքում:[245] Հետազոտությունը ցույց է տվել վիճակագրորեն նշանակալի ավելի արտահայտված ԹԱԴ նվազում սկզբնական համակցված բուժման խմբում, սակայն այս հեմոդինամիկ դրական արդյունքը չի փոխակերպվել ապրելիության կամ առանց տրանսպլանտատի ապրելիության վիճակագրորեն նշանակալի տարբերության: Սկզբնական եռակի համակցության վերաբերյալ ԱՀԿ III և IV ՖԴ 19 պացիենտների շրջանում կատարված պիլոտային/pilot հետազոտությունը նախնական փաստեր է մատակարարել ծանր ԹԶՀ պացիենտների մոտ առաջընթաց/upfront եռակի համակցության դրական երկարատև արդյունքի

մասին:[246] Վերջերս իրականացված բազմակենտրոն, բազմանացիոնալ/բազմազգ, կույր, պլացեբո-վերահսկվող հետազոտությունը համեմատել է տադալաֆիլով առաջին գծի մոնոթերապիան կամ մոնոթերապիան ամբիսերտանով տադալաֆիլով և ամբիսերտանով upfront համակցված բուժման հետ նոր/de novo ԱՀԿ II և III ֆու ԹԶՀ պացիենտների մոտ:[247] Առաջնային վերջնակետը եղել է կլինիկական ծախսողման իրադարձությունների հանրագումարը (ներառյալ մահը, հոսպիտալիզացիան, ԹԶՀ առաջընթացը և անբավարար կլինիկական վիճակը): Հետազոտությունը դրական է եղել՝ համակցության խմբում իրադարձությունների 50% նվազմամբ: Ավելին, դիտվել են ֆիզիկական աշխատունակության, բավարար կլինիկական պատասխանի և պլազմայում NT-proBNP մակարդակի բարելավումներ:[247]

6.3.5

Դեղորայքի

փոխազդեցություններ

Բոսենտանը ցիտոքրոմ P450 իզոէնզիմներ CYP3A4 և CYP2C9 խթանիչ է: Այս իզոէնզիմների կողմից մետաբոլիզմի ենթարկվող դեղորայքի կոնցենտրացիաները պլազմայում կնվազեն բոսենտանի հետ զուգահեռ նշանակման դեպքում: Բոսենտանը ևս մետաբոլիզմի է ենթարկվում այս էնզիմներով, այդպիսով նրանց ինհիբիցիան կարող է բարձրացնել պլազմայում բոսենտանի կոնցենտրացիան: Տեսականորեն կարող են փոխազդեցություններ առաջանալ իտրականազոլի, տակրոլիմի, սիրոլիմի, կարբամազեպինի, ֆենիտոինի, ֆենոբարբիտոնի, դապսոնի և St John's wort հետ:

Սիլդենաֆիլը մետաբոլիզմի է ենթարկվում P450 իզոէնզիմներ CYP3A4 (հիմնական ճանապարհ) և CYP2C9 (երկրորդային ճանապարհ) կողմից: Առկա է սիլդենաֆիլի կենսամատչելիության աճ և CYP3A4 սուբստրատներով քլիրենսի նվազում և CYP3A4 սուբստրատներին գումարած բետա-պաշարիչների??? CYP3A4 խթանիչները, ինչպիսիք են կարբամազեպինը, ֆենիտոինը, ֆենոբարբիտալը, ռիֆամպիսինը և St John's wort, կարող են նշանակալիորեն նվազեցնել Սիլդենաֆիլի մակարդակը: Սիլդենաֆիլի մակարդակը փոքր-ինչ բարձրացվում է գրեյպֆրուտի/թուրինջի հյութով՝ CYP3A4 թույլ ինհիբիտորով:

Վերջապես, ուշադրություն է հարկավոր, երբ ԹԶՀ-ուղղված դեղորայքը նշանակվում

է հակահիպերտենզիվ դեղերի, ինչպիսիք են բետա-պաշարիչները, անգիոտենզին-փոխակերպող ֆերմենտի ինհիբիտորները և այլն հետ զուգահեռ՝ խուսափելու համար համակարգային հիպոտենզիայից:

6.3.6 Բալոնային նախասրտային սեպտոստոմիա

Միջնախասրտային աջից ձախ շունտի ստեղծումը կարող է դեկոմպրեսիայի ենթարկել սրտի աջ խոռոչները և բարձրացնել ՁՓ նախաբեռնվածությունը և ՍԱ:[253,254] Ավելին, սա բարելավում է համակարգային O_2 տրանսպորտը՝ չնայած զարկերակային O_2 դեսատուրացիային և նվազեցնում է սիմպաթիկ գերակտիվությունը: Խորհուրդ տրվող տեխնիկան աստիճանական/graded բալոնային դիլատացիայով նախասրտային սեպտոստոմիան է, որն առաջացնում է հեմոդինամիկայի և ախտանիշների համարժեք բարելավում, սակայն նվազեցնում է ռիսկը՝ համեմատած օրիգինալ blade տեխնիկայի հետ: Այլ տեխնիկաները համարվում են փորձնական:[255]

Մինչև միջամտությունը մանրակրկիտ ռիսկի գնահատումը երաշխավորում է նվազած մահացություն: Բալոնային նախասրտային սեպտոստոմիան (BAS) պետք է խուսափվի վերջին փուլի պացիենտների մոտ, որոնք դիմում են սկզբնական միջին ԱՆՃ>20մմ ս.ս և հանգիստ վիճակում <85% O_2 սատուրացիայով սենյակային օդի պայմաններում: Պացիենտները պետք է ստանան օպտիմալ դեղորայքային բուժում, որը կարող է ներառել BAS նախորդող պրեմեդիկացիա ն/ե ինոտրոպ դեղերով: Հրատարակված զեկույցներն առաջարկում են դրական/ցանկալի արդյունք ԱՀԿ IV ՖԴ պացիենտների մոտ, որոնք ունեն դեղորայքային բուժման նկատմամբ ռեֆրակտեր աջ փորոքային անբավարարություն կամ ծանր սինկոպալ ապտանիշներ:[253,254] BAS ազդեցությունը երկարաժամկետ ապրելիության վրա չի հետազոտվել RCT-ներում:[253,254] BAS պետք է դիմել որպես պալիատիվ կամ կապող միջամտություն, որը պետք է իրականացվի միայն այս միջամտության իրականացման փորձ ունենցող կենտրոններում:[256] Քանի որ BAS շատ հազվադեպ է իրականացվում, այն չի ներառվել բուժման ալգորիթմում (Պատկեր 2):

6.3.7	Առաջընթաց	աջ	փորոքիային	անբավարարություն
6.3.7.1	<i>Վարումը</i>	<i>ինտենսիվ</i>	<i>թերապիայի</i>	<i>բաժանմունքում</i>

ԹՀ պացիենտները կարող են ինտենսիվ թերապիայի բաժանմունքում (ICU) բուժման կարիք ունենալ՝ կապված կոմորբիդ վիճակների (ներառյալ մեծ վիրահատությունները), աջ փորոքային անբավարարության կամ երկուսի հետ: Ֆրանսիայում իրականացված հետազոտությունների շարքում ICU ընդունված ԹՀ պացիենտների շրջանում մահացությունը եղել է 41%, [257] որը մատնանշում է անբարենպաստ կանխատեսումը: Հետևաբար ICU բուժում պահանջող ԹՀ պացիենտները հնարավորության դեպքում պետք է վարվեն մասնագիտացված կենտրոններում: Բազային մոնիթորինգը ներառում է կենսական նշանները/vital signs (սրտի կծկման հաճախություն, զարկերակային ճնշում, մարմնի ջերմաստիճան և O₂ սատուրացիա), միզարտադրությունը, կենտրոնական երակային ճնշումը, կենտրոնական երակային O₂ սատուրացիան և արյան մեջ լակտատի մակարդակը: Ցածր կենտրոնական երակային O₂ սատուրացիան (<60%), համակցված լակտատի աճող մակարդակի և ցածր միզարտադրության կամ դրա բացակայության հետ ազդանշում է զարգացող աջ փորոքային անբավարարություն: Որոշակի իրավիճակներում կարող է պահանջվել աջ խոռոչների կաթետերիզացիա՝ թույլ տալու համար հեմոդինամիկ մոնիթորինգի իրականացում: ԹՀ և ԱՓ անբավարարությամբ պացիենտների բուժման հիմունքները ներառում են իրահրող/տրիգեր գործոնների բուժումը (ինչպիսիք են անեմիան, առիթմիաները, իննֆեկցիաները և այլ ուղեկցող հիվանդությունները), հեղուկի հավասարակշռության օպտիմիզացիան (սովորաբար ն/ե միազմուղներով), ԱՓ հետքեռնվածության նվազում (սովորաբար պարէնտերալ պրոստացիկլինի անալոգներով, սակայն երբեմն նաև այլ ԹՀ դեղորայքով), ՍԱ բարելավումը ինոտրոպներով (ԱՓ անբավարարության բուժման համար նախընտրելի դոբուտամինով) և անհրաժեշտության դեպքում համակարգային ճնշման կարգավորումը վազոպրեսորովերով: [258] ԱՓ անբավարարությամբ պացիենտների մոտ պետք է խուսափել ինտուբացիայից, քանի որ այն հաճախ առաջացնում է հեմոդինամիկ կոլապս:

Երակ-զարկերակային արտամարմնային/էքստրակորպորալ թաղանթային օքսիգենացիայի (ECMO) կիրառումը պետք է իրականացվի ԹՀ և ԱՓ անբավարարությամբ ընտրված պացիենտների մոտ: Երակ-երակային մոտեցումը կարող է բարելավել օքսիգենացիան, սակայն չի բեռնաթափում ԱՓ, որն այն ոչ կիրառելի է դարձնում այս պացիենտների պոպուլյացիայում: Կան այս պացիենտների մոտ ECMO կրառման երկու հիմնական մոտեցումներ/concept՝ կապող օղ/bridge ապաքինմանը և կապող օղ փոխպատվաստմանը: Քիչ զեկույցներ են հրատարակվել «կապող օղ ապաքինմանը» կոնցեպցիայի/մոտեցման վերաբերյալ,[261] որն արդարացված է միայն այն պացիենտների դեպքում, ում մոտ գոյություն ունի հստակ թերապևտիկ մոտեցում ապաքինման իրատեսական հնարավորություն/ շանս: Այնուամենայնիվ կան բազմաթիվ զեկույցներ որպես փոխպատվաստմանը կապող օղ ECMO հաջողակ կիրառման վերաբերյալ, հատկապես՝ գիտակից պացիենտների մոտ կիրառման դեպքում:[261-263] Այլընտրանքային մոտեցումը ներառում է թոքային շրջանառությանը առանց պոմպի սարքի միացումը թոքային շրջանառությանը:[264,265] Բոլոր այս միջամտությունները հասանելի են միայն բարձր մասնագիտացմամբ կենտրոններում:

6.3.8

Փոխպատվաստում

Ծանր ԹՀՀ հիվանդություն-ուղղված բուժման ի հայտ գալը նվազեցրել է և հետաձգել պացիենտների ուղեգրումը թոքերի պատվաստման ծրագիրներին:[256] Դեղորայքային բուժում ստացող պացիենտների երկարատև ելքը անհստակ է մնում և փոխպատվաստումը պետք է շարունակի մնալ կարևոր տարբերակ պացիենտների մոտ այս բուժման ձախողման դեպքում և ԱՀԿ III կամ IV ՖԴ մնալու դեպքում:[97,107] Հետաձգված ուղեգրումը, համակցված օրգանների դոնորների քիչ քանակության հետ կապված սպասելու երկար ժամանակի հետ, կարող է բարձրացնել սպասման ցուցակում գտնվող պացիենտների մահացությունը և փոխպատվաստման պահին նարնց կլինիկայի ծանրության աստիճանը:

ԹԶՀ կապակցությամբ փոխպատվաստումից հետո ընդհանուր 5-ամյա ապրելիությունը ենթադրվում է 45-50%, շարունակվող լավ կյանքի որակի ապացույցներով:[266] Ավելի նոր տվյալները ցույց են տալիս, որ ապրելիությունը աճել է մինչև 52-75% 5 տարվա և 45-66% 10 տարվա կտրվածքով:[267-269] Վերոնշյալ տեղեկատվության քննարկումը արդարացված է թվում դեղորայքային բուժման ոչ ադեկվատ կլինիկական արդյունքից հետո թոքերի փոխպատվաստմանը համապատասխանությունը որոշելու և առավելագույն համակցված բուժման ոչ ադեկվատ արդյունքի հաստատումից հետո պացիենտին ուղեգրելու համար (Պատկեր 2): ԹԶՀ էթիոլոգիան ևս կարող է օգնել որոշման կայացմանը, քանի որ կանխատեսումը տատանվում է պատճառ հանդիսացող վիճակից կախված: Այսպես, ՇՀՀ հետ կապված ԹԶՀ ունի ավելի վատ կանխատեսում, քան ԻԹԶՀ, նույնիսկ պրոստանոիդներով բուժման դեպքում, մինչդեռ CHD կապված ԹԶՀ պացիենտներն ունեն ավելի լավ ապրելիություն: Ամենավատ կանխատեսումն ունեն PVOD և PCH պացիենտները՝ արդյունավետ դեղորայքային բուժման բացակայության պատճառով, այս պացիենտները պետք է հերթագրվեն փոխպատվաստման ախտորոշման պահին:

ԹԶՀ համար իրականացվում են ինչպես սիրտ-թոքային այնպես էլ երկու թոքերի փոխպատվաստում՝ չնայած, որ չվերականգնվող ԱՓ սիստոլիկ դիսֆունկցիայի և/կամ ԶՓ դիաստոլիկ դիսֆունկցիայի շեմը հայտնի չէ: Ներկայումս աշխարհում պացիենտների ճնշող մեծամասնությունը ստանում է երկու թոքեր, ինչպես ցուցված է Սրտի և թոքերի փոխպատվաստման միջազգային ընկերության ռեգիստրի տվյալների/International Society for Heart and Lung Transplantation Registry figures կողմից:[270] Էյզենմենգերի համախտանիշով պացիենտները, կապված պարզ շունտերի առկայության հետ բուժվել են մեկուսացված թոքերի փոխպատվաստմամբ և սրտի դեֆեկտի վերականգնմամբ կամ սիրտ-թոքային փոխպատվաստմամբ:[266]

Մինչդեռ ռեգիստրների տվյալները սկզբնականորեն աջակցել են սիրտ-թոքային փոխպատվաստման դրական ազդեցությունը ապրելիության վրա փորոքային միջնապատային դեֆեկտի հետ կապված ԹՀ պացիենտների մոտ,[271] ավելացել է մեկուսացված երկու թոքերի փոխպատվաստման փորձը և ավելի նոր տվյալները

խոսում են դեֆեկտի շտկման հետ համակցված այս մոտեցման դերի օգտին:[272]

Վերջին զեկույցները ցույց են տալիս, որ երակ-զարկերակային ECMO կարող է կիրառվել գիտակից տերմինալ փուլի ԹՀ պացիենտների մոտ թոքերի փոխպատվաստմանը bridge համար:[263]

Աղյուսակ 22.

ԱՀԿ ֆունկցիոնալ դասին համաձայն ինտենսիվ թերապիայի բաժանմունքում բուժման, բալոնային նախասրտային սեպտոստոմիայի և թոքերի փոխպատվաստման արդյունավետության խորհուրդները թոքային զարկերակային հիպերտենզիայի համար (խումբ 1)

Չափում/ բուժում	Դաս-մակարդակ						Հղում
	ԱՀԿ ՖԴ II		ԱՀԿ ՖԴ III		ԱՀԿ ՖԴ IV		
ICU հոսպիտալիզացիա խորհուրդ է տրվում բարձր սրտի կծկման հաճախականությամբ (>110զարկ/րոպե), ցածր զարկերակային ճնշմամբ (սիստոլիկ զարկերակային ճնշումը <90 մմ ս.ս.), ցածր միզարտադրությամբ և ուղեկցող հիվանդությունների հետ կապված կամ կապ չունեցող աճող լակտատների մակարդակներով պացիենտներին	-	-	-	-	I	C	257
Ինոտրոպ աջակցում խորհուրդ է տրվում հիպոտենզիվ պացիենտներին					I	C	
Թոքերի փոխպատվաստում խորհուրդ է տրվում առավելագույն	-	-	I	C	I	C	270

դեղորայքային բուժմանը ոչ ադեկվատ արձագանքից քիչ հետո							
BAS կարող է քննարկվել/իրականացվել առավելագույն դեղորայքային բուժման ձախողումից հետո, երբ հնարավոր է	-	-	IIb	C	IIb	C	253, 254

6.3.9

Բուժման

ալգոռիթմ

ԹԶՀ պացիենտների բուժման ալգոռիթմը ցույց է տրված Պատկեր 2-ում: ԹԶՀ բուժումների խորհուրդների դասերը և ապացուցողական բազայի մակարդակները ցույց են տրված Աղյուսակներ 19-ում (մոնոթերապիա), 20-ում (սկզբնական համակցված բուժում), 21-ում (հաջորդող համակցված բուժում) և 22-ում (ICU և միջամտություններ): Կլինիկական պատասխանի բնորոշումները ներկայացված են Աղյուսակ 15-ում: Հայտնի է, որ ԹԶՀ թերապևտիկ մոտեցումները կարող են տարբերվել կախված տարբեր հիվանդանոցներում թերապևտիկ տարբերակների տեղային հասանելիությունից (և փորձից) և կլինիկական իրավիճակներից: Համապատասխանաբար Աղյուսակներ 19, 20, 21 և 22 անհրաժեշտ փաստեր են տրամադրում այլընտրանքային ապացուցողական բազայով թերապևտիկ մարտավարությունների վերաբերյալ: Այս աղյուսակներում ներառված են միայն ԹԶՀ համար պաշտոնապես հաստատված կամ նվազագույնը մեկ երկրում կարգավորվող հաստատման ենթարկվող պատրաստուկները: Փորձագետների կողմից առաջարկվել է RCT-ներում վերջնակետերի քառամակարդակ հիերարխիա՝ արդյունավետությանը վերաբերվող ապացուցողական բազայի մակարդակին համապատասխան: [273, 274] Աղյուսակներ 19, 20 և 21-ում ընդգծվել է այս հիերարխիայի համապատասխան դեղամիջոցները կամ դեղորայքի համակցությունները, որպես RCT-ների առաջնային ելակետ՝ մինչև կլինիկական անբավարարությունը կամ կլինիկական վատթարացմանն ընկած ժամանակի հետ, կամ բոլոր պատճառներից մահացությունը նվազեցնող (պրոսպեկտիվ

կերպով բնորոշված) դեղորայքը: ԹԶՀ բուժման ալգորիթմը կիրառելի չէ այլ կլինիկական խմբերի պացիենտների համար և մասնավորապես կիրառելի չէ խումբ 2 (LHD) և խումբ 3 (թոքերի հիվանդություններ) հետ կապված ԹՀ պացիենտների համար: Ավելին, RCT-ներով գնահատվել են տարբեր բուժումներ, հիմնականում ԻԹԶՀ, ԺԹԶՀ, դեղորայքով պայմանավորված ԹԶՀ և ՇՀՀ կամ ՍԲԱ (վիրահատական կերպով շտկված կամ ոչ) հետ կապված ԹԶՀ դեպքում:

Բուժման ալգորիթմի բացատրություն (Պատկեր 2)

- Մասնագիտացված կենտրոնում չբուժված ԹԶՀ պացիենտի ախտորոշման հաստատումից հետո առաջարկված սկզբնական մոտեցումն է գլխավոր միջոցառումների/measures որդեգրումը և անհրաժեշտության դեպքում աջակցող բուժման սկսումը (Աղյուսակներ 16 և 17):
- Սուր վազոռեակտիվության թեստավորում խետք է իրականացվի միայն ԻԹԶՀ, ԺԹԶՀ և դեղորայքի կամ տոքսինների կիրառման հետ կապված ԹԶՀ պացիենտների մոտ: Վազոռեակտիվ պացիենտները պետք է բուժվեն ԿԱՊ բարձր դեղաչափերով (հարաճուն կերպով տիտրելով): Ադեկվատ պատասխանը պետք է հաստատվի բուժման սկզբից 3-4 ամիս անց (Աղյուսակ 18): ԿԱՊ բուժմանը ադեկվատ կլինիկական պատասխան չցուցաբերող «պատասխանող» պացիենտները պետք է բուժվեն ԹԶՀ հաստատված դեղորայքով՝ համապատասխան ոչ վազոռեակտիվ պացիենտների բուժման մարտավարությանը:
- Սուր վազոռեակտիվության թեստավորմանը «չպատասխանողները», ովքեր գտնվում են ցածր կամ միջին ռիսկի խմբում (Աղյուսակ 13), կարող են բուժվել կամ սկզբնական մոնոթերապիայով (Աղյուսակ 19) կամ սկզբնական օրալ համակցված բուժմամբ (Աղյուսակ 20):
- Եթե ընտրվել է սկզբնական մոնոթերապիան, չի կարող առաջարկվել որևէ ապացուցողական բազայով առաջին գծի մոնոթերապիա, քանի որ տարբեր պատրաստուկների միջև head-to-head համեմատությունները հասանելի չեն: Այս դեպքում դեղամիջոցի ընտրությունը կարող է կախված լինել տարբեր

գործոններից, ներառյալ՝ հաստատման կարգավիճակը, պիտակավորումը, նշանակման ուղին, կողմնակի ազդեցությունների պրոֆիլը, ուղեկցող բուժումների հետ պոտենցիալ փոխազդեցությունը, պացիենտի նախընտրությունները, ուղեկցող հիվանդությունները, բժիշկի փորձը և արժեքը:

- Քանի որ ամբրիսերտանին գումարած տադալաֆիլով սկզբնական համակցված բուժման head-to-head համեմատությունը ցույց է տվել կլինիկական անբավարարության հետաձգման տեսանկյունից ամբրիսերտանով կամ տադալաֆիլով առաջնային մոնոթերապիայի նկատմամբ ամբրիսերտանին գումարած տադալաֆիլով համակցված բուժման առավելություն, այս համակցությանը տրվել է ռեկոմենդացիայի ավելի բարձր աստիճան (Աղյուսակ 20):[247]
- Բարձր ռիսկի խմբում գտնվող ոչ վազոռեակտիվ և բուժում չստացած պացիենտների շրջանում (Աղյուսակ 13) պետք է քննարկվի սկզբնական համակցված բուժում, ներառյալ՝ ն/ե պրոստացիկլինի անալոգները (Աղյուսակ 20): Ն/ե էպոպրոստերենոլը պետք է առաջնահերթ լինի, քանի որ այն նվազեցրել է բարձր ռիսկի ԹԶՀ պացիենտների եռամսյա մահացության թիվը նաև որպես մոնոթերապիա (Աղյուսակ 19):[149] Պետք է քննարկվեն սկզբնական համակցված բուժման այլընտրանքային ձևեր (Աղյուսակ 20):
- Սկզբնական համակցված բուժմանը կամ սկզբնական մոնոթերապիային ոչ ադեկվատ կլինիկական պատասխանի դեպքում (Աղյուսակ 15) խորհուրդ է տրվում հաջորդող կրկնակի կամ եռակի համակցված բուժում՝ համապատասխան Աղյուսակ 21: Ռիոցիգատի և PDE-5i համակցումը հակացուցված է:
- Հաջորդող կրկնակի համակցված բուժմանը ոչ ադեկվատ պատասխանի դեպքում պետք է փորձել եռակի համակցված բուժում: (Աղյուսակներ 20 և 21):
- Արդարացված է թվում քննարկել թոքերի փոխպատվաստմանը համապատասխանության գնահատումը սկզբնական մոնոթերապիային կամ սկզբնական համակցված բուժմանը ոչ ադեկվատ պատասխանի դեպքում և

պացիենտին ուղեգրումը թոքերի փոխպատվաստման՝ առավելագույն համակցված բուժմանը ոչ ադեկվատ պատասխանի հաստատումից քիչ ժամանակ անց: BAS պետք է դիտարկվի որպես պալիատիվ կամ կապող/bridging միջամտություն՝ չնայած առավելագույն դեղորայքային բուժմանը վատթարացող պացիենտների մոտ:

6.3.10 Թոքային զարկերակային հիպերտենզիայի բարդությունների ախտորոշումը և բուժումը

6.3.10.1

Առիթմիաներ

Առիթմիաները ԹԶՀ պացիենտների մոտ հարաճող կլինիկական խնդիր են հանդիսանում: Մասնավորապես՝ ախտանիշային նախասրտային առիթմիայի առկայությունը կարող է կանխագուշակել անբարենպաստ կանխատեսումը:²⁷⁵ Հակառակ LHD-ով պացիենտներին՝ չարորակ փորոքային առիթմիաները, ինչպիսիք են փորոքային տախիկարդիան, փորոքների թրթռումը և փորոքների ֆիբրիլյացիան հազվադեպ են հանդիպում ԹԶՀ պացիենտների մոտ: ԹԶՀ պացիենտների մոտ հաստատված 132 սրտի կանգի դեպքերի հաջորդականության մեջ փորոքների ֆիբրիլյացիա դիտվել է 8% դեպքերում:[276] ԹԶՀ կամ ՔԹԷԹՀ 231 պացիենտների այլ հաջորդականության մեջ, որոնք հսկողության տակ են գտնվել 6 տարի ժամկետով, չարորակ փորոքային առիթմիաներ չեն գրանցվել:[275] Այդ հաջորդականության մեջ վերփորոքային տախիառիթմիաներ են եղել 2.8% տարեկան հանդիպման հաճախականությամբ: Նախասրտերի թրթռումը և նախասրտերի ֆիբրիլյացիան հավասարապես հաճախ են դիտվել և երկու առիթմիաներն էլ անփոփոխ կերպով տարել են աջ փորոքի անբավարարության նշաններով կլինիկական վատթարացման: Նախասրտերի թրթռման բուժումն ավելի հաջող է եղել, քան նախասրտերի ֆիբրիլյացիայինը: Կայուն սինուսային ռիթմի վերականգնումը կապված է եղել բարենպաստ երկարաժամկետ ապրելիության հետ, մինչդեռ պերսիստենտ նախասրտերի ֆիբրիլյացիան կապված է եղել >80% 2-տարվա մահացության հետ:[275] Վերփորոքային առիթմիաները վիտամին K անտագոնիստների կամ նոր օրալ

հակակոագույլանտների նշանակման ցուցում են հանդիսանում: Ռեֆրակտեր դեպքերում հաստատվել է ինչպես էլեկտրական կարգիովերսիայի, այնպես էլ ռադիոհաաճախականությամբ արլյացիայի արդյունավետությունը:[277]

Չնայած պրոսպեկտիվ և վերահսկվող տվյալների բացակայությանը՝ այս հայտնագործություններն առաջարկում են, որ կարգիովերսիայից հետո կայուն սինուսային ռիթմի պահպանումը պետք է համարվի ԹԶՀ պացիենտների բուժման կարևոր նպատակ: Կայուն սինուսային ռիթմի հասնելու համար պետք է քննարկվի նաև առանց բացասական ինտորոպ ազդեցության հակաառիթմիկ դեղորայքով, ինչպես օրինակ ամիոդարոնը (տես փոխազդեցությունները Web Table VII-ում) կանխարգելում/պրոֆիլակտիկա, նույնիսկ եթե արդյունավետության վերաբերյալ սպեցիֆիկ տվյալները բացակայում են:

6.3.10.2 Արյունախխում

Արյունախխումը ԹՀ հայտնի բարդություն է, որը ներկայացնում է մահացության ռիսկի գործոն և ավելի հաճախ է հանդիպում ԹՀ սպեցիֆիկ տիպերի դեպքում, ինչպիսիք են ԺԹԶՀ, ՇՀՀ հետ կապված ԹԶՀ և ՔԹԷԹՀ: Արյունախխման ծանրության աստիճանը տատանվում է աննշանից մինչև շատ ծանր՝ տանելով հանկարծամահության: Նշված տարածվածությունը տատանվում է 1% մինչև 6%:[278] Բրոնխիալ զարկերակների էմբոլիզացիան առաջարկված է որպես սուր անհետաձգելի միջամտություն ծանր արյունախխման դեպքում կամ որպես էլեկտիվ միջամտություն հաճախակի թեթև կամ միջին ծանրության դրվագների դեպքում: Արյունախխումը կարող է հակակոագուլյացիոն բուժման հակացուցում հանդիսանալ:

6.3.10.3 Մեխանիկական բարդություններ

ԹԶՀ պացիենտների մեխանիկական բարդությունները սովորաբար կապված են ԹԶ հարաճուն դիլատացիայի/լայնացման հետ և ներառում են ԹԶ անևրիզմաներ, պատռվազք և դիսեկցիա/ շերտազատում և զանազան ներկրծքային կառուցվածքների ճնշում, ինչպիսիք են ձախ կորոնար զարկերակի ցողունը, թոքային երակները,

հիմնական բրոնխները և հետադարձ կոկորդային/լարինգեալ նյարդերը:[279-281]
Ախտանիշները սպեցիֆիկ չեն և տարբերվում են կապված տարբեր բարդություններից,
ներառյալ՝ ցավ կրծքավանդակում (անգինայի/կրծքահեղձուկի նման կամ ոչ), հևոց,
թոքի ռեգիոնալ/ տեղային այտուց և հանկարծամահություն: Կոնտրաստ և high-
resolution ԿՏ սքանավորումը ներկայացնում է մեխանիկական բարդությունների
հայտնաբերման լավագույն պատկերման եղանակ:

ԹԶ անևրիզմաների, պսևդոանևրիզմաների և դիսեկցիաների դեպքում բուժման
տարբերակները լավ հետազոտված չեն:[279,280]

ԹՀ առկայության դեպքում ավանդական վիրաբուժական մոտեցման ցուցումները և
արդյունքները հայտնի չեն, և կանխատեսելի ռիսկերը կարող են շատ բարձր լինել:
Միջմաշկային մոտեցումը (ստենոտավորում) հանդիպում է նշանակալի տեխնիկական
բարդությունների՝ կապված հիմնական և բլթային ԹԶ վաղ ճյուղավորման հետ:
Հնարավոր մոտեցում է երկու թոքերի կամ սիրտ-թոքային փոխպատվաստումը,
սակայն այս լուծումը կարող է կիրառվել միայն քրոնիկական կայունացված դեպքերում
և հստակ ցուցումները բացակայում են: Ձախ կորոնար զարկերակի ցողունի սեղմման
դեպքում պետք է իրականացվի միջմաշկային ստենոտավորման միջամտություն:[282]

6.3.11 Խնամքը կյանքի վերջում և էթիկական խնդիրները

ԹՀ կլինիկական ընթացքն իրենից ներկայացնում է վիճակի հարաճուն վատթարացում՝
ներկայացված սուր դեկոմպենսացիայի դրվագներով: Դժվար է կանխատեսել երբ են
մահանալու պացիենտները, քանի որ մահը կարող է հասնել հանկարծակիորեն կամ
դանդաղ՝ հարաճուն սրտային անբավարարության պատճառով: Յուրյ է տրվել, որ
պացիենտներով զբաղվող բժիշկները հակված են լինել գերլավատես իրենց
կանխատեսումներում և հաճախ սխալ են հասկանում իրենց պացիենտների
ցանկությունները:

Պացիենտների հետ բաց և նրբազգաց շփումը թույլ է տալիս առաջադեմ
ալանավորում և նրանց վախերի, հոգսերի և ցանկությունների քննարկում, որն
անհրաժեշտ է լավ խնամքի համար: Կանխատեսման քննարկման

հնարավորությունները պետք է ստեղծվեն սկզբնական ախտորոշման պահին: Գիտակցումը, որ սիրտ-թոքային վերակենդանացումը ծանր ԹՀ դեպքում ունի անբարենպաստ ելք կարող է ակտիվացնել «չվերակենդանացնելու» կարգը: Այն կարող է ավելացնել կյանքի վերջում իրենց նախընտրած վայրում գտնվելու պացիենտների հնարավորությունը:

Իրենց կյանքի վերջին մոտեցող պացիենտները պահանջում են իրենց պահանջների լիարժեք հաճախակի գնահատում մուլտիդիսցիպլինար թիմի կողմից: Պետք է ուշադրություն դարձվի անհանգստություն պատճառող ախտանիշների վրա և ճշգրիտ դեղորայքի նշանակմանը ոչ անհրաժեշտ դեղորայքի հանման ընթացքում: Լավ տեղեկացված հոգեբանական, սոցիալական և հոգևոր աջակցումը ևս կենսական է: Պետք է խորհրդակցել մասնագիտացված պալիատիվ խնամքի ծառայության հետ այն պացիենտների մասին, ում կարիքները դուրս են գալիս ԹՀ թիմի փոփոխ սահմաններից:

ԹՀ հիվանդություն է, որը կարող է խստորեն կյանքը սահմանափակող լինել: Բացի հոգեբանական և սոցիալական աջակցումից պետք է լինի պրոակտիվ առաջընթաց խնամքի պլանավորում՝ անհրաժեշտության դեպքում մասնագիտացված պալիատիվ խնամքի ծառայություններին հղմամբ:

7. Թոքային (զարկերակային) հիպերտենզիայի սպեցիֆիկ ենթատեսակներ

7.1 Մանկաբուժական թոքային զարկերակային հիպերտենզիա

ԹՀ կարող է հանդիպել ցանկացած տարիքում՝ նեոնատալ շրջանից մինչև հասուն տարիքը: Մանկաբուժական ԹՀ ունի որոշակի յուրօրինակ առանձնահատկություններ, որոնք չկան մեծահասակների ԹՀ դեպքում, ներառյալ՝ պրենատալ էթիոլոգիական գործոնները և թոքերի ձևավորման պոստնատալ պարենքիմալ և անթոքային անոմալիաները:[283] Մինչև էպոպրոստերենոլի դարաշրջանը երեխաների մոտ կանխատեսումն ավելի վատ է եղել՝ միջինում 10 ամիս գնահատված ապրելիությամբ՝

համեմատած մեծահասակների 2.8 տարվա հետ: Այնուամենայնիվ՝ նոր նշանակիր բուժումների հետ ելքը նշանակալիորեն բարելավվել է:[9,284]

Ռեգիստրների վերջին տվյալները պարզաբանել են մանկաբուժական ԹՀ տարածվածությունը և հանդիպման հաճախականությունը: Հոլանդիայում ԻԹՀՀ հանդիպման հաճախականությունը և տարածվածությունը կազմել են համապատասխանաբար 0.7 և 4.4 մեկ միլիոն երեխային:[285] Համանման թվեր են դիտվել Միացյալ թագավորությունում՝ ԻԹՀՀ տարեկան 0.48 դեպքերով մեկ միլիոնին և մեկ միլիոնին 2.1 տարածվածությամբ:[286] Ազգային և խոշորամասշտաբ ռեգիստրները երեխաների ընդգրկմամբ[284] կամ միայն մանկաբուժությանը նվիրված[287,288] նկարագրել են ԹՀ տարբեր էթիոլոգիաներ, ամենասովորական ԻԹՀՀ, ԺԹՀՀ և ՍԲԱ-ԹՀՀ-ով: Այնուամենայնիվ, ռեսպիրատոր պացիենտության հետ կապված ԹՀ ևս կարևոր է և կարող է underreported լինել:[287]

Չնայած, 2009թ Dana Point դասակարգումը ներառել է մանկաբուժական դեպքերի մեծամասնությունը, թվում էր, որ էթիոլոգիաները կարող են ավելի լավ նկարագրվել: Վերջերս առաջարկվել է 2011թ Պանամայի դասակարգումը մանկաբուժական ԹՀ 10 տարբեր ենթախմբերով:[289] 2013թ Nice դասակարգումը ներառում է նոր խմբեր և երեխաների համար սպեցիֆիկ էթիոլոգիաներ,[9] ինչպիսիք են ծախ փորոքի բնածին և ձեռք բերովի ներհոսքի/արտատար տրակտի օբստրուկցիան և սեզմենտալ ԹՀ: Այն հետագայում ադապտացվել է ներկայիս ESC/ERS Ուղեցույցների համար ԹՀՀ հետ կապված համակարգային-թոքային շունտերի և թոքերի զարգացման հիվանդությունների կլինիկական (Աղյուսակ 6) և անատոմիա-պաթոֆիզիոլոգիական դասակարգումների ապահովմամբ:

ՆՊԹՀ մնում է ԹՀՀ խմբում, սակայն տեղափոխվել է ենթախում, քանի որ համարվում է սպեցիֆիկ վիճակ դեպքերի մեծամասնությունում ավելի կարճ ընթացքով:

7.1.1

Ախտորոշում

Սովորական ախտանիշներ են հևոցը, դյուրհոգնելիությունը և աճի կանգը: Սինկոպեն ավելի հաճախ է հանդիպում երեխաների մոտ, սակայն բացահայտ ԱՓ

անբավարարությունը ուշ իրադարձությունը է, և երեխան կարող է հանկարծամահ լինել, մինչև ԱՓ անբավարարության ի հայտ գալը:[284,287] Վերջերս խորհուրդ է տրվել սպեցիֆիկ ախտորոշման ընթացք և նույնիսկ եթե որոշ դեպքերը հազվադեպ են, նրանք պետք է բացառվեն մինչև ԻԹԶՀ հստակ ախտորոշումը:[284] Անհրաժեշտ է մանրակրկիտ ընտանեկան և անձնական անամնեզը, ներառյալ՝ հղիությունը, ծննդաբերությունը և հետծննդյան շրջանի մանրամասները:[290] Ախտորոշումը պետք է հաստատվի սրտի կաթետերիզացիայով, և պետք է իրականացվի վազոռեակտիվ թեստավորում: Վերջին զեկույցները ենթադրում են, որ սրտի կաթետերիզագիան կարող է երեխաների մոտ ավելի մեծ ռիսկի հետ կապված լինել՝ մեծահասակների համեմատությամբ, որպես ռիսկի գործոններ ավելի փոքր տարիքը (<1 տարեկան) և ավելի վատ ՖԴ (ԱՀԿ ՖԴ IV): Խորհուրդ է տրվում սրտի կաթետերիզացիայի իրականացում մասնագիտացված կենտրոններում:[290] ԹՀ մեծահասակ պացիենտների ախտորոշման ալգոռիթմի ընդհանուր սխեման (Պատկեր 1) կարող է կիրառվել նաև երեխաների համար՝ տարբեր համաճարակաբանության հետ կապված որոշակի ադապտացմամբ:[9]

Ինչպես մեծահասակների մոտ, ԱՓ անբավարարության կլինիկական ապացույցները, ախտանիշների հարաճումը, ԱՀԿ III/IV ՖԴ և բարձր BNP մակարդակները ճանաչված են, որպես մահացության ավելի բարձր ռիսկի հետ կապված: Երեխաների շրջանում աճի կանգը, հեմոդինամիկ ցուցանիշները, ինչպիսիք են մԹԱԴ:համակարգային զարկերակային ճնշում հարաբերությունը, ԱՆՃ >10 մմ ս.ս. և >20 WU/m² ԹԱԴ ինդեքսը ևս կապված են եղել մահացության ավելի բարձր ռիսկի հետ, մինչդեռ 6MWD չի հանդիսացել պրոգնոստիկ չափանիշ:

7.1.2

Բուժում

Մանկաբուժության մեջ բացակայում են ռանդոմիզացված հետազոտությունները, որոնք բարդ են դարձնում հզոր ուղեցույցների ստեղծումը:[291,292] Խորհուրդ է տրվել մեծահասակների շրջանում կիրառվող ալգոռիթմին (Պատկեր 2) համանման սպեցիֆիկ բուժման ալգոռիթմի կիրառում: Առաջարկվել են նաև ռիսկի դետերմինանտներ և ռիսկի

ստրատիֆիկացիա:[9] ԿԱՊ կիրառվում են «պատասխանողների» մոտ, սակայն պարտադիր է մանրակրկիտ հսկողությունը, քանի որ որոշ պացիենտների մոտ երկարատև բուժումը կարող է ձախողվել:

Էպոպրոստերենոլի ցուցումները համանեման են մեծահասակների դեպքում ցուցումներին: Օպտիմալ դեղաչափը տատանվում է պացիենտների միջև, այդպիսով պահանջվում է անհատական ադապտացիա:[293,294] Նշվել են ն/ե իլոպրոստի և տրեպոստինիլի, ինչպես նաև ենթամաշկային տրոպոստինիլի կիրառում:[295] Օրալ բերապրոստը կիրառվում է որոշ երկրներում, սակայն խնդիր է արդյունավետության ապացույցների բացակայությունը: Ինհալյացիոն իլոպրոստը դժվար է մատակարարել, սակայն որոշ զեկույցներում ցույց է տրված արդյունավետություն, մեծամասամբ այլ բուժումների հետ համակցված:[296]

Բոսենտանի ֆարմակոկինետիկան գնահատվել է երկու հետազոտություններում:[297,298] Բազմաթիվ չվերահսկվող հետազոտություններ ցույց են տվել մեծահասակներին համանման դրական արդյունքներ՝ 1 տարվա ապրելիության 80-90% ցուցանիշներով:[298] Եվրոպայում հասանելի է մանկաբուժական ֆորմուլյացիա[299] Ամբրիսերտանի հետ կապված տվյալները սակավ են և հետազոտությունն ընթացքի մեջ է:

Սիլդենաֆիլը ցույց է տվել արդյունավետություն և հաստատվել է Եվրոպայում 1-17 տարեկան երեխաների համար: Բարձր դեղաչափերի կիրառման հետ կապված ավելի բարձր մահացությունն առաջացրել է ավելի շատ խնդիրներ, այդպիսով երեխաների շրջանում բարձր դեղաչափեր չպետք է կիրառվեն (խորհուրդ չեն տրվում սիլդենաֆիլի բարձր անհատական դեղաչափեր օրեկան երեք անգամվա վրա բաժանված՝ >10 մգ/դեղաչափ 8-20կգ մարմնի զանգվածով, >20մգ/դեղաչափ >20կգ մարմնի զանգվածով երեխաների մոտ կամ >1մգ/կգ/դեղաչափ նորածինների և փոքր երեխաների շրջանում):[301]

Տադալաֆիլի վերաբերյալ տվյալները ևս առաջարկում են արդյունավետությունը.[302] հետազոտությունն այժմ երեխաների համար սպեցիֆիկ դեղաչափերի որոշման ընթացքի մեջ է:

Մանկաբուժական պացիենտների աճող թիվը գտնվում է համակցված բուժման վրա, նույնիսկ չնայած, որ փաստերը դեռևս սահմանափակ են:[303]

ԱՓ դեկոմպրեսիայի մարտավարությունները ներառում են ատրիոսեպտոստոմիան,[304] բաց զարկերակային ծորանի դեպքում ծորանի ստենտավորումը[305] և Potts վիրահատական շունտը:[306] Առաջարկվել է նաև տրանսկաթետեր Potts շունտի ստեղծումը:[307] Թոքերի փոխպատվաստումը մնում է ԹՀ մանկաբուժական պացիենտների համար կարևոր տարրերակ:

Երեխաների համար պետք է կիրառվեն բուժման սպեցիֆիկ նպատակներ: Որոշներն էքստրապոլյացիայի են ենթարկվել երեխաների սահմանված ռիսկի գործոններով, սակայն դեռևս պահանջում են վավերականացում խոշոր կոհորտներում [9]: Վերջերս ՖԴ, TAPSE, NT-proBNP ճանաչվել են որպես բուժման նպատակներ [308]: Մանկաբուժական ԹՀ համար խորհուրդները նշված են Աղյուսակ 23-ում:

Աղյուսակ 23.

Խորհուրդները մանկաբուժական թոքային հիպերտենիայի համար

Խորհուրդներ	Դաս	Մակ	Հղում
ԹՀՀ ախտորոշման գործընթացի իրականացում խորհուրդ է տրվում մանկաբուժական ԹՀ պացիենտների ախտորոշման և սպեցիֆիկ էթիոլոգիական խմբի որոշման համար	I	C	9,290
Մանկաբուժական ԹՀ պացիենտների մոտ պետք է իրականացվի ԹՀՀ-սպեցիֆիկ բուժման ալգորիթմ	I	C	9
Մանկաբուժական ԹՀ պացիենտների մոտ պետք է իրականացվի համակցված բուժում	IIa	C	295,298, 302
Պետք է քննարկվեն սպեցիֆիկ մանկաբուժական դետերմինանտներ	IIa	C	9,308

7.2 Մեծահասակների սրտի բնածին արատների/հիվանդությունների հետ կապված թոքային զարկերակային հիպերտենզիա

Մեծահասակների ՍԲԱ հետ կապված ԹՀՀ ներառված է ԹՀ կլինիկական

դասակարգման խումբ 1-ում (Աղյուսակ 4) և ներկայացնում է պացիենտների շատ հետերոգեն պոպուլյացիա: Մատակարարվել է սպեցիֆիկ կլինիկական դասակարգում (Աղյուսակ 6) և անատոմիա-պաթոֆիզիոլոգիական դասակարգում՝ մեծահասակների ՍԲԱ հետ կապված ԹԶՀ յուրաքանչյուր անհատ պացիենտի ավելի լավ բնութագրման համար [13,309]: Որոշ մալֆորմացիաներ,ինչպիսիք են բաց զարկերակային ծորանը, երակային սինուսի նախասրտային սեպտալ դեֆեկտը կամ մասնակիորեն անոմալ թոքային երակային վերադարձը հաճախ թաքնված են և պացիենտները սխալ են դասակարգված, որպես ԻԹԶՀ տառապող: Հետևաբար այս բնածին անոմալիաները պետք է հատուկ փնտրվեն:

Համաճարակաբանական տվյալները մնում են սակավ, քանի որ ոչ մի հետազոտություն չի մշակված մեծահասակների ՍԲԱ դեպքում ԹԶՀ տարածվածության գնահատման համար, այնուամենայնիվ Եվրոպական ուսումնասիրության մեջ նշվել է 5-10% պատկեր:[310] Համակարգայինից թոքային շունտերի հետ կապված թոքային անոթների պերսիստենտ ենթարկվածությունը բարձր ճնշման ազդեցությանը, այնպես ինչպես բարձր ճնշումը, կարող են բերել տիպիկ թոքային օբստրուկտիվ արտերիոպաթիայի (ԹԶՀ այլ ձևերին նույնական/identical)՝ բերելով ԹԱԴ բարձրացման: Եթե ԹԱԴ մոտենում է կամ անցնում համակարգային անոթային դիմադրությանը (ՀԱԴ), շունտը հակադարձվում է (Էյզենմենգերի համախտանիշ):[311]

7.2.1

Ախտորոշում

Ինչպես նշվում է Աղյուսակ 6-ում, ԹԶՀ մեծահասակ պացիենտների կլինիկական արտահայտությունները կարող են տարբեր լինել: Էյզենմենգերի համախտանիշը բազմահամակարգային խանգարում է և ՍԲԱ մեծահասակների ԹԶՀ ամենաճանր ձևն է: Էյզենմենգերի համախտանիշի ախտանիշները ԹՀ, ցածր զարկերակային Օ₂ սատուրացիայի և հեմատոլոգիական փոփոխությունների արդյունք են, ներառյալ երկրորդային էրիթրոցիտոզը, թրոմբոցիտոպենիան և որոշ դեպքերում՝ լեյկոպենիան: Նրանք ներառում են հևոցը, դյուրիոգնելիությունը և սինկոպեն: Առանց հետադարձ շունտի մեծահասակների ՍԲԱ հետ կապված ԹԶՀ հիցանդների մոտ ցիանոզի և

Էրիթրոցիտոզի աստիճանը կարող են լինել թեթևից միջին: Էյզենմենգերի համախտանիշով պացիենտները ևս դիմում են արյունախիսմամբ, ցերեքրովասկուլյար պատահարներով, գլխուղեղի արցցեսներով, կոագուլյացիայի անոմալիաներով և հանկարծամահությամբ: Էյզենմենգերի համախտանիշ ունեցող անհատներն ունեն ցածր ապրելիություն, այնուամենայնիվ շատերն ապրում են մինչև երրորդից չորրորդ տասնամյակը, որոշների նույնիսկ մինչև յոթեռեսներ ապրելիությամբ:[312] Թոքերի կամ սրտի փոխպատվաստման հերթագրված պացիենտների ապրելիությունը, երբ դեղորայքային բուժումը հասանելի չէ, ավելի մեծ է Էյզենմենգերի համախտանիշի դեպքում՝ համեմատած ԻԹԶՀ հետ, 77% 3-տարվա ապրելիությամբ՝ համեմատած 35% չբուժված ԻԹԶՀ ապրելիության հետ: ՄԲԱ հետ կապված տարբեր ԹԶՀ պացիենտների տարբեր կլինիկական ենթախմբերի վերաբերյալ կատարված վերջին հետազոտության մեջ (Աղյուսակ 6) ամենավատ ապրելիությունը դիտվել է դեֆեկտի վերականգնումից հետո կամ փոքր/ պատահական դեֆեկտներով ԹԶՀ դեպքում՝ համեմատած Էյզենմենգերի համախտանիշի կամ գերակշռող համակարգային-թոքային շունտերով պացիենտների հետ:[314] Ավելի լավ ապրելիությունը կարող է արդյունք լինել ԱՓ ֆունկցիայի պահպանման, քանի որ ԱՓ ծնվելիս չի ենթարկվում ռեմոդելավորման և մնում է հիպերտրոֆիկ:[315] ԱՓ նաև բեռնաթափվում է աջից-ձախ շունտով, հիպոքսեմիայի և ցիանոզի հաշվին հաստատուն ՍԱ-ով:

ՄԲԱ բոլոր պացիենտներից Էյզենմենգերի համախտանիշով պացիենտները ֆիզիկական ակտիվության անտանելիության տեսանկյունից ամենածանր կոմպրոմիսի վիճակում են գտնվում:[314,316]

ՄԲԱ պացիենտների մոտ (մասնավորապես առանց շունտերի) կարող է զարգանալ նաև LHD կապված ԹՀ (խումբ 2, Աղյուսակ 4): Այս դեպքերում խորհուրդ է տրվում բազմակողմանի ախտորոշում, ինչպես տրված է բաժին 7.1.1-ում:

7.2.2 Բուժում

Օպերաբիլությունը կարող է քննարկվել գերակշռող համակարգայինից-թոքային շունտավորմամբ (Աղյուսակ 6) պացիենտների դեպքում: Առաջարկվել են սկզբնական

ԹԱԴ (Աղյուսակ 24) վրա հիմնված շունտի փակման չափանիշներ՝ հիմնված գրականության հասանելի տվյալների վրա:[317-319] Լրացուցիչ չափանիշները ներառում են դեֆեկտի տիպը, տարիքը, ԹԱԴ:ՀԱԴ հարաբերությունը և Չք:ՉՏ հարաբերությունը:[320] Չկան վազոռեակտիվ թեստավորման, փակման թեստավորման կամ օպերաբիլության գնահատման համար թոքերի բիոպսիայի օգտակարության վերաբերյալ պրոսպեկտիվ տվյալներ:[320] Վիրահատական կամ միջմաշկային միջամտությունը հակացուցված է էյզենմենգերի համախտանիշով պացիենտներին և հավանաբար անօգուտ է փոքր/պատահական դեֆեկտներով պացիենտների մոտ:

ՄԲԱ կապված ԹԶՀ պացիենտների և մասնավորապես էյզենմենգերի համախտանիշով անհատների համար դեղորայքային բուժման մարտավարությունը գերազանցապես հիմնված է մասնագետների կլինիկական փորձի, քան ապացուցողական բազայի վրա:[311] Առաջարկվել է բուժման սպեցիֆիկ ալգորիթմ:[309]

ՄԲԱ հետ կապված ԹԶՀ պացիենտներին պետք է վարել մասնագիտացված կենտրոններում: Պացիենտների կրթումը, վարքագծի փոփոխությունները և պոտենցիալ բժշկական ռիսկի գործոնների ճանաչումը վարման կարևոր ասպեկտներ են:

ՄԲԱ հետ կապված ԹԶՀ պացիենտները կարող են ներկայանալ կլինիկական վատթարացմամբ տարբեր իրավիճակներում, ինչպիսիք են ընդհանուր անզգայացում պահանջող ոչ սրտաբանական վիրահատություններ, դեհիդրատացիա, թոքերի ինֆեկցիաներ և բարձր տեղանքում: Խորհուրդ է տրվում խուսափել ծանր ֆիզիկական աշխատանքից, սակայն թեթև ակտիվությունն ունի դրական արդյունք: Հղիությունը կապված է շատ բարձր ռիսկի հետ ինչպես մոր, այնպես էլ պտղի համար և պետք է խուսափվի: Հետևաբար պարտադիր է արդյունավետ հակաբեղմնավորումը: ERA ընդունող պացիենտներին ցուցված է երկակի հակաբեղմնավորում՝ կապված պրոգեստերոնային հիմքով պատրաստուկների հետ փոխազդեցության հետ:

Երկարատև տնային պայմաններում O_2 բուժումը կարող է բարելավել ախտանիշները, սակայն չի փոխում ապրելիությունը, առնվազն միայն գիշերվա ժամերին տալու դեպքում:[179] Լրացուցիչ O_2 բուժման կիրառումը խորհուրդ է տրվում այն դեպքերում, երբ այն առաջացնում է զարկերակային O_2 սատուրացիայի հաստատուն բարձրացում և նվազեցնում է ախտանիշները:

Էյզենմենգերի համախտանիշի դեպքում օրալ հակակոագուլյացիոն բուժման կիրառումը հակասական է. նշվում է ԹԶ թրոմբոզի և ինսուլտի բարձր հանդիպման հաճախականություն, սակայն կա նաև արյունահոսության և արյունախիսման բարձր ռիսկ:[321] Այս խնդրի վերաբերյալ տվյալներ գոյություն չունեն և այդպիսով չեն կարող տրվել հստակ խորհուրդներ: Օրալ հակակոագուլյանտներով բուժումը կարող է քննարկվել ԹԶ թրոմբոզով, սրտային անբավարարության նշաններով և բացակայող կամ թեթև արյունախիսմամբ պացիենտներին:[321]

Երկրորդային էրիթրոցիտոզը դրական ազդեցություն ունի O_2 ադեկվատ տրանսպորտի և մատակարարման համար և պետք է խուսափել ռուտին ֆլեբոտոմիայից: Եթե առկա են արյան բարձր մածուցիկության ախտանիշներ, պետք է կատարվի ֆլեբոտոմիա իզովոլյումիկ փոխարինմամբ, սովորաբար երբ հեմատոկրիտը $>65\%$: Երկաթի դեֆիցիտը պետք է շտկվի: Չկան հստակ տվյալներ Էյզենմենգերի համախտանիշով պացիենտների մոտ ԿԱՊ կիրառման օգտին, և ԿԱՊ էմպիրիկ կիրառումը վտանգավոր է և պետք է խուսափվի:

Հասանելի է մեկ RCT Էյզենմենգերի համախտանիշի դեպքում սպեցիֆիկ դեղորայքային բուժման վերաբերյալ՝ ցույց է տրվել բուսենտանով 16 շաբաթ տևողությամբ բուժումից հետո 6MWD բարելավում և ԹԱԴ նվազում ԱՀԿ III ՖԴ պացիենտների մոտ: Չնայած բուսենտանի դրական արդյունքին ֆիզիկական աշխատունակության և կյանքի որակի վրա պացիենտների այս խմբում, մահացության վրա ազդեցությունը մնում է անհստակ:[200] Երկարատև հսկողությունը (40 շաբաթ) ցույց է տվել կայուն բարելավում:[322] Բուսենտանը ներկայումս հաստատված է Եվրոպայում ԱՀԿ III ՖԴ Էյզենմենգերի համախտանիշով պացիենտների համար:

Այլ ERA-ների[323] և PDE-5is սիլդենաֆիլի[314] և տադաֆիլի[324] հետ փորձը ցույց է

տվել դրական ֆունկցիոնալ և հեմոդինամիկ արդյունքներ ՍԲԱ հետ կապված և ԹԶՀ և էյզենմենգերի համախտանիշով պացիենտների մոտ:

Ն/ե էպոպրոստերենոլի կիրառումը նշվել է էյզենմենգերի համախտանիշով պացիենտների մոտ՝ հեմոդինամիկայի և ֆիզիկական աշխատունակության վրա դրական արդյունքով, այնուամենայնիվ կենտրոնական կաթետերները ենթարկում են պացիենտներին պարադոքսալ էմբոլիայի և սեպսիսի ռիսկի:[223] Այլ պրոստանոլիդների կիրառման հետ կապված տվյալներ հասանելի չեն:

Առկա են քիչ քանակությամբ հրատարակված տվյալներ համակցված բուժման վերաբերյալ, սակայն ռացիոնալը համանման է ԻԹԶՀ դեպքում բուժմանը:[207,314] ԹԶՀ բուժման կիրառումը համակարգայինից թոքային սիրտ-անոթային շունտերով ԹԶՀ դեպքում օպերաբիլության հասնելու չափանիշները (Աղյուսակ 24), որոնք թույլ են տալիս դեֆեկտի շտկումը («բուժել փակելու համար» կոնցեպցիա) չի աջակցվում հասանելի տվյալներով:

Աղյուսակ 24.

**Խորհուրդները գերակշռող
համակարգայինից-թոքային շունտերով սրտի բնածին
արատի շտկման համար**

Խորհուրդներ			Դաս	Մակ	Հղում
ԹԱԴԻ (WU * m ²)	ԹԱԴ (WU)	Շտկելի			
<4	<2.3	Այո	Ila	C	317
>8	>4.6	Ոչ	Ila	C	317
4-8	2.3-4.6	Պացիենտի անհատական գնահատում երրորդային կենտրոններում	Ila	C	317

Սիրտ-թոք կամ թոքերի փոխպատվաստումը սրտի վիրահատությամբ տարբերակ է բուժմանը չարձագանքով հատուկ դեպքերում, սակայն այն սահմանափակվում է

օրգանների հասանելիությամբ: Սիրտ-թոք փոխապատվաստումից հետո կարճատև և երկարատև ապրելիության թվերը համանման են ԹԶՀ այլ ձևերին: Էյզենմենգերի համախտանիշով պացիենտների երկարատև գնահատված ապրելիությունը դարձնում է բարդ պացիենտների փոխապատվաստմանը հերթագրման մասին որոշումը:[309]

ՍԲԱ հետ կապված ԹԶՀ համար խորհուրդները բերված են Աղյուսակ 25-ում:

Աղյուսակ 25.

**Խորհուրդները սրտի բնածին արատի հետ կապված թոքային
զարկերակային հիպերտենզիայի համար**

Խորհուրդներ	Դաս	Մակ	Հղում
Բոսենտանը խորհուրդ է տրվում Էյզենմենգերի համախտանիշով ԱՀԿ III ֆԴ պացիենտներին	I	B	200,322
Այլ ERA-ներ, PDE-5is և պրոստանոլիդներ պետք է կիրառվեն Էյզենմենգերի համախտանիշով պացիենտների մոտ	IIa	C	223,314, 323,324
Նշանակալի արյունախիման բացակայության պայմաններում օրալ հակոկագուլյացիոն բուժումը կարող է իրականացվել ԹԶ թրոմբոզով և սրտային անբավարարության նշաններով պացիենտների մոտ	IIb	C	
Լրացուցիչ O ₂ թերապիայի կիրառում պետք է իրականացվի այն դեպքերում, երբ այն առաջացնում է զարկերակային O ₂ սատուրացիայի հաստատուն բարձրացում և նվազեցնում է ախտանիշները	IIa	C	179
Եթե առկա են արյան գերմածուցիկության ախտանիշներ, պետք է իրականացվի ֆլեբոտոմիա՝ իզովոլյումիկ փոխարինմամբ, սովորաբար երբ հեմատոկրիտը >65%	IIa	C	183
Լրացուցիչ օրալ երկաթի պրեպարատներով բուժման կիրառում կարող է իրականացվել պլազմայում ցածր ֆերիտինի մակարդակ ունեցող պացիենտներին	IIb	C	184
Կոմբինացված դեղորայքային բուժում կարող է իրականացվել Էյզենմենգերի համախտանիշով պացիենտների մոտ	IIb	C	207,314
ԿԱՊ կիրառումը խորհուրդ չի տրվում Էյզենմենգերի համախտանիշով	III	C	189

7.3 Շարակցական հյուսվածքի պացիենտության հետ կապված զարկերակային հիպերտենզիա

ՇՀՀ, ինչպիսիք են SSc. Կարմիր գայլախտի, խառը ՇՀՀ և ավելի հազվադեպ՝ ռևմատոիդ արթրիտի, դերմատոմիոզիտի և Շեգրենի համախտանիշի հայտնի բարդություն է ԹՀՀ:[325-329] ՇՀՀ հետ կապված ԹՀՀ Արևմուտքի երկրներում ԻԹՀՀ հետո երկրորդ ամենահաճախ հանդիպող ԹՀՀ ձևն է:[10] SSc, մասնավորապես սահմանափակ ձևը, Եվրոպայում և ԱՄՆ-ում ներկայացնում է ԹՀՀ հետ կապված հիմնական ՇՀՀ (համակարգային կարմիր գայլախտն ավելի հաճախ դիտվում է Ասիայում):[325,329] SSc պացիենտների խոշոր կոհորտներում հեմոդինամիկորեն հաստատված պրեկապիլյար ԹՀՀ տարածվածությունը տատանվում է 5 մինչև 12%:[46,325,330,331] Այս պացիենտների մոտ ԹՀՀ կարող է ի հայտ գալ թոքերի ինտերստիցիալ պացիենտության հետ կապված կամ որպես թոքերի անոթների մեկուսացված պացիենտության հետևանք, որը կարող է ախտահարել պրեկապիլյար արտերիոլները (ԹՀՀ) և պոստկապիլյար վենուլները (PVOD):[326,332] Ավելին, կարող է առկա լինել խումբ 2 թոքային երակային հիպերտենզիա LHD-ից:[76,326,333] Այդպիսով պարտադիր է որոշել, թե որ մեխանիզմն է գործում, քանի որ դա թելադրում է բուժումը բազմակողմանի պացիենտության կոնտեքստում:

7.3.1

Ախտորոշում

ԻԹՀՀ հետ համեմատած՝ ՇՀՀ և ԹՀՀ-ով պացիենտները հիմնականում կանայք են (կին:տղամարդ հարաբերությունը 4:1), ավելի մեծ տարիքի (միջին տարիքը ախտորոշման պահին >60 տարեկան), կարող են առկա լինել ուղեկցող հիվանդություններ (թոքերի ինտերստիցիալ հիցանդություն, LHD) և ունեն ավելի կարճ ապրելիություն:[326,330,334-336] ԻԹՀՀ հետ համեմատած SSc-ԹՀՀ չշտկված ռիսկը 2.9 է և ելքի կանխորոշիչները համանման են ԻԹՀՀ-ին:[336] Ախտանիշները և

կլինիկական արտահայտությունը շատ նման են ԻԹԶ-ին և ԻԹԶՀ պատահական պացիենտների մոտ իմունաբանական սքրինինգ անալիզներով կարող է հայտնաբերվել ուղեկցող ՇՀՀ: Կրծքավանդակի high resolution շերտագրությունը օգտակար է ուղեկցող թոքերի ինտերստիցիալ պացիենտության և/կամ PVOD առկայության գիանատման համար:[326,332,337] DLCO մեկուսացված նվազումը հաճախակի անոմալիա է ԹԶՀ հետ կապված SSc հետ:[327,328]

Հանգստի էխոսրտագրությունը խորհուրդ է տրվում որպես ասիմպտոմատիկ SSc պացիենտների սքրինինգ թեստ, որին հաջորդում է յուրաքանչյուր տարի էխոսրտագրությամբ, DLCO և բիոմարկերների սքրինինգը:[325] DETECT հետազոտության մեջ առաջարկվել է երկու քայլից բաղկացած բաղադրյալ սանդղակ՝ ընտրելու համար այն պացիենտներին, որոնք պետք է անցնեն ԱԽԿ:[327] Այս մարտավարությունների արժեքի արդյուանվետությունը չի պարզվել ախտանիշների վրա հիմնված ախտորոշման համեմատությամբ: Էխոսրտագրությունը խորհուրդ է տրվում այս ՇՀՀ ախտանիշների առկայության դեպքում: Ինչպես ԹԶՀ այլ տեսակների դեպքում ԱԽԿ խորհուրդ է տրվում ՇՀՀ կապված ԹԶՀ կասկածի դեպքում՝ ախտորոշման հաստատման, պացիենտության ծանրության աստիճանի որոշման և ձախ խոռոչների պացիենտության ժխտման համար:

7.3.2

Բուժում

ՇՀՀ կապված ԹԶՀ պացիենտների բուժումն ավելի բարդ է, քան ԻԹԶՀ դեպքում: Իմունոսուպրեսիվ բուժման համակցումը գլյուկոկորտիկոստերոիդների և ցիկլոֆոսֆամիդի հետ կարող է առաջացնել համակարգային կարմիր գայլախտի կամ խառը ՇՀՀ հետ կապված ԹԶՀ դեպքում կլինիկական բարելավում:[339]

Երկարատև դրական պատասխան ԿԱՊ բուժմանը նշվում է <1% դեպքերում:[189] SSc դեպքում օրալ հակակոագուլյացիոն բուժման երկարատև ռիսկ:դրական արդյունք հարաբերությունը քիչ բարենպաստ են, քան ԻԹԶՀ դեպքում՝ արյունահոսության բարձր ռիսկի պատճառով:[175]

ՇՀՀ և ԹԶՀ պացիենտների բուժումը պետք է հետևի նույն բուժման ալգորիթմին, ինչ

ԻԹԶՀ ղեկաքում (Պատկեր 2): Այս ռեկոմենդացիան հիմնված է այն փաստի վրա, որ ՇՀՀ պացիենտները ներգրավվել են ԹԶՀ բուժման հաստատման խոշոր RCT մեծամասնության մեջ՝ ներառյալ համակցված բուժմամբ հետազոտությունները:

Բոսենտանով, մացիցենտանով, սիլդենաֆիլով, ռիոցիգատով և ենթամաշկային տրոպրոստինիլով իրականացված RCT-ներում ներգրավված SSc պացիենտների ենթախմբի անալիզը ցույց է տվել բարենպաստ ազդեցություններ: Որոշ հետազոտություններում ՇՀՀ հետ կապված ԹԶՀ ենթախմբում պատասխանի ուժգնությունն ավելի ցածր է եղել, քան ԻԹԶՀ ղեկաքում:[340] SSc և նրա գեներալիզացված միկրոանգիոպաթիայի կոնտեքստում ԹԶՀ բուժման ընտրությունը պետք է հաշվի առնի այլ անոթային վնասումները, ինչպիսիք են նախքին/ներկա մատների խոցերը:

Շարունակական ն/ե էպոպրոստերենոլով բուժումը բարելավել է ֆիզիկական աշխատունակությունը, ախտանիշները և հեմոդինամիկան SSc-ԹԶՀ 3-ամսյա RCT-ում:[222] Այնուամենայնիվ, ռետրոսպեկտիվ անալիզը ցույց է տալիս ԻԹԶՀ ապրելիության վրա ն/ե էպոպրոստերենոլի ավելի լավ ազդեցություն՝ համեմատած SSc-ԹԶՀ հետ: Սա կարող է պայմանավորված լինել, առնվազն մասնակիորեն, ուղեկցող հիվանդություններով, ինչպիսիք են սիրտ-թոքային ներգրավումը:

SSc չպետք է քննարկվի, որպես ապրիորի թոքերի փոխպատվաստման հակացուցում:[341] Խորհուրդ է տրվում SSc պացիենտների վարման մոլտիդիսցիպլինար մոտեցում մինչև վիրահատությունը, դրա ընթացքում և նրանից հետո:[341] Թոքերի փոխպատվաստման ցուցումները և հակացուցումները ադապտացվել են SSc առանձնահատկություններին՝ մարսողական (գաստրո-էզոֆագալ ռեֆլյուքս հիվանդություն և աղիքային հիվանդություն), սրտային, երևիկամային և մաշկային ներգրավման վրա հատուկ կենտրոնացմամբ:

ՇՀՀ հետ կապված ԹԶՀ համար խորհուրդները տրված են Աղյուսակ 26-ում:

Աղյուսակ 26.

**Խորհուրդները շարակցական համակարգի պացիենտության հետ կապված
թոքային զարկերակային հիպերտենզիայի համար**

Խորհուրդներ	Դաս	Մակ	Հղում
ՇՇՀ հետ կապված ԹԶՀ պացիենտներին խորհուրդ է տրվում ԻԹԶՀ պացիենտների բուժման միևնույն ալգորիթմը	I	C	46
Հանգստի էխսուրտագրությունը խորհուրդ է տրվում որպես սքրինինգ փեստ SSc անախտանիշ պացիենտների մոտ, որին հաջորդում է ամեն տարի սքրինինգ էխսուրտագրությամբ, DLCO և բիոմարկերներով	I	C	46
ԱԽԿ խորհուրդ է տրվում ՇՇՀ կապված կասկածվող ԹԶՀ դեպքում	I	C	46,327
Օրալ հակակոագուլյացիոն բուժում կարող է իրականացվել անհատական հիմունքներով և թրոմբոֆիլիկ նախատրամադրվածության առկայության դեպքում	IIa	C	175,339

7.4 Պորտալ հիպերտենզիայի հետ կապված թոքային զարկերակային հիպերտենզիա

Պորտալ հիպերտենզիայի հետ կապված թոքային զարկերակային հիպերտենզիային սովորաբար հղվում են, որպես PoPH: Այս վիճակը չպետք է խառնել հեպատոպուլմոնար համախտանիշի հետ, որը բնութագրվում է անոմալ թոքային անոթալայնացմամբ և հիպօքսեմիայով:[342] Այնուամենայնիվ, կարող է տեղի ունենալ երկու վիճակների վերադրումներ:[343] Ինչպես ենթադրվում է տերմինից PoPH կապված է պորտալ հիպերտենզիայի առկայության հետ, անհրաժեշտ չէ լյարդի պացիենտության առկայությունը: Այնուամենայնիվ, լյարդի ցիռոզը պորտալ հիպերտենզիայի ամենահաճախ հանդիպող պատճառն է, PoPH ամենահաճախն է հանդիպում ցիռոզով պացիենտների մոտ: Պորտալ հիպերտենզիայով պացիենտների մոտավորապես 1-5% մոտ կզարգանա ԹԶՀ[344] և ոչսկը թվում է անկախ լյարդի պացիենտության էթիոլոգիայից և լյարդի ֆունկցիայի խանգարումից:[345] Չնայած, որ նկարագրվել են

բազմաթիվ գենետիկ ռիսկի գործոններ՝[346] պորտալ և ԹՀ հիպերտենզիայի միջև կապը մնում է անհստակ:

7.4.1 Ախտորոշում

Հիմնականում PoPH ախտանիշները համանման են կամ միևնույնը, ինչ ԹՀՀ ձևերի մեծ մասի դեպքում, որպես գլխավոր գանգատ ֆիզիկական ակտիվության ժամանակ հարաճող հևոցով: Կլինիկական պատկերը կարող է ստվերվել հիմքում ընկած լյարդի պացիենտության առկայությամբ և ծանրության աստիճանով: Ախտորոշիչ գնահատումը հետևում է միևնույն խորհուրդներին, ինճ ԹՀ ուրիշ տեսակների դեպքում՝ հիշելով, որ պորտալ հիպերտենզիայի և ԹՀ միաժամանակյա առկայությունը չի նշանակում, որ այս պացիենտները անպայման ունեն PoPH:[344] Պացիենտության ծանրության աստիճանի, հեմոդինամիկ պրոֆիլի և ԹՀ այլ պոտենցիալ պատճառների, ներառյալ թոքերի պացիենտության, LHD կամ քրոնիկական թրոմբոէմբոլիկ պացիենտության գնահատման համար պահանջվում է լիարժեք ախտորոշման գործընթաց՝ ներառյալ ԱԽԿ: Որպես առանձին խումբ՝ PoPH պացիենտները հակված են ունենալ ավելի բարձր ՍԻ և ավելի ցածր ԹԱԴ, քան ԻԹՀՀ պացիենտները,[347] սակայն կա լայն վերադրում:

7.4.2 Բուժում

PoPH պացիենտների մահացության ռիսկը առնվազն նույնքան բարձր է, որքան ԻԹՀՀ դեպքում[347,348] և այս պացիենտները պետք է ուղեգրվեն ինչպես ԹՀՀ, այնպես էլ լյարդային պացիենտության վարման փորձ ունեցող կենտրոններ: Հիմնականում բուժումը հետևում է ԹՀՀ մնացած տեսակների համար հիմնական կանոններին, սակայն առկա են կարևոր նկատառումներ: PoPH պացիենտները սովորաբար ունեն արյունահոսության բարձր ռիսկ, և կոագուլյացիոն հաճախ խորհուրդ չի տրվում այս պացիենտներին: Բետա-պաշարիչները, որոնք հաճախ կիրառվում են պորտալ ճնշման նվազեցման համար, պետք է խուսափվեն PoPH պացիենտների մոտ, քանի որ պացիենտների այս պոպուլյացիայում նրանք վատթարացնում են հեմոդինամիկական և ֆիզիկական աշխատունակությունը:[349]

PoPH պացիենտները պետք է բացառվեն ԹԶՀ դաշտի գրեթե բոլոր RCT-ներից (բացի PATENT հետազոտությունից, որը ներառել է PoPH 13 պացիենտ): Anecdotal զեկույցները ենթադրում են, որ ERAs, PDE-5is, sGC խթանիչները և պրոստացիկլինի անալոգները կարող են կիրառվել պացիենտների այս պոպուլյացիայում:[214,350-356] Սա ներառում է պոտենցիալ հեպատոտոքսիկ դեղորայք, ինչպիսիք են բոսենտանը, սակայն պետք է նշվի, որ այս միացությունը հակված է կոմուլյացիայի լյարդի ֆունկցիայի խանգարմամբ պացիենտների մոտ (i.e. Child-Pugh դաս B և C):[356] Ավելի նոր ERA (ամբրիսերտան, մացիցենտան) ունեն բոսենտանի նկատմամբ տեսական առավելություն, քանի որ դեղորայքի հետ կապված հեպատոտոքսիկությունն ավելի ցածր է,[194,201,357] սակայն երկու դեղամիջոցներն էլ սիստեմատիկ գնահատված չեն PoPH պացիենտների մոտ:

ԹՀ առկայությունը հատուկ կարևորություն ունի լյարդի փոխպատվաստման ենթակա պացիենտների շրջանում:[358] Միջին ծանրության ԹՀ նորմալ կամ գրեթե նորմալ ԹԱԴ բարձր ՍԱ առկայության դեպքում սովորաբար լավ տանելի է և հակված է դարձելիության փոխպատվաստումից հետո:[359] Հակառակը, ԹԶՀ նշվել է, որպես լյարդի փոխպատվաստման դեպքում նշվել է որպես խոշոր ռիսկի գործոն: Mayo Clinic-ի հաջորդական հետազոտություններում մԹԶՃ ≥ 50 մմ ս.ս. պացիենտների մոտ մահացության տոկոսը եղել է 100% և 50% 35 և 50 մմ ս.ս. միջև մԹԶՃ դեպքում և ԹԱԴ ≥ 250 dyn.s.cm⁻⁵: [359] Այնուամենայնիվ լյարդի փոխպատվաստման համար գնահատված պացիենտները պետք է սքրինինգի ենթարկվեն ԹՀ նշանների համար, նույնիսկ համապատասխանող կլինիկական ախտանիշների բացակայության պայմաններում: Անցյալում նշանակալի ԹԶՀ համարվել է լյարդի փոխպատվաստման հակացուցում, սակայն anecdotal զեկույցները ենթադրում են, որ այս պացիենտների պրեմեդիկացիան ԹԶՀ դեղերով կարող է բարելավել ելքը լյարդի փոխպատվաստումից հետո:[360-363] Դեռևս չկան բավարար փաստեր ընդհանուր խորհուրդներ թույլատրելու համար, և փոխպատվաստման որոշումը պետք է կայացվի մուլտիդիսիպլինար թիմերի կողմից մասնագիտացված կենտրոններում: Որոշ մասնագիտացված կենտրոններ առաջարկում են համակցված լյարդ-թոք կամ լյարդ-

սիրտ-թոք փոխպատվաստում մանրակրկիտ ընտրված պացիենտների համար:[364]

Պորտալ հիպերտենզիայի հետ կապված ԹԶՀ խորհուրդները նշված են Աղյուսակ 27-ում:

Աղյուսակ 27.

Պորտալ հիպերտենզիայի հետ կապված թոքային զարկերակային հիպերտենզիայի համար խորհուրդները

Խորհուրդներ	Դաս	Մակ	Հղում
ԹՀ նշանների էխոկարդիոգրաֆիկ գնահատում խորհուրդ է տրվում լյարդի հիվանդությամբ կամ պորտալ հիպերտենզիայով պացիենտներին և լյարդի փոխպատվաստման բոլոր թեկնածուներին	I	B	344
Խորհուրդ է տրվում, որ պորտալ հիպերտենզիայով պայմանավորված ԹԶՀ պացիենտները պետք է ուղեգրվեն երկու վիճակների վարման փորձ ունեցող կենտրոններ	I	C	344
Խորհուրդ է տրվում, որ ԹԶՀ այլ տեսակներով պացիենտների բուժման ալգորիթմը պետք է կիրառվի պորտալ հիպերտենզիայով պայմանավորված ԹԶՀ պացիենտների մոտ՝ հաշվի առնելով լյարդի պացիենտության ծանրության աստիճանը	I	C	214, 350- 356
Պորտալ հիպերտենզիայով պայմանավորված ԹՀ պացիենտներին խորհուրդ չի տրվում հակակոագուլյացիոն բուժում	III	C	365
Լյարդի փոխպատվաստում կարող է քննարկվել ԹԶՀ բուժմանը լավ արձագանքող ընտրված պացիենտների մոտ	IIb	C	361- 363
Լյարդի փոխպատվաստումը հակացուցված է ծանր և չվերահսկվող ԹԶՀ պացիենտներին	III	C	361- 363

7.5 Մարդու իմունոդեֆիցիտի վիրուսով ինֆեկցիայի հետ կապված թոքային զարկերակային հիպերտենզիա

Բարձր ակտիվությամբ հակառետրովիրուսային թերապիայի (HAART) կիրառումը և

օպորտունիստիկ ինֆեկցիաների ագրեսիվ վարումը բերել է ՄԻՎ-ինֆեկցված պացիենտների ապրելիության սպասումների ավելացման:[366,367] Որպես հետևանք, բարդությունների սպեկտրը անցել է այլ երկարաժամկետ վիճակներից մի կողմ, ներառյալ՝ ԹԶՀ: Հավանական է, որ ժամանակակից ՄԻՎ վարումը HAART-ով ևս բերել է ապրելիության բարելավման և նվազեցրել ՄԻՎ կապված ԹԶՀ դեպքերը:[368] Միասին վերցված՝ ապրելիության վրա այս ազդեցությունները բերել են ՄԻՎ-ինֆեկցված պացիենտների շրջանում ԹԶՀ կայուն վերջին տասնամյակների ընթացքում տարածվածության: Պոպուլյացիոն հետազոտությունը ցույց է տվել, որ ՄԻՎ-կապված ԹԶՀ տարածվածությունը եղել է 0.46%, շատ նման տարածվածությանը մինչև HAART դարաշրջանը:[369] ՄԻՎ-կապված ԹԶՀ պաթոգենեզը մնում է անհստակ: Այս պացիենտների մոտ հայտնաբերված բարդ միահյուսված ախտահարումներում վիրուսային մասնիկների բացակայությունն առաջարկում է, որ նախատրամադրող գործոններով պացիենտի մոտ, տրիգերի դեր կարող է խաղալ վիրուսային ինֆեկցիայի անուղղակի ազդեցությունը:

7.5.1

Ախտորոշում

ՄԻՎ-կապված ԹԶՀ ունի ԻԹԶՀ համանման կլինիկական պատկեր: Ախտորոշման պահին պացիենտների մեծամասնությունը գտնվում են Նյու-Յորքյան ասոցիացիայի (NYHA) բարձր III կամ IV ֆու: Պացիենտները կարող են ներկայանալ ԹԶՀ այլ դիսկի գործոններով, ինչպիսիք են լյարդի հիվանդությունը (քրոնիկական հեպատիտ B կամ C), դեղորայքի կամ տոքսինների ազդեցությունը կամ ն/ե թմրանյութերի չարաշահման պատճառով ԹԷ: ՄԻՎ-կապված ԹԶՀ պացիենտներն ավելի մեծ հավանականությամբ տղամարդիկ են կամ ն/ե թմրանյութեր չարաշահողները: Կենդանիների շրջանում կատարված հետազոտություններն աջակցում են նշումը, որ ՄԻՎ ինֆեկցիայի վրա կոկաինի հավելյալ ազդեցությունը կարող է դեր խաղալ թոքային արտերիոպաթիայի զարգացման մեջ: Իր ցածր տարածվածության պատճառով անախտանիշ ՄԻՎ-ինֆեկցված պացիենտների շրջանում չպետք է անց կացվի ԹԶՀ սքրինինգ: Այնուամենայնիվ, էխոսրտագրությունը պետք է իրականացվի անբացատրելի հևոցով

պացիենտների մոտ՝ ՄԻՎ-կապված սիրտ-անոթային բարդությունների, ինչպիսիք են միոկարդիտը, կարդիոմոխպաթիան կամ ԹԶՀ հայտնաբերման համար: ԱԽԿ հաստատումն անհրաժեշտ է ՄԻՎ-կապված ԹԶՀ ախտորոշման և LHD բացակայության հաստատման համար:[369] ԹԶՀ ՄԻՎ-ինֆեկցված պացիենտների անկախ ռիսկի գործոն է:

7.5.2 Բուժում

Սպեցիֆիկ ռեկոմենդացիաների բացակայության պայմաններում ՄԻՎ-ԹԶՀ բուժումը հետևում է ԹԶՀ բուժման ուղեցույցներին՝ HAART հետ մեկտեղ: Բազմաչափ անալիզում >2.8 լ/րոպե/մ² ՍԻ և >200 բջջ/մլ CD4 լիմֆոցիտների քանակը հանդիսանում են ապրելիության անկախ կանխորոշիչներ:[225] Հակակոագուլյացիան ռուտին կերպով խորհուրդ չի տրվում արյունահոսության բարձր ռիսկի, ակնկալվող հետևելու հետ կապված խնդիրների և դեղորայքի փոխազդեցության պատճառով: ՄԻՎ-կապված ԹԶՀ պացիենտները սուր վազոդիլատատորներով փորձի «չպատասխանողներ» են և այդպիսով չպետք է ստանան ԿԱՊ:[189] Չվերահսկվող հետազոտություններն առաջարկում են, որ պրոստացիկլինները կարող են բարելավել ֆիզիկական բեռնվածության տանելիությունը, հեմոդինամիկան և ՄԻՎ-կապված ԹԶՀ ախտանիշները:[218] Բաց հետազոտությունը նշել է ՄԻՎ-կապված ԹԶՀ պացիենտների մոտ բոսենտանի ազդեցություններ, որոնք ցույց են տվել արդյունավետության բոլոր չափումների բարելավում, ներառյալ՝ 6MWT և ինվազիվ հեմոդինամիկան:[370] Սպորադիկ դեպքերը ներառել են ամբրիսերտանի RCT-ներում:[194] Հեպատիկ անելիությունը նման է եղել ԹԶՀ այլ տեսակների դեպքում նախքին դիտարկումներին: Այս հետազոտությունների մեկնաբանությունը սահմանափակված է «նմուշի» փոքր չափով և բաց բնույթով: Սիլդենաֆիլի դեպքում դեղաչափը պետք է նվազեցվի, եթե զուգահեռ նշանակվում են ռիտոնավիր և սաքինավիր՝ կապված դեղորայքի փոխազդեցության հետ: ՄԻՎ ինֆեկցիան հիմնականում համարվում է թոքերի փոխապատվաստման բացառման չափանիշ, նույնիսկ չնայած որոշ կենտրոններում ներդրվել են հատուկ ծրագիրներ: Հարկ է նշել, որ դարձելի պացիենտության դեպքեր

HAART-ով և սպեցիֆիկ բուժում ստացող ՄԻՎ-ԹՁՀ պացիենտների մոտ: Այս հայտնագործությունը ժամանակակից վարման ժամանակաշրջանում ՄԻՎ-ԹՀ հանդիպման հաճախականության նվազման հետ մեկտեղ կարող է ազդանշել, որ այս պոպուլյացիայում ագրեսիվ վարումը բարելավում է ելքը: Հետագա հետազոտություններն անհրաժեշտ են այս պացիենտների ելքի բարելավման պատճառները հասկանալու համար:

ՄԻՎ ինֆեկցիայի հետ կապված ԹՁՀ համար խորհուրդները տրված են Աղյուսակ 28-ում:

Աղյուսակ 28.

խորհուրդները մարդու իմունոդեֆիցիտի վիրուսի ինֆեկցիայի հետ կապված թոքային զարկերակային հիպերտենզիա

խորհուրդներ	Դաս	Մակ	Հղում
ԹՀ հայտնաբերման համար անախտանիշ ՄԻՎ պացիենտների էխոսրտագրական սքրինինգ խորհուրդ չի տրվում	III	C	369
ՄԻՎ ինֆեկցիայի հետ կապված ԹՁՀ պացիենտներին պետք է իրականացվի միևնույն բուժման ալգորիթմը, որը կիրառվում է ԹՁՀ պացիենտների համար՝ հաշվի առնելով ուղեկցող հիվանդությունները և դեղորայքի փոխազդեցությունը	IIa	C	194, 367
Հակակոագուլյացիոն բուժում խորհուրդ չի տրվում արդյունավետություն: ռիսկ հարաբերության վերաբերյալ տվյալների բացակայության պատճառով	III	C	175, 367

7.6 Թոքային վենո-օկլյուզիվ հիվանդություն և թոքային մազանոթային հեմանգիոմատոզ

Ինչպես PVOD, այնպես էլ PCH ոչ սովորական վիճակներ են, սակայն ԹՀ հարաճուն կերպով ճանաչված պատճառներ են: [92, 371] PCH պաթոլոգիական բնութագիրներ հայտնաբերվում են PVOD 73% պացիենտների մոտ, և inversely PVOD պաթոլոգիկ

բնութագիրները հայտնաբերվում են ԹՁՀ պացիենտների 80% մոտ:[372] Պաթոլոգիկ առանձնահատկությունների և կլինիկական բնութագիրների նմանությունները և ԹՁՀ բուժման հետ դեղորայքով հարուցված թոքի այտուցի դիսկը,[371,373] ենթադրում են որ այս երկու վիճակները վերադրվում են և առաջարկվել է, որ PCH կարող է ավելի շուտ լինել PVOD պոստկապիլյար օբստրուկցիայի պատճառով առաջացած երկրորդային անգիոպրոլիֆերատիվ գործընթաց, քան հստակ հիվանդություն:[6,372] Աղյախով PVOD և PCH միասին դասակարգվել են կլինիկական դասակարգման յուրահատուկ ենթախմբում ԹՁՀ-ից հետո (Աղյուսակ 4, ենթախումբ 1'), ԹՁՀ հետ նրանց ախտաբանական, գենետիկ և կլինիկական համանմանությունների և տարբերությունների պատճառով:[6] PVOD/PCH իրական հանդիպման հաչախականությունը մնում է անհայտ, որովհետև բոլոր դեպքերում դեռևս սխալ դասակարգվում են որպես ԹՁՀ:[374] ԹՁՀ իդիոպաթիկ դեպքերի մասնաբաժինը, որոնք իրոք համապատասխանում են PVOD/PCH չափանիշներին հավանական է, որ լինի 10% շրջանում (PVOD/PCH նվազագույն գնահատված հանդիպման հաճախականությունը և տարածվածությունը <1 դեպք/միլիոնին է կազմում): [92, 374] ԻԹՁՀ-ին հակառակ PVOD դեպքում առկա է տղամարդկանց գերակշռում և կանապատեսումն ավելի վատ է:[371] Նշվել են PVOD ընտանեկան դեպքեր, սալայն BMPR2 մուտացիաներ հազվադեպ են հախտնաբերվել այս ախտորոշմամբ հիանդների մոտ:[28,371,375] Մինչդեռ BMPR2 մուտացիաներով պայմանավորված ԹՁՀ առանձնանում է որպես աուտոսոմ դոմինանտ առանձնահատկություն ոչ լրիվ պենետրացիայով, PVOD/PCH ընտանեկան դեպքերը մեծ մասամբ տեղի են ունենում նույն սերնդի երիտասարդ քույրերի/եղբայրների մոտ, որոնց ծնողներն ախտահարված չեն՝ ցույց տալով, որ հիվանդությունը առանձնանում է որպես ռեցեսիվ առանձնահատկություն:[28] Այս ընտանիքներում PVOD/PCH պատճառ են հանդիսանում EIF2AK4 երկալել մուտացիաները:[28] Ինչպես ԹՁՀ, PVOD/PCH կարող է բարդացնել ասոցացված վիճակների ընթացքը (SSc, ՄԻՎ-ինֆեկցիա և այլն) և դեղորայքիկամ տոքսիկների ազդեցությունը (ցիկլոֆոսֆամիդ, միտոմիցին և այլն):

7.6.1 Ախտորոշում

PVOD/PCH ախտորոշումը կարող է իրականացվել բարձր հավանականությամբ կլինիկական կասկածի, ֆիզիկալ քննության, բրոնխոսկոպիայի և ռադիոլոգիական հայտնագործությունների համակցության շնորհիվ:[371] Այս ոչ ինվազիվ մոտեցումը կարող է օգնել խուսափել վտանգավոր թոքերի բիոպսիայի իրականացումից (PVOD/PCH-ի իյուսվաձքաբանական ախտորոշման հաստատման ոսկե ստանդարտ), որը դեպքերի մեծ մասում այլևս խորհուրդ չի տրվում:[371] Ժառանգական դեպքերում EIF2AK4 երկալել մուտացիայի հայտնաբերումը բավարար է PVOD/PCH ախտորոշման հաստատման համար՝ առանց իյուսվաձքաբանական հաստատման:[28,376] Պացիենտների մեծամասնությունը գանգատվում է ֆիզիկական բեռնվածության ժամանակ հևոցից և գերհոգնածությունից. կլինիկական արտահայտություն, որը անբաժանելի է ԹԶՀ-ից:[371,374] Ֆիզիկալ քննությունը կարող է հայտնաբերել թմբկափայտի մատներ և թոքերի աուսկուլտացիայի ժամանակ երկկողմանի բազալ խզզոցեր, որոնք բնորոշ չեն ԹԶՀ-ին:[371] Հաջորդական դեպքերի դիտարկումը ցույց է տալիս, որ PVOD/PCH պացիենտները ավելի ծանր հիպօքսեմիայով են տառապում և ունեն շատ ավել ցածր DLCO՝ համեմատած ԹԶՀ այլ տեսակների հետ:[92,371] Սա կարող է բացատրվել քրոնիկական ինտերստիցիալ թոքի այտուցով և PVOD/PCH համար տիպիկ թոքային մազանոթների պրոլիֆերացիայով:

Կրծքավանդակի ռենտգենով կարող են հայտնաբերվել Կեռլիի Բ գծերի, միջնորմային ավշային հանգույցների մեծացում և ծայրամասային ինտերստիցիալ ինֆիլտրատ՝ ԹՀ այլ լշաններին գումարած:[92,371] Կրծքավանդակի high-resolution ԿՏ ընտրության հետազոտությունն է: PVOD/PCH ենթադրող տիպիկ հայտնագործություններն են սուբպլերալ հաստացած սեպտալ գծերի առկայությունը, ցենտրիլոբուլյար ground-glass կոնտրաստավորումները և միջնորմային լիմֆադենոպաթիան:[92,371] ԹԶՀ դեպքերում այս երեք հայտնագործությունների կապը եղել է 100% սպեցիֆիկ PVOD/PCH համար, 66% զգայունությամբ: Ավելին, նրանց առկայությունը խիստ կորելիացվում է ԹԶՀ դեղորայքով թոքի այտուցի ռիսկի հետ:

Թոքերի V/Q սքանավորումը օգտակար չէ PVOD/PCH ԻԹԶՀ-ից տարբերակելու համար:[377]

Քանի որ PVOD/PCH կարող է կապված լինել թաքնված ավելոյար արյունազեղման հետ, բրոնպոավելոյար լավաժով բրոնխոսկոպիան կարող է ատորոշման մարտավարության համար օգտակար գործիք լինել: Մեկ ռետրոսպեկտիվ հետազոտության մեջ վերլուծվել է ԹԶՀ կամ PVOD/PCH19 պացիենտների մոտ կատարված բրոնխոավելոյար լավաժը: ԻԹԶՀ համեմատությամբ PVOD ութ դեպքեր ներկայացել են բջիջների քանակի նշանակալի բարձրացմամբ, հեմոսիդերին-լադեն մակրոֆագերի ավելի բարձր տոկոսով և զգալիորեն բարձր Գոլդեյ ցուցանիշով:[378]

PVOD հեմոդինամիկ պատկերը համանման է ԻԹԶՀ-ին:[92,371] Կարևոր է, որ ԹԶՍԾ գրեթե անփոփոխ կերպով նորմալ է, քանի որ ախտաբանական փոփոխությունները տեղի են ունենում փոքր վենուլաներում և մազանոթներում և չեն ախտահարում ավելի մեծ թոքային երակները:[92,371] Վազոռեակտիվության թեստավորումը կարող է բարդանալ սուր թոքի այտուցով:[92,371]

7.6.2 Բուժում

Չկա PVOD/PCH համար մշակված դեղորայքային բուժում:[92] Ամենից կարևորը, անոթալայնիչները և, մասնավորապես, ն/ե էպոպրոստերենոլը պետք է կիրառվեն մեծ զգուշությամբ՝ ծանր դեղորայքով հարուցված թոքի այտուցի բաժր ռիսկի պատճառով:[92,373] Այնուամենայնիվ, կան այս դեղորայքով բուժված անհատ պացիենտների կայուն կլինիկական բարելավման զեկույցներ:[379] Խորհուրդ են տրվում բարձր դեղաչափով միզամուղները, O₂ թերապիան և էպոպրոստերենոլի դեղաչափի դանդաղ բարձրացում:[379] Այդպիսով PVOD/PCH համար բուժումը պետք է իրականացվի միայն ԹՀ վարման լայն փորձով կենտրոններում և պացիենտները պետք է լիարժեք տեղեկացվեն ռիսկերի մասին: Անգիոգենեզի ինհիբիտորիների, ինչպիսին է ինտերֆերոն ալֆա-2a, փորձնական/investigational կիրառումն իրականացվել է այս պացիենտների շրջանում, սակայն ներկայումս խորհուրդ չի տրվում:[379] PVOD/PCH միակ բուժիչ թերապիան թոքերի փոխպատվաստումն է, և

փոխապատվաստումից հետո պացիենտության կրկնություն չի նշվում: PVOD/PCH-ով համապատասխանող պացիենտները ախտորոշման հաստատումից հետո պետք է անմիջապես ուղեգրվեն փոխապատվաստման կենտրոններ գնահատման համար:[379] PVOD/PCH համար խորհուրդները տրված են Աղյուսակ 29-ում:

Աղյուսակ 29.

խորհուրդները թոքային վենո-օկլյուզիվ պացիենտության և թոքային մազանոթային հեմանգիոմատոզի համար

խորհուրդներ	Դաս	Մակ	Հղում
PVOD/PCH ախտորոշման համար խորհուրդ է տրվում կլինիկական հայտնագործությունների, ֆիզիկալ քննության, բրոնխոսկոպիայի և ռադիոլոգիական հայտնագործությունների համակցություն	I	C	92,371, 378
<i>EIF2AK4</i> երկալել մուտացիայի հայտնաբերումը խորհուրդ է տրվում ժառանգական PVOD/PCH ախտորոշման համար՝ առանց հյուսվածքաբանական հաստատման	I	B	28,376
Համապատասխանող PVOD/PCH պացիենտների ուղեգրումը փոխապատվաստման կենտրոն գնահատման համար խորհուրդ է տրվում ախտորոշման հաստատումից անմիջապես հետո	I	C	371
PVOD/PCH պացիենտները պետք է վարվեն միայն ԹՀ լայն փորձ ունեցող կենտրոններում՝ կապված ԹՀ բուժման սկզբից հետո թոքի այտուցի բարձր ռիսկի հետ	Ila	C	371,373, 379

8. Ձախ խոռոչների հիվանդությամբ պայմանավորված թոքային հիպերտենզիա (խումբ 2)

ԹՀ LHD-ների (PH-LHD) սովորական բարդություն է, որը հաճախ ի հայտ է գալիս, որպես հիմքում ընկած վիճակի «ախտանիշ»[4,380] և հաճախ կապված է պացիենտության ծանրության աստիճանի հետ: PH-LHD կարող է բարդացնել ծախս խոռոչների ցանկացած խանգարում, ինչպիսիք են սրտի փականային հիվանդությունները և բնածին արատները: Այնուամենայնիվ այն ամենից հաճախ հետազոտվել է սրտային անբավարարությամբ և պահպանված կամ նվազած արտամղման ֆրակցիայով պացիենտների մոտ»[4,380] Առկայության դեպքում այն առաջացնում է ավելի ծանր ախտանիշներ և ավելի վատ ֆիզիկական բեռնվածության տանելիություն և ունի վատ ազդեցություն ելքի վրա:[4,380,381] ԹՀՀ համեմատությամբ, PH-LHD պացիենտները [հատկապես պապանված ՁՓ արտամղման ֆրակցիայով սրտային անբավարարության դեպքում (HF-pEF) հաճախ ավելի մեծ տարիքի են, կին են, սիրտ-անոթային ուղեկցող հիվանդությունների ավելի մեծ տարածվածությամբ[382] և եթե ոչ բոլոր, ապա մետաբոլիկ համախտանիշի առանձնահատկությունների մեծամասնությամբ:[383]

PH-LHD իրական տարածվածությունը սրտային անբավարարության ժամանակ մնում է անհայտ, հիմնականում այն պատճառով, որ համաճարակաբանական հետազոտություններում ԹՀ բնորոշումը հիմնված է եղել էխոսրտագրության վրա՝ cut-of արժեքների բազմազանությամբ:[4,384] Ինվազիվ հեմոդինամիկան նշվել է սահմանափակ քանակությամբ միակենտրոն զեկույցներում:⁴ ԹՀ խոշոր կենտրոնում իրականացված ռետրոսպեկտիվ անալիզում LHD նշվել է որպես ԹՀ պատճառ գնահատման ուղեգրված բոլոր պացիենտների 36% մոտ, որոնց 55% ունեցել են «պասիվ» ԹՀ, որը բնութագրվում է, որպես TPG<12 մմ ս . ս . :[151,385]

LHD ժամանակ ԹՀ ձևավորվում է ի պատասխան լցման ճնշումների պասիվ հետադարձ փոխանցման, հիմնականում ՁՓ դիաստոլիկ ֆունկցիայով, որը պայմանավորված է վարժություններով հարուցված միտրալ ռեգուրգիտացիայով և ՁՆ compliance կորստով ավելացված:[4] Որոշ պացիենտների մոտ երակային կանգի այս մաքուր մեխանիկական կոմպոնենտները կարող են տրիգեր հանադիսանալ

վերադրված կոմպոնենտի համար՝ համակցելով թոքային վազոկոնստրիկցիան, նվազած NO հասանելիությունը, բարձրացած էնդոթելիների էքսպրեսիան, նատրիուրետիկ պեպտիտով հարուցված անոթալայնացման հանդեպ զգայունության կորուստ և անոթային ռեմոդելավորում:[4,380,386] Սա բերում է ԹՁՃմ հետագա բարձրացման ԹՁՍՃ բարձրացման գերազանցման/ in the excess of, որը կարող է բերել թոքային անոթային պացիենտության, բարձր ԱՓ հետքեննվածության և ԱՓ անբավարարության:[4]

ԹՀ բնորոշումները և պրե- և պոստկապիլյար ԹՀ տարբերությունները հիմնված են ճնշման cut-off-ի վրա: Սա բացատրում է, թե ինչու է TPG կիրառվել «պասիվ» ԹՀ (TPG<12մմ սս) «ռեակտիվ» ԹՀ-ից (TPG≥12մմ սս) տարբերակելու համար:¹⁵¹ Այնուամենայնիվ այս բնորոշումը և նրա հետ կապված տերմինաբանությունը անբավարար են եղել այն աստիճանի, որ PH-LHD «մասնաբաժնից դուրս» հաճախ կիրառվել են թոքային շրջանառության զգալի փոփոխություններով պացիենտների ենթաբազմության/ subset բնութագրման համար:[4,151] Իդեալական տարբերակում վերջինս պետք է բնորոշվի հեմոդինամիկ փոփոխականով, որը (i) կլինի պացիենտության մարկեր, (ii) ամենաքիչը կախված կլինի ԹՁՍՃ և հարվածային ծավալի փոփոխություններից, (iii) հաշվի կառնի թոքային շրջանառության պուլսային/pulsatile բնույթը:[4,81] TPG վրա ազդում են ԹՁՃմ բոլոր որոշիչները, ներառյալ՝ հոսքը, դիմադրությունը և ձախ փորոքի լցման ճնշումը:[4,182] Հակառակա, դիաստոլիկ ԹՁՃ վրա, ԹՁՃս և ԹՁՃմ համեմատությամբ ավելի քիչ ազդեցություն ունի ԹՁՍՃ հարվածային ծավալի ցանկացած մակարդակի դեպքում:[4,81] Այդպիսով DPG (սահմանվում է, որպես դիաստոլիկ ԹՁՃ-միջին ԹՁՍՃ) լավագույն մոտեցումն թոքային անոթային պացիենտության որոշման համար պահանջվող բնորոշիչների համար:[4,81] Նորմալ անհատների մոտ DPG գտնվում է 1-3 միջակայքում, իսկ սրտի պացիենտության համար գնահատվող պացիենտների մոտ (շունտերի բացառում) DPG մնում է ≤5մմ սս դեպքերի մեծ մասում: [4,81,387]

Վերջերս նշվել է DPG և TPG դերը սրտային անբավարարության ելքի կանխատեսման համար:[83,385,388] 3107 պացիենտների միակենտրոն

հետազոտության մեջ ցույց է տրվել $DPG > 7$ յապը ավելի վատ կանապատեսման հետ
 բարձրացած $TPG > 12$ պացիենտների ենթախմբում:[385] ՁՓ $< 40\%$ արտամղման
 ֆրակցիայով 463 պացիենտների մեկ այլ հետազոտության մեջ $\theta <$ պացիենտների
 մահացության ռիսկն ավելի բարձր է եղել, երբ սահմանումը հիմնված է եղել θ -ԱԴ վրա
 ($P < 0.01$)՝ θ -ԱԴ $\geq 3WU$ պացիենտների մոտ ավելի բարձր մահացությամբ:[387]
 Այնուամենայնիվ, ելքը չի տարբերվել անկախ նրանից TPG եղել է բարձր, թե ցածր 12մմ
 սս-ից,[83] ենթադրելով, որ վերջինս $\theta <$ առկայության դեպքում կարող է լինել ավելի
 քիչ դիսկրիմինանտ, քան θ -ԱԴ: Հետաքրքիր է, որ հեղինակները նշում են, որ թոքային
 զարկերակային compliance վնասված է սրտային անբավարարության ժամանակ[389]
 նույնիսկ $\theta <$ բացակայության պայմաններում:[390] ԱՄՆ-ում սրտի
 փոխապատվաստուկ/տրանսպլանտ ստացող 25 450 պացիենտների 22.6% ունենցել է
 $TPG < 12$ մմ սս:[83] Այս սպեցիֆիկ իրավիճակում DPG չի կանխատեսել ավելի վատ
 կանխատեսում հետազոտված ցանկացած մակարդակում: Այլ վերջերս կատարված
 հետազոտության մեջ նշվել է DPG պրոգնոստիկ արժեքի բացակայությունը նույնիսկ,
 եթե բարձրացվել են նշանակալի մեթոդաբանական սահմանափակումներ:[391] Չնայած
 իրենց ռետրոսպեկտիվ բնույթով սահմանափակված լինելուն՝ այս
 հետազոտությունները հստակ պատասխան չեն տրամադրում այն հարցին, թե որ
 փոփոխականն է լավագույնը PH-LHD ելքի կանխատեսման համար: Այնուամենայնիվ
 $\theta <$ հիմնական սահմանման հաստատունության համար խորհուրդ է տրվում DPG և
 θ -ԱԴ համակցության կիրառումը PH-LHD տարբեր տեսակների սահմանման համար,
 i.e. մեկուսացված պոստկապիլյար թոքային հիպերտենզիա (Ipc- $\theta <$) և համակցված
 պոստկապիլյար և պրեկապիլյար թոքային հիպերտենզիա (Cpc- $\theta <$) (Աղյուսակ 3):

8.1 Ախտորոշում

LHD-ների, և հատկապես ճախ փորոքի անբավարարության դեպքում, $\theta <$ կարելի է
 հեշտությամբ կասկածել քայլ առ քայլ մոոտեցմամբ՝ համակցելով կլինիկական
 պատկերը, սպեցիֆիկ էխոկարդիոգրաֆիկ աառանձնահատկությունները և այլ

եղանակներ, ինչպիսիք են ԷՍԳ և պատկերման այլ տեխնիկաները: Չնայած, որ ոչ մի փոփոխական միայնակ չի կարող տարբերակել PH-LHD պրեկապիլյար ԹՀ-ից՝ բազմակի ռիսկի գործոնների և հայտնագործությունների առկայությունը պետք է ավելացնեն PH-LHD կասկածը (Աղյուսակ 30): ԹՀ պետք է կասկածել, երբ պացիենտները դիմում են այլ կերպ բացատրվող ախտանիշներով, սրտային անբավարարության նշաններով և ԹՀ հետ կապված ուղեկցող հիվանդություններով, ինչպիսիք են sleep apnoea համախտանիշը, ԹԲՕՀ, նախորդող ԹԷ և ԹԶՀ ռիսկի գործոնները:

Հեղուկային բեռնվածության համապատասխան դերը HF-pEF պացիենտների շրջանում PH-LHD բացահայտման մեջ ներկայումս ստանդարտացված չէ և նորմալ արժեքները կլինիցիստներին չեն տրամադրում հստակ խորհուրդներ: Ավելին, առաջարկվել է, որ ԹԶՀ ապտորոշմամբ պացիենտները կարող են դիմել հեղուկներով բեռնվածության/fluid loading ի պատասխան ԹԶՍԾ անոմալ բարձրացմամբ:[7]

Աղյուսակ 30.

Խումբ 2 թոքային հիպերտենզիայի առանցքային ռիսկի գործոնների օրինակներ

Կլինիկական արտահայտություն	Էխոսրտագրություն	Այլ առանձնահատկություններ
Տարիքը>65 տարեկան	Ձախ խոռոչների կառուցվածքային անոմալիա ●Ձախ խոռոչների փականների հիվանդություն ●ՁՆ լայնացում (>4.2սմ) ●ՄՓՄՀ արտափքում դեպի աջ ●ՁՓ դիսֆունկցիա ●ՁՓ կոնցենտրիկ հիպերտրոֆիա և/կամ ՁՓ զանգվածի մեծացում	ԷՍԳ ●ՁՓՀ և/կամ ՁՆՀ ●AF/Afib ●LBBB ●Չ ատամիկների առկայություն
Ձախ փորոքի	Բարձր լցման ճնշումների Դոպլեր	Այլ պատկերման մեթոդ

անբավարարության ախտանիշներ	նշաններ ●Բարձր E/e' ●>Տիպ 2-3 միտրալ հոսքի անոմալիա	●Կեռլի Բ գծեր ●Պլկրալ արտաքիրտ ●Թոքի այտուց ●ՁՆ լայնացում
Մետաբոլիկ համախտանիշի առանձնահատկություններ	●ԱՓ դիսֆունկցիայի ●ԹՂ հոսքի միջին սիստոլիկ notching ●Պերիկարդի արտաքիրտ	
Սրտային պացիենտության անամնեզ (նախքին կամ ներկայիս)		
Պերսիստենտ նախասրտերի ֆիբրիլյացիա		

PH-LHD դեպքում ԱԽԿ ցուցումները, գերադասելիորեն էլեկտիվ կայուն վիճակներում, ներկայացված են Աղյուսակ 10-ում:

8.2

Բուժում

PH-LHD բուժման առաջնային նպատակը պետք է լինի պատճառը հանդիսացող վիճակի գլոբալ վարման բարելավումը մինչև ԹՀ բուժման համար սպեցիֆիկ չափումների իրականացումը: Սա ներառում է սրտի փականային պացիենտության վերականգնումը ցուցումների դեպքում և նվազած սիստոլիկ ֆունկցիայով սրտային անբավարարության համար ագրեսիվ բուժումը:[4.392] Որոշ պացիենտների մոտ կարող է դրաական արդյունք ստացվել նաև ոչ սպեցիֆիկ անոթալայնիչներից, ինչպիսիք են նիտրատները և հիդրալազինը, չնայած այս մարտավարությունն աջակցող փաստերը սահմանափակ են:[4,392] Ծանր սրտային անբավարարության դեպքում կրիտիկ կարևորություն ունի ծավալային վիճակի օպտիմիզացիան և կարող է պահանջել

ինվազիվ մոնիթորինգ:[4,393] Ավելին, ՁՓ ասիստենտ սարքի տեղադրումը նվազեցնում է թոքային ճնշումները՝ այդպիսով բեռնաթափելով ՁՓ առանց բարձրացնելու հետիմպլանտացիոն ԱՓ անբավարարության ռիսկը:[4,394, 395] Պետք է վերահսկվեն սիրտ-անոթային պացիենտության ռիսկի գործոնները և մետաբոլիկ համախտանիշի առանձնահատկությունները:[4,392] ԹՀ բերող ուղեկցող հիվանդությունները պետք է որոշվեն և բուժվեն, ներառյալ՝ ԹԲՕՀ, sleep apnoe համախտանիշը և ԹԷ: Ընդհակառակը, չկա հզոր ապացուցողական բազայով ռեկոմենդացիա HF-pEF բուժման համար:[392]

PH-LHD դեպքում ԹՀ բուժումների կիրառման ռացիոնալը աջակցվել է պրոստանոդների, ERA և PDE-5i կիրառմամբ սուր կամ կարճատև հետազոտություններով: Այս հետազոտությունների մեծամասնությունը հասստատուն կերպով նշել է հեմոդինամիկայի, ֆիզիկական աշխատունակության և ախտանիշների բարելավում:[4,396] Այնուամենայնիվ, այս հետազոտությունները կրում են նշանակալի մեթոդաբանական սահմանափակումներ (նմուշի փոքր չափ, եզակի կենտրոն, անհստակ կամ ոչ ռանդոմիզացված գործընթաց), որոնք չեն տրամադրում բավարար փաստեր պացիենտների կլինիկական վարման համար այս դեղորայքի կիրառման համար:[4] Ավելին, չկան փաստեր, որոնք կենաթադրեն, որ թոքային շրջանառության սուր փոփոխությունները կարող են արժեք ունենալ խոշոր սրտի վիրահատությունների, ինչպիսիք են սրտի փոխպատվաստումը և/կամ ՁՓ աջակցող սարքի տեղադրումը, իրավիճակից դուրս:[4,380]

Վերջերս իրականացված բազմակենտրոն, պլացեբո-վերահսկմամբ հետազոտության մեջ[397] սրտի սիստոլիկ անբավարարության հետ կապված ԹՀ 201 պացիենտ ռանդոմիզացվել է 16 շաբաների ընթացքում ռիոցիգատի երեք դեղաչափերը (0.5, 1 և 2մգ t.i.d) պլացեբոի հետ համեմատելու համար: Պլացեբոի համեմատությամբ ռիոցիգատի ցանկացած դեղաչափի դեպքում չի դիտվել որևէ ազդեցություն ռաջնային վերջնակետի վրա (16 շաբաթվա ընթացքում ԹՀճմ փոփոխություն):[397]

Ներկայումս ընթացքի մեջ են PH-LHD երկու բազմակենտրոն կլինիկական հետազոտություններ սիլիկոնաֆիլով [SiHF (NCT01616381)] և մացիցենտանով [Melody-1

(NCT02070991)], վերջինս միակ հետազոտությունն է, որը պահանջում է ԱԽԿ վավերականացում:

Այդպիսով չկան նոր փաստեր PH-LHD դեպքում ԹԶՀ բուժումների կիրառման օգտին՝ մասամբ պայմանավորված սպեցիֆիկ կերպով ԹՀ համար ստրատիֆիկացնող հետազոտությունների բացակայությամբ և/կամ այս սպեցիֆիկ վիճակի վրա *նշանակիր*: Նման հետազոտությունները անհրաժեշտ են այս բժշկական բնագավառի չբավարարված պահանջի լուծման համար և Cրc-ԹՀ պետք է ընդգրկվի կլինիկական հետազոտությունների մեջ: PH-LHD վարման խորհուրդները բերված են Աղյուսակ 31-ում:

9. Թոքերի հիվանդություններով և/կամ հիպօքսիայով պայմանավորված թոքային հիպերտենզիա (խումբ 3)

Այս վիճակները ախտաբանությունը, պաթոֆիզիոլոգիան և համաճարակաբանությունը վերը քննարկվել են (տես բաժին 4): ԹՀ հետ կապված ամենասովորական հիվանդություններն են Թ-ՔՕՀ, թոքերի ինտերստիցիալ հիվանդությունը և համակցված թոքերի ֆիբրոզը և էմֆիզեման (CPFE):

Աղյուսակ 31.

Ձախ խոռոչների պացիենտության դեպքում թոքային հիպերտենզիայի վարումը

Խորհուրդներ	Դաս	Մակ	Հղում
PH-LHD գնահատումից (i.e. սրտի կառուցվածքային պացիենտության բուժումից) առաջ խորհուրդ է տրվում հիմքում ընկած պացիենտության բուժման օպտիմիզացիա	I	B	396
Խորհուրդ է տրվում իդենտիֆիկացնել ԹՀ այլ պատճառներ (i.e. Թ-ՔՕՀ, sleep apnoea համախտանիշ, ԹԷ, քրոնիկոզ) և բուժել նրանց երբ անհրաժեշտ է	I	C	396
Խորհուրդ է տրվում իրականացնել ԹՀ ինվազիվ գնահատում	I	C	

օպտիմիզացված ծավալային կարգավիճակով պացիենտների մոտ			
PH-LHD և ծանր պրե-կապիլյար կոմպոնենտով պացիենտները, ինչպես ցույց է տրված բարձր DPG և/կամ բարձր ԹԱԴ, պետք է ուղեգրվեն մասնագիտացված ԹՀ կենտրոն լիարժեք ախտորոշման գործընթացի և անհատական բուժման որոշումների կայացման համար	Ila	C	
Վազոռեակտիվության թեստավորման կարևորությունը որոշված չէ PH-LHD պացիենտների շրջանում, բացի պացիենտներից, որոնք հանդիսանում են սրտի փոխպատվաստման և/կամ ՁՓ աջակցող սարքի տեղադրման համար	III	C	396
ԹՀՀ հաստատված դեղորայքի կիրառումը խորհուրդ չի տրվում PH-LHD դեպքում	III	C	396

Թոքերի ցանկացած հիվանդության դեպքում ԹՀ ձևավորումը ուղեկցվում է ֆիզիկական աշխատունակության, հիպօքսեմիայի վատթարացմամբ և ավելի կարճ ապրելիությամբ:[398-400] ԹՀ ծանրության աստիճանը սովորաբար քիչ է կապված հիմքում ընկած թոքերի պացիենտության ծանրության աստիճանի հետ:[401,402] Այս պացիենտների մոտ ԹՀ առկայության ամենասվորական ինդիկատորները անհամապատասխան ցածր DLCO և ցածր pCO₂ են:[401,402]

Թոքերի պացիենտության հետ կապված ԹՀ հեմոդինամիկ դասակարգումը ցույց է տրված Աղյուսակ 32-ում:[20] Ծանր ԹՀ դեպքում այլ պոտենցիալ պատճառները, ինչպիսիք են LHD կամ ՔԹԷԹՀ պետք է բացառվեն: Թոքերի հիվանդությամբ և ԹՀ որոշ պացիենտների մոտ, մասնավորապես թեթև թոքերի հիվանդությամբ և ծանր ԹՀ, կարող է բարդ լինել որոշել արդյոք ԹՀ պայմանավորված է թոքերի հիվանդությամբ կամ արդյոք պացիենտը տառապում է երկու հիվանդություններից, օր.՝ ԹՀ և թոքերի քրոնիկական հիվանդություն: Այդ պացիենտները պետք է ուղարկվեն ԹՀ կենտրոն, որտեղ կա նաև թոքերի պացիենտության փորձ:

Աղյուսակ 32.

Թոքերի հիվանդությամբ պայմանավորված թոքային հիպերտենզիայի հեմոդինամիկ դասակարգում

Տերմինաբանություն	Հեմոդինամիկա (աջ խոռոչների կաթետերիզացիա)
ԹՔՕՀ/ԻԹՖ/CPFE առանց ԹՀ	ԹՀՃՄ<25 մմ ս.ս.
ԹՔՕՀ/ԻԹՖ/CPFE ԹՀ-ով	ԹՀՃՄ≥25 մմ ս.ս.
ԹՔՕՀ/ԻԹՖ/CPFE ծանր ԹՀ-ով	ԹՀՃՄ>35 մմ ս.ս. ԹՀՃՄ≥25 մմ ս.ս. ցածր սրտային արտամղման առկայության պայմաններում (ՍԻ<2.5 լ/րոպե, որը չի բացատրվում այլ պատճառներով)

9.1 Ախտորոշում

ԹՀ կլինիկական ախտանիշները և ֆիզիկալ նշանները կարող է բարդ լինել որոշել ռեսպիրատոր խանգարումներով պացիենտների մոտ: Ավելին, թոքերի հիվանդություն ունեցող պացիենտների մոտ ծարամասային այտուցները անպայման չեն մաստնանշում ԱՓ անբավարարությունը, քանի որ դրանք կարող են առաջանալ նաև ռենին-անգիոտենզին-ալդոստերոնային համակարգի վրա հիպոքսեմիայի և հիպերկապնիայի ազդեցության հետևանքով: Ավելին, ուղեկցող LHD, որը հաճախ հայտնաբերվում է քրոնիկական շնչառական հիվանդություններով պացիենտների մոտ, ևս կարող է բերել ԹՀ: Որպես հիմնական կանոն, իրենց PFT հիման վրա սպասվածից ավելի ծանր ախտանիշներով դիմող պացիենտները պետք է հետազա գնահատվեն, մասնավորապես՝ էխոսրտագրությամբ, փնտրելու համար ուղեկցող LHD կամ ԹՀ: Էխոսրտագրությունը մնում է ամենալայն կիրառում ունեցող ոչ ինվազիվ ախտորոշման գործիքը ԹՀ գնահատման համար: Թոքերի հիվանդությամբ պացիենտների էխոսրտագրության ցուցումները ներառում են նշանակալի ԹՀ կլինիկական կասկածը կամ ուղեկցող LHD գնահատումը: Պետք է նշել, այնուամենայնիվ որ հարաճուն շնչառական հիվանդությամբ պացիենտների մոտ էխոսրտագրության ճշգրտությունը ցածր է: [403-405] Ծանր ԹՀ և/կամ ծանր ԱՓ դիսֆունկցիայի կլինիկական ու էխոսրտագրական նշաններով պացիենտները պետք է

ուղարկվեն ԹՀ կենտրոն:

ԹՀ հստակ ախտորոշումը հիմնվում է ԱԽԿ ընթացքում կատարված չափումների վրա: Առաջընթաց/հարաճուն թոքերի պացիենտության ժամանակ ԱԽԿ ցուցումներն են (i) վիրաբուժական բուժման թեկնածուների շրջանում (փոխպատվաստում, թոքերի ծավալի նվազեցում) ԹՀ ճշգրիտ ախտորոշում կամ բացաում, (ii) կասկածվող ԹՀ կամ ՔԹԷԹՀ, (iii) ԱՓ անբավարարության դրվագներն (iv) ոչ համոզիչ էխոսրտագրական հայտնագործություններ բարձր աստիճանի կասկածի և պոտենցիալ թերապևտիկ հետևանքների դեպքերում:

9.2 Բուժում

Ներկայումս չկա թոքերի պացիենտության հետ կապված ԹՀ սպեցիֆիկ բուժում: Երկարատև O_2 նշանակումը ԹՔՕՀ դեպքում մասնակիորեն նվազեցնում է ԹՀ առաջընթացը: Այնուամենայնիվ, ԹՁԾ հազվադեպ է վերադառնում նորմալ արժեքների և թոքային անոթների կառուցվածքային անոմալիաները մնում են unaltered:[169] Թոքերի ինտերստիցիալ հիվանդությունների դեպքում երկարատև O_2 բուժման դերը ԹՀ առաջընթացի վրա պակաս հայտնի է/պարզ է:

Սովորական անոթալայնիչներով, ինչպիսիք են ԿԱՊ, բուժումը խորհուրդ չի տրվում, քանի որ նրանք կարող են խախտել/impair գազափոխանակությունը՝ կապված հիպօքսիկ թոքային անոթասեղմման ինհիբիցիայի[406-408] և երկարատև կիրառումից հետո արդյունավետության բացակայության պատճառով [409,410]: Նպատակաուղղված ԹՀՀ դեղորայքային բուժման հրատարակված փորձը սակավ են և դեռևս չկան RCT փաստեր, որոնք կենթադրեն որ ԹՀՀ դեղորայքը առաջացնում են թոքերի հիվանդությամբ պացիենտների մոտ ախտանիշների կամ ելքի բարելավում:[411-416] In summary, թոքերի հիվանդությամբ և ԹՀ պացիենտները, որոնք հիպօքսեմիկ են պետք է ստանան երկարատև O_2 թերապիա՝ ադապտացնելով ԹՔՕՀ ընդհանուր խորհուրդները: Հիմքում ընկած թոքերի հիվանդությունների բուժումը պետք է օպտիմիզացվի: ԹՀՀ համար հաստատված դեղորայքի կիրառումը խորհուրդ չի տրվում թոքերի հիվանդությամբ պայմանավորված ԹՀ պացիենտներ համար: Իրենց թոքերի

հիվանդություններից բացի լրացուցիչ կասկածվող ԹՀ-ով պացիենտները (որը բնորոշվում է թոքերի պարենխիմայի չափավոր անոմալիաներով, թոքերի մեխանիկական խանգարումներով անբավարար բացատրվող ախտանիշները և հեմոդինամիկ «ԹՀ ֆենոտիպը», i.e. ծանր ԹՀ բարձր ԹԱԴ-ով և ցածր ՍԱ) կարող է բուժվել ԹՀ խորհուրդներին համապատասխան՝ մտապահելով ուղեկցող թոքերի պացիենտության պոտենցիալ ազդեցությունը ախտանիշների վրա և բուժմանը պատասխանը:

Թոքերի պացիենտության հետ կապված ԹՀ համար խորհուրդները նշված են Աղյուսակ 33-ում:

Աղյուսակ 33.

**Թոքերի պացիենտության հետ կապված թոքային հիպերտենզիայի համար
խորհուրդները**

Խորհուրդներ	Դաս	Մակ	Հղում
Էխոսրտագրությունը խորհուրդ է տրվում թոքերի հիվանդություն ունեցող պացիենտների մոտ կասկածվող ԹՀ ոչ ինվազիվ ախտորոշիչ գնահատման համար	I	C	403, 405
Ծանր ԹՀ և/կամ աջ փորոքային դիսֆունկցիայի էխոկարդիոգրաֆիկ նշաններով պացիենտներին խորհուրդ է տրվում ուղեգրում մասնագիտացված կենտրոն	I	C	
Թոքերի հիվանդությամբ պայմանավորված ԹՀ պացիենտներին խորհուրդ է տրվում հիմքում ընկած թոքերի պացիենտության օպտիմալ բուժում, ներառյալ երկարատև O_2 բուժում քրոնիկական հիպօքսեմիայով պացիենտների շրջանում	I	C	169
Պետք է իրականացվի ծանր ԹՀ/ծանր ԱՓ անբավարարության նշաններով պացիենտների ուղեգրում ԹՀ մասնագիտացված կենտրոն՝ անհատական հիմունքներով բուժման համար	Ila	C	
ԱԽԿ խորհուրդ չի տրվում թոքերի հիվանդություններով կասկածվող ԹՀ-ով պացիենտներին, բացառությամբ այն դեպքերի երբ սպասվում են	III	C	169

թերապևտիկ հետևանքներ (օր. Թոքերի փոխպատվաստում, այլընտրանքային ախտորոշումներ, ինչպիսիք են ԹԶՀ կամ ՔԹԷԹՀ, կլինիկական հետազոտության մեջ պոտենցիալ ներգրավում)			
ԹԶՀ համար հաստատված դեղորայքի կիրառումը խորհուրդ չի տրվում թոքերի հիվանդությամբ պայմանավորված ԹՀ պացիենտներին	III	C	411-416

10. Քրոնիկ թրոմբոէմբոլիկ թոքային հիպերտենզիա (խումբ 4)

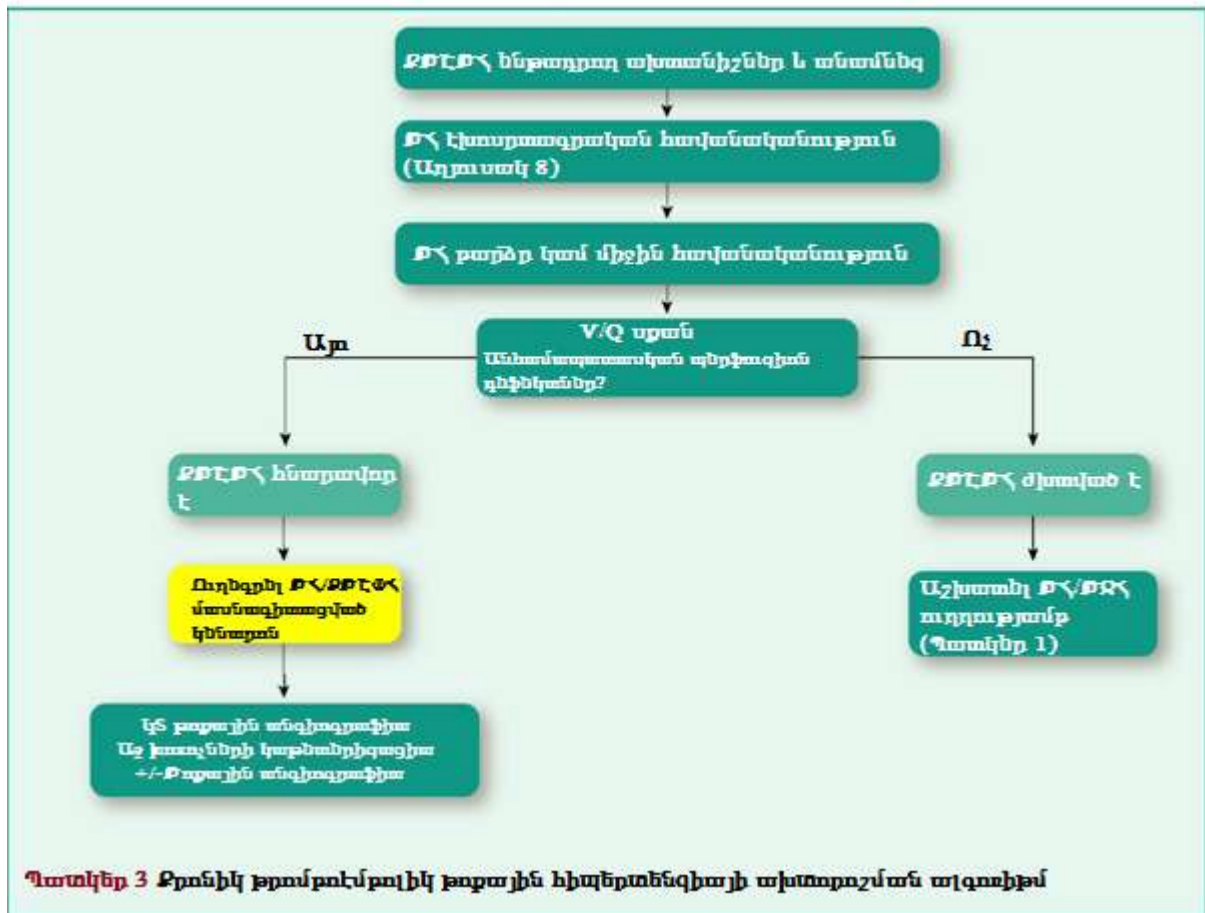
ՔԹԷԹՀ խոշոր անոթների թրոմբոէմբոլիայի հետևանքով առաջացած ԹԶ օբստրուկտիվ ռեմոդելավորման հիվանդություն է: ՔԹԷԹՀ նշվել է 0.1-9.1% գումարային հանդիպման հաճախականությամբ ԹԷ առաջին ախտանիշային դրվագից հետո առաջին 2 տարիների ընթացքում:[417] Սխալների լայն սահմանը? Հավանաբար կապված է Հղումerral bias հետ, վաղ ախտանիշների paucity և սուր ԹԷ տարբերակման բարդությունը նախքինում գոյություն ունեցող ՔԹԷԹՀ-ից:[418] Չնայած, որ ՔԹԷԹՀ հստակ տարածվածությունը և տարեկան հանդիպման հաճախականությունը հայտնի չեն, որոշ տվյալներ ենթադրում են, որ այս վիճակը կարող է տեղի ունենալ մեկ տարում մեկ միլիոն պոպուլյացիայից 5 անհատների մոտ:[419] ՔԹԷԹՀ տարբերակիչ ախտորոշման մեջ պետք է քննարկվեն և բուժվեն համապատասխան ներկայիս լավագույն գիտելիքների: Այս վիճակները ներառում են ԹԶ սարկոման, ուռուցքի բջիջներով էմբոլիան, պարագիտներին (հիդատիտային ցիստա), օտար մարմնով էմբոլիան և բնածին կամ ձեռք բերովի Թզ ստենոզը (Աղյուսակ 4):

10.1

Ախտորոշումը

ԹԷ-ից հետո ՔԹԷԹՀ ռուտին սքրինինգը չի աջակցվում ներկայիս փաստերով. ՔԹԷԹՀ դեղաքերի զգալի մասը զարգանում է նախորդող սուր ԹԷ բացակայության

պայմաններում:



Ախտորոշման պահին պացիենտների միջին տարիքը 63 տարեկան է, և երկու սեռերն ախտահարվում են հավասարապես,[25] մանկաբուժական դեպքերը հազվադեպ են:[287,420] Վաղ ՔԹԷԹՀ դեպքում կլինիկական ախտանիշները սպեցիֆիկ չեն կամ բացակայում են, աջ փորոքի անբավարարության նշանները բացահայտ են դառնում միայն պացիենտության հարաճման դեպքում: Այդպիսով ՔԹԷԹՀ դեպքում վաղ ախտորոշումը բարդ է՝ մասնագիտացված կենտրոններում ախտանիշների սկզբից մինչև ախտորոշումը 14 ամիս միջին ժամկետով:[421] Առկայության դեպքում ՔԹԷԹՀ ախտանիշները կարող են նման լինել սուր ԹԷ կամ ԻԹԶՀ ախտանիշներին; վերջինիս կոնտեքստում այտուցը և արյունախիտումը տեղի են ունենում ավելի հաճախ ՔԹԷԹՀ դեպքում, մինչդեռ սինկոպեն ավելի բնորոշ է ԻԹԶՀ:[422] ՔԹԷԹՀ ախտորոշումը հիմնված է առնվազն 3 ամիս տևողությամբ արդյունավետ հակակոագուլյացիոն բուժումից հետո ստացված հայտնագործությունների վրա՝ այս

վիճակը «ենթասուր» ԹԷ տարանջատելու համար: Այս հայտնագործություններն են միջին ԹԶՃ $\geq$ 25մմ սս $\leq$ 15 ԹԶՍԾ-ով, չեն համապատասխանել թոքերի սքանավորմամբ հայտնաբերված պեկիոզիոն դեֆեկտներին և մուլտիդետեկտոր ԿՏ անգիոգրաֆիայով, ՄՌ պատկերման կամ սովորական թոքային սինեանգիոգրաֆիայի ՔԹԷԹՀ սպեցիֆիկ նշանները, ինչպիսիք են մատանենման ստենոզները, ցանցերը/slots և քրոնիկական տոտալ օկլուզիաները (pouch lesions or tapered lesions): Որոշ պացիենտներ, մասնավորապես լրիվ միակողմանի օբստրուկցիա ունեցողները կարող են դիմել հանգստի վիճակում նորմալ թոքային հեմոդինամիկայով՝ չնայած ախտանիշային պացիենտությանը: Ենթադրվում է նաև, որ այս պացիենտները ունեն ԹԹԷԹՀ և պետք է համապատասխան վարել: Քրոնիկական թրոմբոէմբոլիկ թոքային անոթային պացիենտության՝ այս վիճակի նկարագրության համար ամապատասխան տերմինաբանությունը դեռ բացակայում է:

ՔԹԷԹՀ ախտորոշման ալագոռիթմը ցույց է տրված Պատկեր 3-ում: Չնայած, որ ԿՏ թոքային անգիոգրաֆիան սուր ԹԷ ախտորոշման ընտրության հետազոտություն է, թոքերի պլանար V/Q սքանը մնում է ՔԹԷԹՀ համար հիմնական առաաջին գծի պատկերման եղականը, քանի որ այն կրում է ախտորոշման համար 96-97% զգայունություն և 90-95% սպեցիֆիկություն:[47] Հակառակը, ԻԹԶՀ և PVOB դաքում պերֆուզիոն սքաները սովորաբար ցուց են տալիս ոչ սեգմենտալ դեֆեկտներ կամ նորմալ են:[377] Ավելի նոր աշխատանքներն առաջարկում են, որ ինչպես V/Q սքանավորումը, այնպես էլ ժամանակակից ԿՏ թոքային անգիոգրաֆիան կարող են փորձված ձեռքերում լինել ՔԹԷԹՀ հայտնաբերման ճշգրիտ մեթոդներ՝ գերազանց ախտորոշման արդյունավետությամբ (100% զգայունություն, 93.7% սպեցիֆիկություն և 96.5% ճշգրտություն V/Q համար և համապատասխանաբար 96.1%, 95.2% և 95.6% ԿՏ թոքային անգիոգրաֆիայի համար):[93,423,424]

Մուլտիդետեկտոր ԿՏ թոքային անգիոգրաֆիան դարձել է հաստատված պատերման եղանակ ՔԹԷԹՀ հաստատման համար,[93] այնուամենայնիվ այս հետազոտությունը չի կարող բացառել հիվանդությունը:[47] ԿՏ թոքային անգիոգրաֆիան կարող է օգնել իդենտիֆիկացնել պացիենտության բարդությունները, ինչպիսիք են ԹԶ դիլատացիան,

որը բերում է ձախ կորոնար զարկերակի ցողունի սեղմման և բրոնխիալ զարկերակների կոլատերալների հիպերտրոֆիայի, որը կարող է բերել արյունախիսման:

Կրծքավանդակի high resolution ԿՏ սքաննը տրամադրում է թոքերի պարենքիմայի պատկերներ և հայտնաբերում է էֆիզեման, բրոնխների հիվանդությունը կամ թոքերի ինտերստիցիալ հիվանդությունը, ինչպես նաև ինֆարկտները, անոթային և պերիկարդիալ մալֆորմացիաները և կրծքավանդակի պատի դեֆորմացիաները: Պերֆուզիոն անհավասարություններն արտահայտվում են որպես մոզայիկ պարենքիմալ շաբլոն, որում մուգ տեղամասերը համապատասխանում են հարաբերականորեն նվազած պերֆուզիային: Չնայած, որ մոզայիկ շաբլոնը հաճախ է հանդիպում ՔԹԷԹՀ, այն կարող է դիտվել նաև մինչև 12% ԹԶՀ պացիենտների մոտ:[425] Թոքային անոթների ՄՌ պատկերումը դեռևս զիջում է ԿՏ-ին,[426] սակայն այս եղանակը, ինչպես նաև cone beam ԿՏ,[427] անգիոսկոպիան,[428] ներանոթային ուլտրաձայնային հետազոտությունը կամ օպտիկական կոհերենտ շերտագրությունը, կարող են լրացնող լինել և կիրառվել համապատասխան տեղային փորձին և պրակտիկային:

ԱԽԿ անհրաժեշտ ախտորոշիչ գործիք է: Նախավիրահատական և անմիջապես հետվիրահատական ԹԱԴ կանխատեսման երկարաժամկետ կանխորոշիչ է:[429] Ախտորոշման վերջին քայլը սելեկտիվ թոքային անգիոգրաֆիան է՝ առաջա-հետին և կողմնային պրոյեկցիաներում, ցույց տալով մատանենման ստենոզներ, ցանցեր («ճեղքեր»), պարկիկներ, պատի անկանոնություններ, լիարժեք անոթային խցանումներ, ինչպես նաև բրոնխիալ կոլատերալներ և աջակցում օպերաբիլության տեխնիկական գնահատմանը:

10.2 Բուժում

10.2.1 Վիրահատական

ԹԷԱ-ն ՔԹԷԹՀ բուժման ընտրությունն է (Պատկեր 4): Եվրոպայում, ներկայիս ներհիվանդանոցային մահացությունը եղել է 4.7%[430] և նույնիսկ ավելի ցածր մեծ

ծավալով եզակի կենտրոններում:[431] Պացիենտների մեծամասնությունն ունենում է ախտանիշների զգալի թեթևացում և հեմոդինամիկայի գրեթե նորմալացում:[430-432] ԹԷ վիրաբուժական էմբոլետոմիային հակառակ, ՔԹԷԹՀ բուժումը պահանջում է երկկողմանի էնդարտերեկտոմիա թոքային զարկերակների միջին շերտի միջով, որն իրականացվում է խորը հիպոթերմիայի և շրջանառության կանգի պայմաններում,[431] առանց ցերեբրալ պերֆուզիայի անհրաժեշտության:[433]

ՔԹԷԹՀ պացիենտների օպերաբիլությունը որոշվում է բազմակի գործոններով, որոնք հեշտ չէ ստանդարտացնել, սրանք կապված են պացիենտի համապատասխանության, վիրաբուժական թմի փորձվածության և հասանելի ռեսուրսների հետ: Ընդհանուր չափանիշները ներառում են նախավիրահատական ԱՀԿ II-IV ՖԴ և հիմնական, բլթային կամ սեգմենտալ թոքային զարկերակներում թրոմբոզների հասանելիությունը: Տարեց հասակը ինքնին վիրահատության հակացուցում չէ: Չկա ԹԱԴ շեմ կամ ԱՓ դիսֆունկցիայի չափում, որը կարող է խոչընդոտել ԹԷԱ-ին:

Հետվիրահատական ECMO խորհուրդ է տրվում, որպես խնամքի ստանդարտ ԹԷԱ կենտրոններում ծանր դեպքերի համար:[434-436] Վաղ հետվիրահատական ռեպերֆուզիոն այտուցը կարող է պահանջել երակ-զարկերակային ECMO և ծանր պերսիստենտ ԹՀ կարող է կապվել/to be bridged ուրգենտ թոքերի փոխպատվաստման երակ-զարկերակային ECMO-ով:

Պացիենտները, որոնք չեն գնում ԹԷԱ-ի կամ տառապում են ԹԷԱ հետո պերսիստենտ կամ ռեկուրենտ ԹՀ-ից (հետ-ԹԷԱ ԹՀ) ունեն վատ կանխատեսում:

10.2.2 Դեղորայքային

ՔԹԷԹՀ օպտիմալ բժշկական բուժումը բաղկացած է հակակոագուլյանտներից և միզամուղներից, և սրտային անբավարարության կամ հիպոքսեմիայի դեպքում Օ₂-ից: Խորհուրդ է տրվում հակակոագուլյացիոն բուժում ամբողջ կյանքի ընթացքում, նույնիսկ ԹԷԱ-ից հետո, չնայած գոյություն չունեն նոր օրալ հակակոագուլյանտների արդյունավետության և անվտանգության վերաբերյալ տվյալներ: Չնայած որ չկա համաձայնություն, ռուտին կավա ֆիլտրի տեղադրումն արդարացված չէ հասանելի

փաստերով: ՔԹԷԹՀ դեպքում թոքային միկրոանոթային հիվանդությունը հիմնավորում է տրամադրել ԹՀՀ համար հաստատված դեղորայքի off-label կիրառման համար:[25] Որոշ ոչ ռանդոմիզացված հետազոտություններ ֆիզիկական աշխատունակության և հեմոդինամիկայի բարելավման փաստեր են տրամադրել:[437-439] ՔԹԷԹՀ դեղորայքային բուժումը նպատակաուղղված թերապիայով կարող է արդարացված լինել տեխնիկապես ոչ օպերաբիլ պացիենտների մոտ կամ անընդունելի վիրահատական ռիսկ:օգուտ հարաբերության առկայության դեպքում (Պատկեր 2): ԹԷԱ հետո պերսիստենտ կամ ռեկուրենտ ԹՀ պացիենտները ևս կարող են լինել նպատակաուղղված դեղորայքային բուժման թեկնածուներ: Նպատակաուղղված բուժման կիրառումը ծանր հեմոդինամիկ կոմպրոմիսով օպերաբիլ պացիենտների շրջանում, որպես կապող օղ մինչև ԹԷԱ, դեռևս չունի աջակցություն գիտական փաստերով:

Երկակի էնդոթելինային անտագոնիստ բոսենտանը գնահատվել է ոչ օպերաբիլ ՔԹԷԹՀ կամ ԹԷԱ հետո պերսիստենտ/ռեկուրենտ ԹՀ 157 պացիենտների շրջանում 16 շաբաթների ընթացքում: Առաջնային համակցված վերջնակետը՝ ԹԱԴ նվազումը և 6MWD բարձրացումը չի դիտվել:[440] Այնուամենայնիվ, օրալ sGC խթանիչ ռիոցիգատը նշանակվել է սքրինինգի ենթարկված ոչ օպերաբիլ ՔԹԷԹՀ կամ ԹԷԱ հետո պերսիստենտ/ռեկուրենտ ԹՀ 446 պացիենտներից 261-ին 16 շաբաթվա ընթացքում և բերել է 6MWD միջինում 39մ ավելացման ($P<0.001$ առաջնային վերջնակետ) և նվազագույն քառակուսիների $246 \text{ dyn}\cdot\text{cm}\cdot\text{s}^{-5}$ ԹԱԴ միջին տարբերությանը ($P<0.001$,երկրորդային վերջնակետ): Մինչև կլինիկական վատթարացումն ընկած ժամանակը մնացել է անփոփոխ:[441]

Նախավիրահատական դեղորայքային բուժումը հստակ չէ, քանի որ արդյունքների ուժգնությունը փոքր է եղել մեկ RCT-ում:[442] Մեկ ռետրոսպեկտիվ հետազոտությունը ելքի ոչ մի տարբերություն ցույց չի տվել, սակայն դեղորայքային բուժում ստացող պացիենտների մոտ եղել է վիրահատության հետաձգում:⁴⁴² Անհրաժեշտ են պրոսպեկտիվ RCT-ներ բուժման օգուտի պոտենցիալով պացիենտների մոտ, օրինա, բարձր ԹԱԴ և տեխնիկապես բարդ անատոմիայով պացիենտներ:

ԹԵԱ-ից հետո պացիենտները պետք է վերահսկվեն ՔԹԷԹՀ կենտրոններում, առնվազն մեկ հեմոդինամիկ գնահատման իրականացմամբ միջամտությունից 6-12 ամիսների ընթացքում:

10.2.3

Ինտերվենցիոն

2001թ Feinstein et al.[443] հրատարակել են թոքային զարկերակների բալոնային դիլատացիայի ենթարկված ոչ օպերաբիլ ՔԹԷԹՀ 18 պացիենտների հաջորդականություն: Չնայած ԹԶՃմ նշանակալի նվազմանը, 11 պացիենտների մոտ զարգացել է ռեպերֆուզիոն թոքի այտուց և 3 պահանջել են մեխանիկական վենտիլյացիա: Վերջերս, Ճապոնական հետազոտողները հստակեցրել են BPA՝ կիրառելով ավելի փոքր բալոններ, զգուշորեն սահմանափակելով մեկ միջամտության ընթացքում բալոնի ներփչումների քանակը մինչև մեկ կամ երկու թոքային անոթային սեգմենտ և կիրառելով ներանոթային պատկերում:[444-446] ԱՓ ֆունկցիայի ցուցանիշների բարելավման համար յուրաքանչյուր պացիենտին անհրաժեշտ է միջինում 4.8 միջամտություն:[57] Յուրաքանչյուր միջամտության ընթացքում միայն մեկ բլթի վրա նպատակադրմամբ զգույշ մոտեցումը և բալոնի չափի ուշադիր ընտրությունը նվազեցրել է ռեպերֆուզիոն թոքի այտուցի հանդիպման հաճախականությունը մինչև 2% անհատական կենտրոններում:[447] Քանի դեռ BPA դեռևս լայնորեն չի կիրառվում,- [448] այն արագորեն ուշադրություն է գրավում ամբողջ աշխարհում: BPA պետք է միայն կիրառվի փորձառու և high-volume ՔԹԷԹՀ կենտրոններում: ՔԹԷԹՀ խորհուրդները ամփոփված են Աղյուսակ 34-ում:

Աղյուսակ 34.

Խորհուրդները քրոնիկ թրոմբոէմբոլիկ թոքային հիպերտենզիայի համար

Խորհուրդներ	Դաս	Մակ	Հղում
Ֆիզիկական լարվածության հևոցով ԹԷ վերապրածների մոտ պետք է քննարկվի ՔԹԷԹՀ	Ila	C	449

ՔԹԷԹՀ բոլոր պացիենտներին խորհուրդ է տրվում հակակոագուլյացիոն բուժում ողջ կյանքի ընթացքում	I	C	91
Խորհուրդ է տրվում ՔԹԷԹՀ բոլոր պացիենտների օպերաբիլության գնահատում և բուժման այլ մարտավարությունների վերաբերյալ որոշումները պետք է կայացվեն մասնագետների մուլտիդիսցիպլինար թիմի կողմից	I	C	91
ՔԹԷԹՀ պացիենտների համար խորհուրդ է տրվում վիրաբուժական ԹԷԱ խորը հիպոթերմիայի և արյան շրջանառության կանգի պայմաններում	I	C	91
Ռիոցիգատ խորհուրդ է տրվում ախտանիշային պացիենտներին, որոնք առնվազն մեկ փորձառու ԹԷԱ վիրաբույժի ընդգրկմամբ ՔԹԷԹՀ թիմի կողմից դասակարգվել են, որպես վիրահատական բուժումից հետո պերսիստենտ/ռեկուրենտ ՔԹԷԹՀ ունեցող կամ ոչ օպերաբիլ ՔԹԷԹՀ	I	B	441
ԹՀՀ համար հաստատված դեղորայքի off-label կիրառումը կարող է քննարկվել ախտանիշային պացիենտների մոտ, որոնք դասակարգվել են որպես ոչ օպերաբիլ ՔԹԷԹՀ ունեցող առնվազն մեկ փորձառու ԹԷԱ վիրաբույժի ընդգրկմամբ ՔԹԷԹՀ թիմի կողմից	I Ib	B	437-440

ՔԹԷԹՀ բուժման ալգորիթմը տրված է Պատկեր 4-ում:

11. Անհատակ կամ բազմագործոնային մեխանիզմներով թոքային հիպերտենզիա (խումբ 5)

Անհատակ կամ բազմագործոնային մեխանիզմներով թոքային հիպերտենզիան (խումբ 5, Աղյուսակ 4) ներառում է բազմաթիվ խանգարումներ բազմակի պաթո-էթիոլոգիաներով: Այս հիվանդությունների ընդհանուր առանձնահատկությունն այն է, որ ԹՀ մեխանիզմները քիչ են հասկացված և կարող են որպես պատճառներ ներառել թոքային վազոկոնստրիկցիան, պրոլիֆերատիվ վասկուլոպաթիան, արտաքին

սեղմումը, արտաքին օկյուզիան, բարձր արտամղմամբ սրտային անբավարարությունը, անոթների օբլիտերացիան և ձախ փորոքային անբավարարությունը:

Այս պացիենտները պահանջում են մանրակրկիտ ախտորոշում: Բուժում հարմարեցված է այդ ախտորոշմանը. ԹՀ բուժումը երկրորդային է: Աքսիոմ պետք է լինի «Բուժել թոքերը, այլ ոչ ճնշումը»: Չկան խումբ 5 խանգարումների ԹՀ-հաստատված դեղորայքով բուժման վերաբերյալ RCT-ներ:[450]

12. Թոքային հիպերտենզիայի մասնագիտացված ուղեգրման կենտրոնի սահմանումը

ԹՀ հազվադեպ հիվանդություն է: Քանի որ հիմնականում պացիենտների մեծ ծավալով կենտրոնները հակված են ցուցաբերելու լավագույն ելքը, մասնագիտացված ուղեգրման կենտրոնների հիմնումը կլինիկորեն և տնտեսապես ցանկալի է և աջակցվում է պացիենտների կազմակերպությունների կողմից: Մասնագիտացված ուղեգրման կենտրոնի նպատակն է ստանալ նոր ուղեգրումներ և գնահատման և հետազոտության ենթարկել ԹՀ բոլոր պատճառները, ռուտին կերպով վարել պացիենտներին ԹՀ և ՔԹԷԹՀ-սպեցիֆիկ դեղորայքային բուժումներով, սերտորեն համագործակցել առողջապահության այլ բուժաշխատողների հետ՝ պացիենտների համար լավագույն ելքի ստացման համար և իրականացնել աուդիտներ, հետազոտություններ և կրթություն:

Մասնագիտացված ուղեգրման կենտրոնները պետք է ունենան մշտական բուժմամբ բավարար քանակությամբ պացիենտներ, ինչպես նաև նույն ուղեգրումներ այս կարգավիճակի երաշխավորման համար: Մեծահասակների կենտրոնում նկատված պացիենտների իդեալական քանակը ամեն տարի խորհուրդ է տրվում, որ լինի ոչ պակաս, քան 200, որոնցից առնվազն կեսն ունի ԹՀ վերջնական ախտորոշում: > 10 միլիոն բնակչություն ունեցող երկրներում մեծահասակների կենտրոնները պետք է իդեալական ընդլայնվեն տարեկան >300 պացիենտ տեղավորելու/ընդունելու համար:

խորհուրդ է տրվում, որ մասնագիտացված ուղեգրման կենտրոնները նվազագույնը պետք է վերահսկեն ԹՀ կամ ՔԹԷԹՀ 50 պացիենտ և ստանան ամսական առնվազն 2 նոր ուղեգրումներ՝ փաստագրված ԹՀ կամ ՔԹԷԹՀ-ով: Մանկաբուժական կենտրոններին խորհուրդ է տրվում տեսնել տարեկան 30-50 պացիենտ: Այս թվերը կարող են ադապտացվել սպեցիֆիկ երկրի բնութագիրներին (պոպուլյացիայի նկարագրություն, աշխարհագրական բաղադրիչներ և այլն):

12.1 Մասնագիտացված ուղեգրման կենտրոնի համար պահանջվող սարավորումներ և հմտություններ

1. Մասնագիտացված ուղեգրման կենտրոնների համար խորհուրդ է տրվում ապահովել խնամքը միջմասնագիտական թիմի կողմից, որը պետք է նվազագույնը ընգրկի[451-456]
 - a) Փորձառու և ԹՀ հատուկ հետաքրքրությամբ երկու կոնսուլտանտ բժիշկներ (սովորաբար սրտաբան կամ ռեսպիրատոր հիվանդությունների մասնագետ/թոքաբան կամ երկուսն էլ), ամբուլատոր պացիենտների, հոսպիտալացված պացիենտների և մուլտիդիսցիպլինար թիմի հանդիպման համար ԹՀ նվիրված կլինիկական սեսիաներով
 - b) Կլինիկական բուժքույր մասնագետ
 - c) Թոքային հիպերտենզիայի պատկերման փորձով ռադիոլոգ
 - d) Էխոսրտագրության փորձով սրտաբան կամ ԹՀ բժիշկ
 - e) ԱԽԿ և վազոռեակտիվ թեստավորման փորձով սրտաբան կամ ԹՀ բժիշկ
 - f) հոգեբանական և սոցիալական աշխատանքի աջակցման հնարավորություն
 - g) Ճշգրիտ զանգերի ծածկույթ/on-call cover և փորձառություն
2. Մասնագիտացված ուղեգրման կենտրոններին խորհուրդ է տրվում հետևյալ սարքավորումների հնարավորությունը՝
 - a) Պալատ, որում անձնակազմն ունի ԹՀ հատուկ փորձ
 - b) Համապատասխան փորձով ինտենսիվ թերապիայի բաժանմունք
 - c) Ամբուլատոր ծառայության մասնագետ

- d) Անհետաձգելի բաժանմունքում խնամք
 - e) Ախտորոշիչ հետազոտություններ, ներառյալ՝ էխոսրտագրություն, ԿՏ սքանավորում, կորիզային սքանավորում, ՄՌ պատկերում, ուլտրաձայնային հետազոտություն, ֆիզիկական բեռնվածությամբ թեստավորում, թոքերի ֆունկցիայի թեստավորում և սրտի կաթետերիզացիոն լաբորատորիա
 - f) Իրենց երկրում ԹԶՀ և ՔԹԷԹՀ դեղորայքային բուժման լիարժեք սպեկտրի հասանելիություն
3. Մասնագիտացված ուղեգրման կենտրոններին խորհուրդ է տրվում ունենալ հաստատված ցանցեր (օր. Մասնագիտացված ուղեգրման չափանիշներ, պացիենտի ուղի և կլինիկական վարման գործելակարգեր/պրոտոկոլներ), այլ ծառայություններով, որոնք ոչ պարտադիր է, որ լինեն նույն տեղում⁴⁵²
- a) Գենետիկա
 - b) ՇՀՀ
 - c) Ընտանիքի պլանավորում
 - d) ԹԷԱ
 - e) Թոքերի փոխպատվաստում
 - f) Մեծահասակների ՍԲԱ
4. Մասնագիտացված ուղեգրման կենտրոնները պետք է քննարկեն կլինիկական ուղեգիրների հետևման և կլինիկական ելքերի, որը ներառում է ապրելիության վերլուծությունը, աուդիտի ենթարկման ծրագիր: Աուդիտները պետք է կրեն նաև միևնույն երկրի սահմաններում համեմատություններ, որտեղ կան մեկից ավելի մասնագիտացված ուղեգրման կենտրոններ:
5. Մասնագիտացված ուղեգրման կենտրոնները պետք է քննարկեն ԹԶՀ և ՔԹԷԹՀ համատեղ կլինիկական հետազոտության մասնակցություն, որը կներառի փուլ II և փուլ III կլինիկական հետազոտություններ:
6. Մասնագիտացված ուղեգրման կենտրոնները պետք է իրականացնեն մասնագիտացված ուղեգրման չափանիշների աճող ճանաչում և ապահովեն համապատասխան առողջապահության մասնագետների ԹՀ բոլոր կողմերի մասին

մշտական կրթումը: Մասնավորապես, կրթումը պետք է ուղղված լինի երիտասարդ բժիշկների, ինչպես նաև ավագ գործակերների պատրաստմանը:

7. Մասնագիտացված ուղեգրման կենտրոնները պետք է իրականացնեն ԹՀ կենտրոնների ցանցի զարգացմանը և կառավարմանը իրենց երկրի ներսում, որն ունի մեկից ավելի մասնագիտացված ուղեգրման կենտրոն:
8. Մասնագիտացված ուղեգրման կենտրոնները պետք է քննարկեն իրենց ազգային և/կամ եվրոպական ԹՀ պացիենտների ասոցիացիաների հետ կապ ունենալը:

Թոքային հիպերտենզիայի մասնագիտացված ուղեգրման կենտրոնների համար խորհուրդները բերված են Աղյուսակ 35-ում:

Աղյուսակ 35.

**Թոքային հիպերտենզիայի մասնագիտացված ուղեգրման կենտրոնների համար
խորհուրդները**

Խորհուրդներ	Դաս	Մակ
Մասնագիտացված ուղեգրման կենտրոնների համար խորհուրդ է տրվում ապահովել բազմապրոֆիլ թիմի խնամք (սրտաբանության և ռեսպիրատոր հիվանդությունների բժիշկներ, կլինիկական բուժքույր մասնագետ, ռադիոլոգ, հոգեբանական և սոցիալական աշխատանքի աջակցություն, ճշգրիտ on-call փորձառություն)	I	C
Մասնագիտացված ուղեգրման կենտրոնների համար խորհուրդ է տրվում ունենալ ուղղակի կապեր և այլ ծառայություններ արագ ուղեգրման շաբլոններ (ինչպիսիք են ՇՀՀ, ընտանիքի պլանավորման, ԹԷԱ, թոքերի փոխպատվաստման, մեծահասակների սրտի բնածին արատների)	I	C
Պետք է հաշվի առնել, որ մասնագիտացված ուղեգրման կենտրոնները պետք է հետևեն առնվազն 50 ԹՀՀ կամ ՔԹԷԹՀ պացիենտների և ստանան փաստագրված ԹՀՀ կամ ՔԹԷԹՀ առնվազն երկու նոր ուղեգրումներ ամեն ամիս	IIa	C
Պետք է հաշվի առնել, որ մասնագիտացված ուղեգրման կենտրոնները պետք է	IIa	C

իրականացնեն տարեկան առնվազն 20 վագոռեակտիվության թեստեր ԻԹՀՀ, ԺԹՀՀ և ԴԹՀՀ պացիենտների մոտ		
Մասնագիտացված ուղեգրման կենտրոնները պետք է մասնակցեն ԹՀՀ համատեղ կլինիկական հետազոտությունների, ներառյալ II փուլ և III փուլ կլինիկական հետազոտությունները	IIa	C

13. Ուղեցույցներից «անելու» կամ «չանելու» հաղորդագրությունները

Թոքային հիպերտենզիայի ախտորոշում		
Աջ խոռոչների կաթետերիզացիա խորհուրդ է տրվում թոքային զարկերակային հիպերտենզիայի ախտորոշման հաստատման (ԹՀՀ-խումբ 1) և բուժման որոշումների աջակցման համար	I	C
Դեղորայքի կիրառմամբ հարուցված վագոռեակտիվության թեստավորումը խորհուրդ է տրվում ԻԹՀՀ, ԺԹՀՀ և ԹՀՀ պացիենտներին, հայտնաբերելու համար այն պացիենտներին, որոնք կարող են բուժվել կալցիումական անցուղիների պաշարիչների բարձր դեղաչափերով	I	C
Թոքային զարկերակային հիպերտենզիայի ծանրության աստիճան		
Խորհուրդ է տրվում ԹՀՀ պացիենտների ծանրության աստիճանը գնահատել տվյալների վահանակով, որը ստացվում է կլինիկական գնահատումից, ֆիզիկական բեռնվածության թեստերից, կենսաքիմիական մարկերներից, և էխոսրտագրական և հեմոդինամիկ գնահատումից (Աղյուսակներ 13 և 14) և իրականացնել կայուն պացիենտների յուրաքանչյուր 3-6 ամսվա ընթացքում մշտական վերահսկման գնահատում (Աղյուսակ 14)	I	C
Թոքային զարկերակային հիպերտենզիայի հիմնական միջոցառումները		
ԹՀՀ պացիենտներին խորհուրդ է տրվում խուսափել հղիությունից	I	C
Թոքային զարկերակային հիպերտենզիայի բուժումը		
Մասնագիտացված ուղեգրման կենտրոնների համար խորհուրդ է տրվում ապահովել բազմապրոֆիլ թիմի խնամք (սրտաբանության և ռեսպիրատոր	I	C

հիվանդությունների բժշկներ, կլինիկական բուժքույր մասնագետ, ռադիոլոգ, հոգեբանական և սոցիալական աշխատանքի աջակցություն, ճշգրիտ on-call փորձառություն)		
Հաստատված դեղորայքով սկզբնական մոնոթերապիա խորհուրդ է տրվում թոքային զարկերակային հիպերտենզիայով բուժում չստացած, ցածր կամ միջին ռիսկի խմբի պացիենտներին (Աղյուսակ 19):	I	A
Հաստատված օրալ դեղորայքով սկզբնական համակցված բուժում խորհուրդ է տրվում թոքային զարկերակային հիպերտենզիայով բուժում չստացած, ցածր կամ միջին ռիսկի խմբի պացիենտներին (Աղյուսակ 20):	I	B
Հաջորդական դեղորայքի համակցված բուժում խորհուրդ է տրվում սկզբնական մոնոթերապիային կամ սկզբնական երկակի համակցված բուժմանը ոչ ադեկվատ արձագանքով պացիենտներին (Աղյուսակ 21):	I	B
Խորհուրդները ձախ խոռոչների պացիենտության և թոքերի հիվանդությունների համար		
ԹԶՀ հաստատված բուժումների կիրառումը խորհուրդ չի տրվում ձախ խոռոչների հիվանդությամբ կամ թոքերի հիվանդություններով պայմանավորված թոքային հիպերտենզիայի դեպքում	III	C
Խորհուրդները քրոնիկական թրոմբոէմբոլիկ թոքային հիպերտենզիայի համար		
ՔԹԷԹՀ պացիենտներին խորհուրդ է տրվում վիրաբուժական թոքային էնդարտերեկտոմիա խորը հիպոթերմիայի և շրջանառության կանգի պայմաններում և խորհուրդ է տրվում օպերաբիլության գնահատման և այլ բուժման մարտավարություններին (դեղորայքային բուժում կամ թոքերի բալոնային անգիոպլաստիկա) վերաբերվող որոշումների կայացում մասնագետների մոլտիդիսցիպլինար թիմի կողմից	I	C

14. Ներդրման հնարավորություններ և աուդիտի ցուցանիշներ

Հայաստանի Հանրապետությունում թոքային հիպերտենզիայի ախտորոշումը իրենից դժվարություն չի ներկայացնում՝ հաշվի առնելով էխոսրտագրության մատչելիությունը և

տարածվածությունը: Թոքային հիպերտենզիայի վարման արդի պահանջները հնարավոր է ապահովել Հայաստանի բուժհաստատություններում ներդնելով հետևյալ գործառույթները՝

- Գործելակարգեր, ընթացակարգեր, որոշումների ընդունման աջակցման համակարգեր (Decision Support System),
- Շարունակական ինտերակտիվ կրթական միջոցառումներ
- Աուդիո տեղայնացված ցուցանիշների կիրառում

Փաստաթղթում նշված բոլոր քայլերը և նրանց հերթականությունը կրում են պարտադիր բնույթ և ենթակա չեն կամայական մեկնաբանությունների: Ցանկացած շեղում հանդիսանում է հիմնավորումների և ընդլայնված ձևաչափով քննարկումների հիմք: Աուդիոցուցանիշները պետք է արտացոլեն տվյալ ախտաբանության կլինիկական և կազմակերպչական վարման հիմնաքարային օղակները, որոնք էականորեն ազդում են բուժման ելքերի վրա: Նրանք բաժանում են ամբողջ գործընթացը առանձին ավելի դյուրին ընկալվող և վերահսկվող փուլերի: Թոքային հիպերտենզիայի վաղաժամ հայտնաբերման և հետագայում այս ախտաբանությամբ պացիենտների կանխատեսումը բարելավելու համար անհրաժեշտ է.

1. Պարտադիր էխոսրտագրություն անցնեն բոլոր այն պացիենտները, որոնք դիմում են ֆիզիկական լարվածության ժամանակ առաջացող հարաճուն հևոցի, կրծքահեղձուկի նոպայի և/կամ սինկոպեի առաջացման կապակցությամբ:
2. ԹՀ կասկածով բոլոր հիվանդներին պետք է իրականացվի կրծքավանդակի ռենտգեն հետազոտություն՝ հայտնաբերելու համար թոքերի հիվանդությունները:
3. Պացիենտներին պետք է կատարվի որովայնի խոռոչի ՈՒՁՀ՝ որպես պորտալ հիպերտենզիայի սքրինինգ:
4. Քրոնիկական թրոմբոէմբոլիկ թոքային հիպերտենզիայով պացիենտների վարման ընթացքում պետք է իրականացվի թոքային զարկերակի ԿՏ-անգիոգրաֆիա:
5. Պացիենտների ֆիզիկական աշխատունակության գնահատման համար պետք է կատարվի 6-րոպե քայլքի թեստը:

Ստորև ներկայացված են աուդիո ցուցանիշները.

- պացիենտների քանակը, որոնց նշանակվել են բարձր դեղաչափերով ԿԱՊ՝ վազոռեակտիվության թեստավորումից հետո:
- պացիենտների թիվը, որոնք ստացել են մոնոթերապիա ֆոսֆոդիէսթերազա տիպ 5 ընկալիչների պաշարիչներով կամ էնդոթելինային ընկալիչների անտագոնիստներով և/կամ համակցված բուժում երկու դասերի դեղորայքով
- թոքային հիպերտենզիայի կասկածով հիվանդների քանակը, ում կատարվել է տրանսթորակալ էխո-ՍԳ և կատարվել թոքային զարկերակում ճնշման պարբերաբար չափում
- պացիենտների թիվը, ում մոտ ախտորոշվել է սրտի բնածին արատով պայմանավորված թոքային հիպերտենզիա
- պացիենտների քանակը, որոնց մոտ ԹՁ պայմանավորված է եղել թոքային վենո-օկլյուզիվ հիվանդությամբ
- ձախ խոռոչների հիվանդությամբ և/կամ թոքերի հիվանդություններով պայմանավորված ԹՀ պացիենտների թիվը
- պացիենտների քանակը, ում մոտ իրականացվել է վերահսկմամբ ֆիզիկական ռեհաբիլիտացիա և դիտվել է ֆիզիկական աշխատունակության բարելավում
- պացիենտների քանակը, որոնց դուրս գրման պահին տրամադրվել է մանրամասն տեղեկատվություն (ներառյալ գրավոր տեսքով) իրենց հիվանդության պատճառների, ելքերի և կանխորոշումների մասին

Սույն ուղեցույցի Հայաստանում ներդրման հնարավոր խոչընդոտները կարելի է բաժանել ներքին (սուբյեկտիվ) և արտաքին (օբյեկտիվ) պատճառների խմբերի: Պահանջվող մասնագիտական վարքի փոփոխությունները, որոնք անխուսափելիորեն բխում են նոր կարգերից, հնարավոր է հանդիպեն կայուն դիամորֆոզային, որի հիմքում ընկած են այնպիսի ներքին խորընդոտներ ինչպիսիք են՝ անհատ բժիշկների գիտելիքների և հմտությունների թերությունները համակցված մասնագիտական կարծրատիպերի հետ: Ուղեցույցի Հայաստանում ներդրման արտաքին խոչընդոտներից կարելի է նշել.

- առողջապահության կազմակերպիչների և բժիշկների այս ոլորտի տեղեկատվական և կրթական ոչ բավարար մակարդակները

- պացիենտների մի մասի մոտ հնարավոր է չի ախտորոշվում թոքային հիպերտենզիա, քանի որ ֆիզիկական աշխատունակության սահմանափակումը վերագրվում է ուղեկցող թոքերի հիվանդությանը և/կամ ՁՓ անբավարարությանը
- բոլոր ներգրավված շահառուների ոչ արդյունավետ կոմունիկացիան և համագործակցությունը
- որակավորված կադրային ներուժի պակասը
- ֆինանսական բեռը

Այնուամենայնիվ, աշխատանքային խմբի համոզմամբ բոլոր վերոնշյալ խոչընդոտները հաղթահարելի են համակարգված քաղաքականության, շարունակական կրթական ծրագրերի, թիրախային միջմասնագիտական մոտեցումների և թոքային հիպերտենզիայով պացիենտների շահերի գերակայության որդեգրման պայմաններում:

15. Գրականություն

1. Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, Frantz R, KhannaD, Kurzyna M, Langleben D,Manes A, Satoh T, Torres F,Wilkins MR, Badesch DB. Definitions and diagnosis ofpulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 2013;62(Suppl):D42–D50.
2. Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects A systematic review. Eur Respir J 2009;34:888–894.
3. Herve P, Lau E, Sitbon O, Savale L, Montani D, Godinas L, Lador F, Jai`s X, Parent F,Gu`nther S, Humbert M, Simonneau G, Chemla D. Criteria for diagnosis of exercise pulmonary hypertension. Eur Respir J 2015;46:728–737.
4. Vachiery JL, Adir Y, Barbera JA, Champion HC, Coghlan JG, Cottin V, DeMarco T,Galie` N, Ghio S, Gibbs JS, Martinez FJ, Semigran MJ, Simonneau G, Wells AU,Seeger W. Pulmonary hypertension due to left heart disease. J Am Coll Cardiol 2013;62:D100–D108.

5. Simonneau G, Galie` N, Rubin LJ, Langleben D, Seeger W, Domenighetti G, Gibbs S, Lebrech D, Speich R, Beghetti M. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(Suppl 1):S5–S12.
6. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Krishna Kumar R, Landzberg M, Machado RF, Olschewski H, Robbins IM, Souza R. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:D34–D41.
7. Dhillon R. The management of neonatal pulmonary hypertension. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2012;97:F223–F228.
8. Porta NF, Steinhorn RH. Pulmonary vasodilator therapy in the NICU: inhaled nitric oxide, sildenafil, and other pulmonary vasodilating agents. *Clin Perinatol* 2012;39:149–164.
9. Ivy DD, Abman SH, Barst RJ, Berger RMF, Bonnet D, Fleming TR, Haworth SG, Raj JU, Rosenzweig EB, Schulze Neick I, Steinhorn RH, Beghetti M. Pediatric pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:D117–D126.
10. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, Yaici A, Weitzenblum E, Cordier JF, Chabot F, Dromer C, Pison C, Reynaud-Gaubert M, Haloun A, Laurent M, Hachulla E, Simonneau G. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1023–1030.

The CME text ‘2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension’ is accredited by the European Board for Accreditation in Cardiology (EBAC). EBAC works according to the quality standards of the European Accreditation Council for Continuing Medical Education (EACCME), which is an institution of the European Union of Medical Specialists (UEMS). In compliance with EBAC/EACCME Guidelines, all authors participating in this programme have disclosed any potential conflicts of interest that might cause a bias in the article. The Organizing Committee is responsible for ensuring that all potential conflicts of interest relevant to the programme are declared to the participants prior to the CME activities. CME questions for this article are available at: European Heart

Journal <http://www.oxforde-learning.com/eurheartj> and European Society of Cardiology
<http://www.escardio.org/guidelines>.ESC/ERS Guidelines 113

11. Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJV, Caballero L, Stewart S. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2007;30:104–109.

12. McGoon MD, Benza RL, Escribano-Subias P, Jiang X, Miller DP, Peacock AJ, Pepke-Zaba J, Pulido T, Rich S, Rosenkranz S, Suissa S, Humbert M. Pulmonary arterial hypertension: epidemiology and registries. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(Suppl):D51–D59.

13. Simonneau G, Robbins I, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, Elliott CG, Gaine S, Gladwin MT, Jing ZC, Krowka MJ, Langleben D, Nakanishi N, Souza R. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54(Suppl):S43–S54.

14. Montani D, Bergot E, Günther S, Savale L, Bergeron A, Bourdin A, Bouvaist H, Canuet M, Pison C, Macro M, Poubeau P, Girerd B, Natali D, Guignabert C, Perros F, O’Callaghan DS, Jais X, Tubert-Bitter P, Zalcman G, Sitbon O,

Simonneau G, Humbert M. Pulmonary arterial hypertension in patients treated by dasatinib. *Circulation* 2012;125:2128–2137.

15. Savale L, Chaumais MC, Cottin V, Bergot E, Frachon I, Prevot G, Pison C, Dromer C, Poubeau P, Lamblin N, Habib G, Reynaud-Gaubert M, Bourdin A, Sanchez O, Tubert-Bitter P, Jais X, Montani D, Sitbon O, Simonneau G, Humbert M. Pulmonary hypertension associated with benfluorex exposure. *Eur Respir J* 2012;40:1164–1172.

16. Savale L, Sattler C, Gunther S, Montani D, Chaumais MC, Perrin S, Jais X, Seferian A, Jovan R, Bulifon S, Parent F, Simonneau G, Humbert M, Sitbon O. Pulmonary arterial hypertension in patients treated with interferon. *Eur Respir J* 2014;44:1627–1634.

17. Badesch BD, Champion HC, Gomez-Sanchez MA, Hoeper M, Loyd J, Manes A, McGoon M, Naeije R, Olschewski H, Oudiz R, Torbicki A. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54(Suppl):S55–S56.

18. Oudiz RJ. Pulmonary hypertension associated with left-sided heart disease. *Clin*

Chest Med 2007;28:233–241.

19. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, Baumgartner H, Borger MA, Carrel TP, De Bonis M, Evangelista A, Falk V, Iung B, Lancellotti P, Pierard L, Price S, Schafers HJ, Schuler G, Stepinska J, Swedberg K, Takkenberg J, Von Oppell UO, Windecker S, Zamorano JL, Zembala M. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J* 2012;33:2451–2496.

20. Seeger W, Adir Y, Barbera JA, Champion H, Coghlan JG, Cottin V, De Marco T, Galie N, Ghio S, Gibbs S, Martinez FJ, Semigran MJ, Simonneau G, Wells AU, Vachier JL. Pulmonary hypertension in chronic lung diseases. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(Suppl):D109–D116.

21. Hurdman J, Condliffe R, Elliot CA, Swift A, Rajaram S, Davies C, Hill C, Hamilton N, Armstrong IJ, Billings C, Pollard L, Wild JM, Lawrie A, Lawson R, Sabroe I, Kiely DG. Pulmonary hypertension in COPD: results from the ASPIRE registry. *Eur Respir J* 2013;41:1292–1301.

22. Cottin V, Nunes H, Brillet PY, Delaval P, Devouassoux G, Tillie-Leblond I, Israel-Biet D, Court-Fortune, Valeyre D, Cordier JF. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur Respir J* 2005;26:586–593.

23. Escribano-Subias P, Blanco I, Lopez-Meseguer M, Lopez-Guarch CJ, Roman A, Morales P, Castillo-Palma MJ, Segovia J, Gomez-Sanchez MA, Barbera JA. Survival in pulmonary hypertension in Spain: insights from the Spanish registry. *Eur Respir J* 2012;40:596–603.

24. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, Albanese P, Biasiolo A, Pegoraro C, Iliceto S, Prandoni P. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004;350:2257–2264.

25. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, Mayer E, Jansa P, Ambroz D, Treacy C, D'Armini AM, Morsolini M, Snijder R, Bresser P, Torbicki A, Kristensen B, Lewczuk J, Simkova I, Barbera JA, de Perrot M, Hoeper MM, Gaine S, Speich R,

- Gomez-Sanchez MA, Kovacs G, Hamid AM, Jai's X, Simonneau G. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation* 2011;124:1973–1981.
26. Soubrier F, Chung WK, Machado R, Grunig E, Aldred M, Geraci M, Loyd JE, Elliott CG, Trembath RC, Newman JH, Humbert M. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(Suppl):D13–D21.
27. Ma L, Roman-Campos D, Austin ED, Eyries M, Sampson KS, Soubrier F, Germain M, Tregouet DA, Borczuk A, Rosenzweig EB, Girerd B, Montani D, Humbert M, Loyd JE, Kass RS, Chung WK. A novel channelopathy in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013;369:351–361.
28. Eyries M, Montani D, Girerd B, Perret C, Leroy A, Lonjou C, Chelghoum N, Coulet F, Bonnet D, Dorfmueller P, Fadel E, Sitbon O, Simonneau G, Tregouet DA, Humbert M, Soubrier F. EIF2AK4 mutations cause pulmonary veno-occlusive disease, a recessive form of pulmonary hypertension. *Nat Genet* 2014;46:65–69.
29. Eddahibi S, Chaouat A, Morrell N, Fadel E, Fuhrman C, Bugnet AS, Dartevielle P, Housset B, Hamon M, Weitzenblum E, Adnot S. Polymorphism of the serotonin transporter gene and pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation* 2003;108:1839–1844.
30. Bonderman D, Wexberg P, Martischnig AM, Heinzl H, Lang MB, Sadushi R, Skoro-Sajer N, Lang IM. A noninvasive algorithm to exclude pre-capillary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2011;37:1096–1103.
31. Rich JD, Thenappan T, Freed B, Patel AR, Thisted RA, Childers R, Archer SL. QTc prolongation is associated with impaired right ventricular function and predicts mortality in pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 2013;167:669–676.
32. Sun PY, Jiang X, Gomberg-Maitland M, Zhao QH, He J, Yuan P, Zhang R, Jing ZC. Prolonged QRS duration: a new predictor of adverse outcome in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2012;141:374–380.

33. Olsson KM, Nickel NP, Tongers J, Hoeper MM. Atrial flutter and fibrillation in patients with pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 2013;167:2300–2305.
34. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, Fishman AP, Goldring RM, Groves BM, Koerner SK. Primary pulmonary hypertension: a national prospective study. *Ann Intern Med* 1987;107:216–223.
35. Milne EN. Forgotten gold in diagnosing pulmonary hypertension: the plain chest radiograph. *Radiographics* 2012;32:1085–1087.
36. Trip P, Nossent EJ, de Man FS, van den Berk IA, Boonstra A, Groepenhoff H, Leter EM, Westerhof N, Grunberg K, Bogaard HJ, Vonk-Noordegraaf A. Severely reduced diffusion capacity in idiopathic pulmonary arterial hypertension: patient characteristics and treatment responses. *Eur Respir J* 2013;42:1575–1585.
37. Sun XG, Hansen JE, Oudiz RJ, Wasserman K. Pulmonary function in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1028–1035.
38. Hoeper MM, Pletz MW, Golpon H, Welte T. Prognostic value of blood gas analyses in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2007;29:944–950.
39. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, Coates A, van der Grinten CP, Gustafsson P, Hankinson J, Jensen R, Johnson DC, MacIntyre N, McKay R, Miller MR, Navajas D, Pedersen OF, Wanger J. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005;26:948–968.
40. Holverda S, Bogaard HJ, Groepenhoff H, Postmus PE, Boonstra A, Vonk-Noordegraaf A. Cardiopulmonary exercise test characteristics in patients with chronic obstructive pulmonary disease and associated pulmonary hypertension. *Respiration* 2008;76:160–167.
41. Jilwan FN, Escourrou P, Garcia G, Jais X, Humbert M, Roisman G. High occurrence of hypoxemic sleep respiratory disorders in precapillary pulmonary hypertension and mechanisms. *Chest* 2013;143:47–55.
42. Rafanan AL, Golish JA, Dinner DS, Hague LK, Arroliga AC. Nocturnal hypoxemia is common in primary pulmonary hypertension. *Chest* 2001;120:894–899.

43. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, Solomon SD, Louie EK, Schiller NB. 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.
44. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU. 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;16:233–271.
45. Foale R, Nihoyannopoulos P, McKenna W, Kleinebenne A, Nadazdin A, Rowland E, Smith G. Echocardiographic measurement of the normal adult right ventricle. *Br Heart J* 1986;56:33–44.
46. Hachulla E, Gressin V, Guillemin L, Carpentier P, Diot E, Sibilia J, Kahan A, Cabane J, Frances C, Launay D, Mouthon L, Allanore Y, Kiet PT, Clerson P, de Groote P, Humbert M. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis Rheum* 2005;52:3792–3800.
47. Tunariu N, Gibbs SJR, Win Z, Gin-Sing W, Graham A, Gishen P, AL-Nahhas A. 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.
48. Meng JJ, Zhang LJ, Wang Q, Fang W, Dai HJ, Yan J, Wang T, Yao ZM, He J, Li M, Mi HZ, Jiao J, Zheng YM. [A comparison of ventilation/perfusion single photon emission CT and CT pulmonary angiography for diagnosis of pulmonary embolism]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2013;36:177–181.

49. Rajaram S, Swift AJ, Telfer A, Hurdman J, Marshall H, Lorenz E, Capener D, Davies C, Hill C, Elliot C, Condliffe R, Wild JM, Kiely DG. 3D contrast-enhanced lung perfusion MRI is an effective screening tool for chronic thromboembolic
114 ESC/ERS Guidelines pulmonary hypertension: results from the ASPIRE Registry. *Thorax* 2013;68:677–678.
50. Rajaram S, Swift AJ, Condliffe R, Johns C, Elliot CA, Hill C, Davies C, Hurdman J, Sabroe I, Wild JM, Kiely DG. CT features of pulmonary arterial hypertension and its major subtypes: a systematic CT evaluation of 292 patients from the ASPIRE Registry. *Thorax* 2015;70:382–387.
51. Shen Y, Wan C, Tian P, Wu Y, Li X, Yang T, An J, Wang T, Chen L, Wen F. CT-base pulmonary artery measurement in the detection of pulmonary hypertension: a meta-analysis and systematic review. *Medicine (Baltimore)* 2014;93:e256.
52. Tan RT, Kuzo R, Goodman LR, Siegel R, Haasler GB, Presberg KW. Utility of CT scan evaluation for predicting pulmonary hypertension in patients with parenchymal lung disease. *Chest* 1998;113:1250–1256.
53. Resten A, Maitre S, Humbert M, Rabiller A, Sitbon O, Capron F, Simonneau G, Musset D. Pulmonary hypertension: CT of the chest in pulmonary venoocclusive disease. *Am J Roentgenol* 2004;183:65–70.
54. Darteville P, Fadel E, Mussot S, Chapelier A, Herve P, de Perrot M, Cerrina J, Ladurie FL, Lehouerou D, Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2004;23:637–648.
55. Reichelt A, Hoeper MM, Galanski M, Keberle M. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: evaluation with 64-detector row CT versus digital subtraction angiography. *Eur J Radiol* 2008;71:49–54.
56. Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2001;345:1465–1472.

57. Fukui S, Ogo T, Morita Y, Tsuji A, Tateishi E, Ozaki K, Sanda Y, Fukuda T, Yasuda S, Ogawa H, Nakanishi N. Right ventricular reverse remodelling after balloon pulmonary angioplasty. *Eur Respir J* 2014;43:1394–1402.
58. Castaner E, Alguersuari A, Andreu M, Gallardo X, Spinu C, Mata JM. Imaging findings in pulmonary vasculitis. *Semin Ultrasound CT MR* 2012;33:567–579.
59. Nawaz A, Litt HI, Stavropoulos SW, Charagundla SR, Shlansky-Goldberg RD, Freiman DB, Chittams J, Pyeritz RE, Trerotola SO. Digital subtraction pulmonary arteriography versus multidetector CT in the detection of pulmonary arteriovenous malformations. *J Vasc Interv Radiol* 2008;19:1582–1588.
60. Peacock AJ, Vonk Noordegraaf A. Cardiac magnetic resonance imaging in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev* 2013;22:526–534.
61. Swift AJ, Rajaram S, Condliffe R, Capener D, Hurdman J, Elliot CA, Wild JM, Kiely DG. Diagnostic accuracy of cardiovascular magnetic resonance imaging of right ventricular morphology and function in the assessment of suspected pulmonary hypertension results from the ASPIRE registry. *J Cardiovasc Magn Reson* 2012;14:40–50.
62. Swift AJ, Rajaram S, Hurdman J, Hill C, Davies C, Sproson TW, Morton AC, Capener D, Elliot C, Condliffe R, Wild JM, Kiely DG. Noninvasive estimation of PA pressure, flow, and resistance with CMR imaging: derivation and prospective validation study from the ASPIRE registry. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013;6:1036–1047.
63. Ley S, Kauczor HU, Heussel CP, Kramm T, Mayer E, Thelen M, Kreitner KF. Value of contrast-enhanced MR angiography and helical CT angiography in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Radiol* 2003;13:2365–2371.
64. van Wolferen SA, Marcus JT, Boonstra A, Marques KMJ, Bronzwaer JGF, Spreeuwenberg MD, Postmus PE, Vonk-Noordegraaf A. Prognostic value of right ventricular mass, volume, and function in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2007;28:1250–1257.
65. Peacock AJ, Crawley S, McLure L, Blyth K, Vizza CD, Poscia R, Franccone M,

Iacucci I, Olschewski H, Kovacs G, VonkNoordegraaf A, Marcus JT, van de Veerdonk MC, Oosterveer FPT. Changes in right ventricular function measured by cardiac magnetic resonance imaging in patients receiving pulmonary arterial hypertension-targeted therapy: the EURO-MR Study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2014;7:107–114.

66. van de Veerdonk MC, Kind T, Marcus JT, Mauritz GJ, Heymans MW, Bogaard HJ, Boonstra A, Marques KM, Westerhof N, Vonk-Noordegraaf A. Progressive right ventricular dysfunction in patients with pulmonary arterial hypertension responding to therapy. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:2511–2519.

67. Albrecht T, Blomley MJ, Cosgrove DO, Taylor-Robinson SD, Jayaram V, Eckersley R, Urbank A, Butler-Barnes J, Patel N. Non-invasive diagnosis of hepatic cirrhosis by transit-time analysis of an ultrasound contrast agent. *Lancet* 1999;353:1579–1583.

68. Naeije R. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension. *Swiss Med Wkly* 2003;133:163–169.

69. Hoeper MM, Lee SH, Voswinckel R, Palazzini M, Jais X, Marinelli A, Barst RJ, Ghofrani HA, Jing ZC, Opitz C, Seyfarth HJ, Halank M, McLaughlin V, Oudiz RJ, Ewert R, Wilkens H, Kluge S, Bremer HC, Baroke E, Rubin LJ. Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2546–2552.

70. Kovacs G, Avian A, Pienn M, Naeije R, Olschewski H. 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.

71. Hoeper MM, Maier R, Tongers J, Niedermeyer J, Hohlfeld JM, Hamm M, Fabel H. Determination of cardiac output by the Fick method, thermodilution, and acetylene rebreathing in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:535–541.

72. Frost AE, Farber HW, Barst RJ, Miller DP, Elliott CG, McGoon MD. Demographics

and outcomes of patients diagnosed with pulmonary hypertension with pulmonary capillary wedge pressures 16 to 18mm Hg: insights from the REVEAL Registry. *Chest* 2013;143:185–195.

73. Abraham WT, Adamson PB, Bourge RC, Aaron MF, Costanzo MR, Stevenson LW, Strickland W, Neelagaru S, Raval N, Krueger S, Weiner S, Shavelle D, Jeffries B, Yadav JS. Wireless pulmonary artery haemodynamic monitoring in chronic heart failure: a randomised controlled trial. *Lancet* 2011;377:658–666.

74. Prasad A, Hastings JL, Shibata S, Popovic ZB, Arbab-Zadeh A, Bhella PS, Okazaki K, Fu Q, Berk M, Palmer D, Greenberg NL, Garcia MJ, Thomas JD, Levine BD. Characterization of static and dynamic left ventricular diastolic function in patients with heart failure with a preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2010;3:617–626.

75. Fujimoto N, Borlaug BA, Lewis GD, Hastings JL, Shafer KM, Bhella PS, Carrick-Ranson G, Levine BD. Hemodynamic responses to rapid saline loading: the impact of age, sex, and heart failure. *Circulation* 2013;127:55–62.

76. Fox BD, Shimony A, Langleben D, Hirsch A, Rudski L, Schlesinger R, Eisenberg MJ, Joyal D, Hudson M, Boutet K, Serban A, Masetto A, Baron M. High prevalence of occult left heart disease in scleroderma-pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2013;42:1083–1091.

77. Robbins IM, Hemnes AR, Pugh ME, Brittain EL, Zhao DX, Piana RN, Fong PP, Newman JH. High prevalence of occult pulmonary venous hypertension revealed by fluid challenge in pulmonary hypertension. *Circ Heart Fail* 2014;7:116–122.

78. Borlaug BA, Nishimura RA, Sorajja P, Lam CS, Redfield MM. Exercise hemodynamics enhance diagnosis of early heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2010;3:588–595.

79. Hager WD, Collins I, Tate JP, Azrin M, Foley R, Lakshminarayanan S, Rothfield NF. Exercise during cardiac catheterization distinguishes between pulmonary and left ventricular causes of dyspnea in systemic sclerosis patients. *Clin Respir J* 2013;7:227–236.

80. Halpern SD, Taichman DB. Misclassification of pulmonary hypertension due to reliance on pulmonary capillary wedge pressure rather than left ventricular enddiastolic pressure. *Chest* 2009;136:37–43.
81. Naeije R, Vachiery JL, Yerly P, Vanderpool R. The transpulmonary pressure gradient for the diagnosis of pulmonary vascular disease. *Eur Respir J* 2013;41:217–223.
82. Provencher S, Herve P, Sitbon O, Humbert M, Simonneau G, Chemla D. Changes in exercise haemodynamics during treatment in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2008;32:393–398.
83. Tedford RJ, Beaty CA, Mathai SC, Kolb TM, Damico R, Hassoun PM, Leary PJ, Kass DA, Shah AS. Prognostic value of the pre-transplant diastolic pulmonary artery pressure-to-pulmonary capillary wedge pressure gradient in cardiac transplant recipients with pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2014;33:289–297.
84. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension [see comments]. *N Engl J Med* 1992;327:76–81.
85. Sitbon O, Humbert M, Jais X, Loos V, Hamid AM, Provencher S, Garcia G, Parent F, Herve P, Simonneau G. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005;111:3105–3111.
86. Barst R, McGoon M, Torbicki A, Sitbon O, Krowka MJ, Olschewski A, Gaine S. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(Suppl 1):S40–S47.
87. Morgan JM, McCormack DG, Griffiths MJ, Morgan CJ, Barnes PJ, Evans TW. Adenosine as a vasodilator in primary pulmonary hypertension [see comments]. *Circulation* 1991;84:1145–1149.
88. Nootens M, Schrader B, Kaufmann E, Vestal R, Long W, Rich S. Comparative acute effects of adenosine and prostacyclin in primary pulmonary hypertension. *Chest* 1995;107:54–57.
89. Hoeper MM, Olschewski H, Ghofrani HA, Wilkens H, Winkler J, Borst MM,

Niedermeyer J, Fabel H, Seeger W. A comparison of the acute hemodynamic effects of inhaled nitric oxide and aerosolized iloprost in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:176–182.

90. Opitz CF, Wensel R, Bettmann M, Schaffarczyk R, Linscheid M, Hetzer R, Ewert R. 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.

91. Kim NH, Delcroix M, Jenkins DP, Channick R, Darteville P, Jansa P, Lang I, Madani MM, Ogino H, Pengo V, Mayer E. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:D92–D99.

92. Montani D, Price LC, Dorfmüller P, Achouh L, Jaïs X, Yaici A, Sitbon O, Musset D, Simonneau G, Humbert M. Pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J* 2009;33:189–200. ESC/ERS Guidelines 115

93. He J, Fang W, Lv B, He JG, Xiong CM, Liu ZH, He ZX. 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.

94. Cottin V, Le Pavé J, Prevot G, Mal H, Humbert M, Simonneau G, Cordier JF. Pulmonary hypertension in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome. *Eur Respir J* 2010;35:105–111.

95. Taichman DB, McGoon MD, Harhay MO, Archer-Chicko C, Sager JS, Murugappan M, Chakinali MM, Palevsky HI, Gallop R. Wide variation in clinicians' assessment of New York Heart Association/World Health Organization functional class in patients with pulmonary arterial hypertension. *Mayo Clin Proc* 2009;84:586–592.

96. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, Parent F, Garcia G, Herve P, Rainisio M, Simonneau G. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:780–788.

97. Nickel N, Golpon H, Greer M, Knudsen L, Olsson K, Westerkamp V, Welte T,

- Hoeper MM. The prognostic impact of follow-up assessments in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2012;39:589–596.
98. Barst RJ, Chung L, Zamanian RT, Turner M, McGoon MD. Functional class improvement and 3-year survival outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension in the REVEAL Registry. *Chest* 2013;144:160–168.
99. Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, Frantz RP, Foreman AJ, Coffey CS, Frost A, Barst RJ, Badesch DB, Elliott CG, Liou TG, McGoon MD. 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.
100. McLaughlin VV, Sitbon O, Badesch DB, Barst RJ, Black C, Galie` N, Rainisio M, Simonneau G, Rubin LJ. Survival with first-line bosentan in patients with primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2005;25:244–249.
101. Sachdev A, Villarraga HR, Frantz RP, McGoon MD, Hsiao JF, Maalouf JF, Ammash NM, McCully RB, Miller FA, Pellikka PA, Oh JK, Kane GC. Right ventricular strain for prediction of survival in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2011;139:1299–1309.
102. Raymond RJ, Hinderliter AL, Willis PW, Ralph D, Caldwell EJ, Williams W, Ettinger NA, Hill NS, Summer WR, de Boisblanc B, Schwartz T, Koch G, Clayton LM, Jobsis MM, Crow JW, LongW. Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1214–1219.
103. Bustamante-Labarta M, Perrone S, De La Fuente RL, Stutzbach P, De La Hoz RP, Torino A, Favaloro R. Right atrial size and tricuspid regurgitation severity predict mortality or transplantation in primary pulmonary hypertension. *J Am Soc Echocardiogr* 2002;15:1160–1164.
104. Forfia PR, Fisher MR, Mathai SC, Houston-Harris T, Hemnes AR, Borlaug BA, Chamera E, Corretti MC, Champion HC, Abraham TP, Girgis RE, Hassoun PM. Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension.

Am J Respir Crit Care Med 2006;174:1034–1041.

105. Thenappan T, Shah SJ, Rich S, Tian L, Archer SL, Gomberg-Maitland M. Survival in pulmonary arterial hypertension: a reappraisal of the NIH risk stratification equation. *Eur Respir J* 2010;35:1079–1087.

106. Wensel R, Opitz CF, Anker SD, Winkler J, Hoffken G, Kleber FX, Sharma R, Hummel M, Hetzer R, Ewert R. Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension: importance of cardiopulmonary exercise testing. *Circulation* 2002;106:319–324.

107. McLaughlin VV, Shillington A, Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation* 2002;106:1477–1482.

108. Fine NM, Chen L, Bastiansen PM, Frantz RP, Pellikka PA, Oh JK, Kane GC. Outcome prediction by quantitative right ventricular function assessment in 575 subjects evaluated for pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013;6:711–721.

109. Shimada YJ, Shiota M, Siegel RJ, Shiota T. Accuracy of right ventricular volumes and function determined by three-dimensional echocardiography in comparison with magnetic resonance imaging: a meta-analysis study. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:943–953.

110. Smith BC, Dobson G, Dawson D, Charalampopoulos A, Grapsa J, Nihoyannopoulos P. Three-dimensional speckle tracking of the right ventricle: toward optimal quantification of right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:41–51.

111. Grunig E, Tiede H, Enyimayew EO, Ehlken N, Seyfarth HJ, Bossone E, D'Andrea A, Naeije R, Olschewski H, Ulrich S, Nagel C, Halank M, Fischer C. Assessment and prognostic relevance of right ventricular contractile reserve in patients with severe pulmonary hypertension. *Circulation* 2013;128:2005–2015.

112. Swift AJ, Rajaram S, Marshall H, Condliffe R, Capener D, Hill C, Davies C, Hurdman J, Elliot CA, Wild JM, Kiely DG. Black blood MRI has diagnostic and prognostic value in the assessment of patients with pulmonary hypertension.

Eur Radiol 2012;22:695–702.

113. Swift AJ, Rajaram S, Campbell MJ, Hurdman J, Thomas S, Capener D, Elliot C, Condcliffe R, Wild JM, Kiely DG. Prognostic value of cardiovascular magnetic resonance imaging measurements corrected for age and sex in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging* 2014;7:100–106.

114. Sitbon O, McLaughlin VV, Badesch DB, Barst RJ, Black C, Galie` N, Humbert M, Rainisio M, Rubin LJ, Simonneau G. Survival in patients with class III idiopathic pulmonary arterial hypertension treated with first line oral bosentan compared with an historical cohort of patients started on intravenous epoprostenol. *Thorax* 2005; 60:1025–1030.

115. Rich JD, Archer SL, Rich S. Noninvasive cardiac output measurements in patients with pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2013;42:125–133.

116. Savarese G, Paolillo S, Costanzo P, D'Amore C, Cecere M, Losco T, Musella F, Gargiulo P, Marciano C, Perrone-Filardi P. 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.

117. Gabler NB, French B, Strom BL, Palevsky HI, Taichman DB, Kawut SM, Halpern SD. Validation of 6-minute walk distance as a surrogate end point in pulmonary arterial hypertension trials. *Circulation* 2012;126:349–356.

118. Fritz JS, Blair C, Oudiz RJ, Dufton C, Olschewski H, Despain D, Gillies H, Kawut SM. Baseline and follow-up 6-min walk distance and brain natriuretic peptide predict 2-year mortality in pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2013;143: 315–323.

119. Paciocco G, Martinez F, Bossone E, Pielsticker E, Gillespie B, Rubenfire M. Oxygen desaturation on the six-minute walk test and mortality in untreated primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2001;17:647–652.

120. Provencher S, Chemla D, Herve P, Sitbon O, Humbert M, Simonneau G. Heart rate responses during the 6-minute walk test in pulmonary arterial hypertension.

Eur Respir J 2006;27:114–120.

121. Sun XG, Hansen JE, Oudiz RJ, Wasserman K. Exercise pathophysiology in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2001;104:429–435.

122. Wensel R, Francis DP, Meyer FJ, Opitz CF, Bruch L, Halank M, Winkler J, Seyfarth HJ, Glaser S, Blumberg F, Obst A, Dandel M, Hetzer R, Ewert R. Incremental prognostic value of cardiopulmonary exercise testing and resting haemodynamics in pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol* 2013;167:1193–1198.

123. Blumberg FC, Arzt M, Lange T, Schroll S, Pfeifer M, Wensel R. Impact of right ventricular reserve on exercise capacity and survival in patients with pulmonary hypertension. *Eur J Heart Fail* 2013;15:771–775.

124. Diller GP, Dimopoulos K, Okonko D, Li W, Babu-Narayan SV, Broberg CS, Johansson B, Bouzas B, Mullen MJ, Poole-Wilson PA, Francis DP, Gatzoulis MA.

Exercise intolerance in adult congenital heart disease: comparative severity, correlates, and prognostic implication. *Circulation* 2005;112:828–835.

125. Arena R, Lavie CJ, Milani RV, Myers J, Guazzi M. Cardiopulmonary exercise testing in patients with pulmonary arterial hypertension: an evidence-based review.

J Heart Lung Transplant 2010;29:159–173.

126. Pullamsetti S, Kiss L, Ghofrani HA, Voswinckel R, Haredza P, Klepetko W, Aigner C, Fink L, Muyal JP, Weissmann N, Grimminger F, Seeger W, Schermuly RT. Increased levels and reduced catabolism of asymmetric and symmetric dimethylarginines in pulmonary hypertension. *FASEB J* 2005;19:1175–1177.

127. Kielstein JT, Bode-Boger SM, Hesse G, Martens-Lobenhoffer J, Takacs A, Fliser D, Hoeper MM. Asymmetrical dimethylarginine in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:1414–1418.

128. Kielstein JT, Impraim B, Simmel S, Bode-Boger SM, Tsikas D, Frolich JC, Hoeper MM, Haller H, Fliser D. Cardiovascular effects of systemic nitric oxide synthase inhibition with asymmetrical dimethylarginine in humans. *Circulation* 2004;109:172–177.

129. Kawut SM, Horn EM, Berekashvili KK, Widlitz AC, Rosenzweig EB, Barst RJ. von Willebrand factor independently predicts long-term survival in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2005;128:2355–2362.
130. Kumpers P, Nickel N, Lukasz A, Golpon H, Westerkamp V, Olsson KM, Jonigk D, Maegel L, Bockmeyer CL, David S, Hoeper MM. Circulating angiopoietins in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2010;31:2291–2300.
131. Rubens C, Ewert R, Halank M, Wensel R, Orzechowski HD, Schultheiss HP, Hoeffken G. Big endothelin-1 and endothelin-1 plasma levels are correlated with the severity of primary pulmonary hypertension. *Chest* 2001;120:1562–1569.
132. Quarck R, Nawrot T, Meyns B, Delcroix M. C-reactive protein: a new predictor of adverse outcome in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1211–1218.
133. Balabanian K, Foussat A, Dorfmüller P, Durand-Gasselin I, Capel F, Bouchet-Delbos L, Portier A, Marfaing-Koka A, Krzysiek R, Rimaniol AC, Simonneau G, Emilie D, Humbert M. CX(3)C chemokine fractalkine in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1419–1425. 116 ESC/ERS Guidelines
134. Dorfmüller P, Zarka V, Durand-Gasselin I, Monti G, Balabanian K, Garcia G, Capron F, Coulomb-Lhermine A, Marfaing-Koka A, Simonneau G, Emilie D, Humbert M. Chemokine RANTES in severe pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:534–539.
135. Humbert M, Monti G, Brenot F, Sitbon O, Portier A, Grangeot-Keros L, Duroux P, Galanaud P, Simonneau G, Emilie D. Increased interleukin-1 and interleukin-6 serum concentrations in severe primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1628–1631.
136. Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Kakishita M, Fukushima K, Okano Y, Nakanishi N, Miyatake K, Kangawa K. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2000;102:865–870.

137. Leuchte HH, El NM, Tuerpe JC, Hartmann B, Baumgartner RA, Vogeser M, Muehling O, Behr J. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and renal insufficiency as predictors of mortality in pulmonary hypertension. *Chest* 2007;131:402–409.
138. Fijalkowska A, Kurzyna M, Torbicki A, Szewczyk G, Florczyk M, Pruszczyk P, Szturmowicz M. Serum N-terminal brain natriuretic peptide as a prognostic parameter in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 2006;129:1313–1321.
139. Torbicki A, Kurzyna M, Kuca P, Fijalkowska A, Sikora J, Florczyk M, Pruszczyk P, Burakowski J, Wawrzynska L. Detectable serum cardiac troponin T as a marker of poor prognosis among patients with chronic precapillary pulmonary hypertension. *Circulation* 2003;108:844–848.
140. Nickel N, Kempf T, Tapken H, Tongers J, Laenger F, Lehmann U, Golpon H, Olsson K, Wilkins MR, Gibbs JS, Hoeper MM, Wollert KC. Growth differentiation factor-15 in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:534–541.
141. Nagaya N, Uematsu M, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Nakanishi N, Yamagishi M, Kunieda T, Miyatake K. Serum uric acid levels correlate with the severity and the mortality of primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:487–492.
142. Lorenzen JM, Nickel N, Kramer R, Golpon H, Westerkamp V, Olsson KM, Haller H, Hoeper MM. Osteopontin in patients with idiopathic pulmonary hypertension. *Chest* 2011;139:1010–1017.
143. Warwick G, Thomas PS, Yates DH. Biomarkers in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2008;32:503–512.
144. Hoeper MM, Markevych I, Spiekeroetter E, Welte T, Niedermeyer J. Goal-oriented treatment and combination therapy for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2005;26:858–863.
145. McLaughlin VV, Gaine SP, Howard LS, Leuchte HH, Mathier MA, Mehta S,

- Palazzini M, Park MH, Tapson VF, Sitbon O. Treatment goals of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(Suppl):D73–D81.
146. Galie` N, Manes A, Negro L, Palazzini M, Bacchi Reggiani ML, Branzi A. A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2009;30:394–403.
147. Bai Y, Sun L, Hu S, Wei Y. Combination therapy in pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis. *Cardiology* 2011;120:157–165.
148. Galie` N, Simonneau G. The Fifth World Symposium on Pulmonary Arterial Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(Suppl):D1–D3.
149. Galie` N, Corris P, Frost A, Girgis R, Granton J, Jing ZC, KlepetkoW, McGoon M, McLaughlin VV, Preston RJ, Rubin LJ, Sandoval J, Seeger W, Keogh AM. Updated treatment algorithm of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(Suppl):D60–D72.
150. Lo`we B, Gra`fe K, Ufer C, Kroenke K, Gru`nig E, HerzogW, BorstMM. Anxiety and depression in patients with pulmonary hypertension. *Psychosom Med* 2004;66:831–836.
151. Galie` N, Hoeper M, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, Beghetti M, Corris P, Gaine S, Gibbs JS, Gomez-Sanchez MA, Klepetko W, Joendeau G, Opitz C, Peacock A, Rubin L, Zellweger M, Simonneau G. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology and of the European Respiratory Society. *Eur Heart J* 2009;30:2493–2537.
152. Mereles D, Ehlken N, Kreuscher S, Ghofrani S, Hoeper MM, Halank M, Meyer FJ, Karger G, Buss J, Juenger J, Holzapfel N, Opitz C, Winkler J, Herth FF, Wilkens H, Katus HA, Olschewski H, Grunig E. Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Circulation* 2006;114:1482–1489.
153. de Man FS, Handoko ML, Groepenhoff H, van 't Hul AJ, Abbink J, Koppers RJH,

- Grotjohan HP, Twisk JWR, Bogaard HJ, Boonstra A, Postmus PE, Westerhof N, Van Der Laarse WJ, Vonk-Noordegraaf A. Effects of exercise training in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2009;34:669–675.
154. Grunig E, Ehlken N, Ghofrani A, Staehler G, Meyer FJ, Juenger J, Opitz CF, Klose H, Wilkens H, Rosenkranz S, Olschewski H, Halank M. Effect of exercise and respiratory training on clinical progression and survival in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Respiration* 2011;81:394–401.
155. Grunig E, Maier F, Ehlken N, Fischer C, Lichtblau M, Blank N, Fiehn C, Stockl F, Prange F, Staehler G, Reichenberger F, Tiede H, Halank M, Seyfarth HJ, Wagner S, Nagel C. Exercise training in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue diseases. *Arthritis Res Ther* 2012;14:R148.
156. Grunig E, Lichtblau M, Ehlken N, Ghofrani HA, Reichenberger F, Staehler G, Halank M, Fischer C, Seyfarth HJ, Klose H, Meyer A, Soricther S, Wilkens H, Rosenkranz S, Opitz C, Leuchte H, Karger G, Speich R, Nagel C. Safety and efficacy of exercise training in various forms of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2012;40:84–92.
157. Becker-Grunig T, Klose H, Ehlken N, Lichtblau M, Nagel C, Fischer C, Gorenflo M, Tiede H, Schranz D, Hager A, Kaemmerer H, Miera O, Ulrich S, Speich R, Uiker S, Grunig E. Efficacy of exercise training in pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Int J Cardiol* 2013;168:375–381.
158. Weinstein AA, Chin LMK, Keyser RE, Kennedy M, Nathan SD, Woolstenhulme JG, Connors G, Chan L. Effect of aerobic exercise training on fatigue and physical activity in patients with pulmonary arterial hypertension. *Respir Med* 2013;107:778–784.
159. Chan L, Chin LM, Kennedy M, Woolstenhulme JG, Nathan SD, Weinstein AA, Connors G, Weir NA, Drinkard B, Lamberti J, Keyser RE. Benefits of intensive treadmill exercise training on cardiorespiratory function and quality of life in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 2013;143:333–343.
160. Jai's X, Olsson KM, Barbera JA, Blanco I, Torbicki A, Peacock A, Vizza CD,

- Macdonald P, Humbert M, Hoeper MM. Pregnancy outcomes in pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Eur Respir J* 2012;40:881–885.
161. Duarte AG, Thomas S, Safdar Z, Torres F, Pacheco LD, Feldman J, deBoisblanc B. Management of pulmonary arterial hypertension during pregnancy: a retrospective, multicenter experience. *Chest* 2013;143:1330–1336.
162. Thorne S, Nelson-Piercy C, MacGregor AJ, Gibbs S, Crowhurst J, Panay N, Rosenthal E, Walker F, Williams D, de Swiet M, Guillebaud J. Pregnancy and contraception in heart disease and pulmonary arterial hypertension. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2006;32:75–81.
163. Bendayan D, Hod M, Oron G, Sagie A, Eidelman L, Shitrit D, Kramer MR. Pregnancy outcome in patients with pulmonary arterial hypertension receiving prostacyclin therapy. *Obstet Gynecol* 2005;106:1206–1210.
164. Bonnin M, Mercier FJ, Sitbon O, Jai's X, Humbert M, Audibert F, Frydman R, Simonneau G, Benhamou D. Severe pulmonary hypertension during pregnancy: mode of delivery and anesthetic management of 15 consecutive cases. *Anesthesiology* 2005; 102:1133–1137.
165. Meyer S, McLaughlin VV, Seyfarth HJ, Bull TM, Vizza CD, Gombert-Maitland M, Preston IR, Barbera JA, Hassoun PM, Halank M, Jai's X, Nickel N, Hoeper MM, Humbert M. Outcomes of noncardiac, nonobstetric surgery in patients with PAH: an international prospective survey. *Eur Respir J* 2013;41:1302–1307.
166. Olofsson C, Bremme K, Forssell G, Ohqvist G. Cesarean section under epidural ropivacaine 0.75% in a parturient with severe pulmonary hypertension. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001;45:258–260.
167. Raines DE, Liberthson RR, Murray JR. Anesthetic management and outcome following noncardiac surgery in nonparturients with Eisenmenger's physiology. *J Clin Anesth* 1996;8:341–347.
168. Guillevin L, Armstrong I, Aldrighetti R, Howard LS, Ryfstenius H, Fischer A, Lombardi S, Studer S, Ferrari P. Understanding the impact of pulmonary arterial

- hypertension on patients' and carers' lives. *Eur Respir Rev* 2013;22:535–542.
169. Weitzenblum E, Sautegeau A, Ehrhart M, Mammosser M, Pelletier A. 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.
170. Frydman N, Steffann J, Girerd B, Frydman R, Munnich A, Simonneau G, Humbert M. Pre-implantation genetic diagnosis in pulmonary arterial hypertension due to BMPR2 mutation. *Eur Respir J* 2012;39:1534–1535.
171. Fuster V, Steele PM, Edwards WD, Gersh BJ, McGoon MD, Frye RL. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation* 1984;70:580–587.
172. Herve P, Humbert M, Sitbon O, Parent F, Nunes H, Legal C, Garcia G, Simonneau G. Pathobiology of pulmonary hypertension: the role of platelets and thrombosis. *Clin Chest Med* 2001;22:451–458.
173. Hoeper MM, Sosada M, Fabel H. Plasma coagulation profiles in patients with severe primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 1998;12:1446–1449.
174. Huber K, Beckmann R, Frank H, Kneussl M, Mlczoch J, Binder BR. Fibrinogen, t-PA, and PAI-1 plasma levels in patients with pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:929–933.
175. Olsson KM, Delcroix M, Ghofrani HA, Tiede H, Huscher D, Speich R, Grünig E, Staehler G, Rosenkranz S, Halank M, Held M, Lange TJ, Behr J, Klose H, Claussen M, Ewert R, Opitz CF, Vizza CD, Scelsi L, Vonk-Noordegraaf A, Kaemmerer H, Gibbs JS, Coghlan G, Pepke-Zaba J, Schulz U, Gorenflo M, Pittrow D, Hoeper MM. Anticoagulation and survival in pulmonary arterial hypertension: results from the Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated ESC/ERS Guidelines 117 Therapies for Pulmonary Hypertension (COMPERA). *Circulation* 2014;129: 57–65.
176. Galie` N, Delcroix M, Ghofrani A, Jansa P, Minai OA, Perchenet L, Rubin LJ,

- Sastry BKS, Torbicki A, Simonneau G. Anticoagulant therapy does not influence long-term outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH): insights from the randomised controlled SERAPHIN trial of macitentan. *Eur Heart J* 2014;35:10.
177. Preston RJ, Roberts KE, Miller DP, Hill NS, Farber HW. 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). *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189:A2464.
178. Cohn JN. Optimal diuretic therapy for heart failure. *Am J Med* 2001;111:577.
179. Sandoval J, Aguirre JS, Pulido T, Martinez-Guerra ML, Santos E, Alvarado P, Rosas M, Bautista E. Nocturnal oxygen therapy in patients with the Eisenmenger syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1682–1687.
180. Rich S, Seidlitz M, Dodin E, Osimani D, Judd D, Genthner D, McLaughlin V, Francis G. The short-term effects of digoxin in patients with right ventricular dysfunction from pulmonary hypertension. *Chest* 1998;114:787–792.
181. Ruiter G, Lankhorst S, Boonstra A, Postmus PE, Zweegman S, Westerhof N, Van Der Laarse WJ, Vonk-Noordegraaf A. Iron deficiency is common in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2011;37:1386–1391.
182. Ruiter G, Lanser IJ, de Man FS, Van Der Laarse WJ, Wharton J, Wilkins MR, Howard LS, Vonk-Noordegraaf A, Voskuyl AE. Iron deficiency in systemic sclerosis patients with and without pulmonary hypertension. *Rheumatology (Oxford)* 2014;53:285–292.
183. Broberg CS, Bax BE, Okonko DO, Rampling MW, Bayne S, Harries C, Davidson SJ, Uebing A, Khan AA, Thein S, Gibbs JS, Burman J, Gatzoulis MA. Blood viscosity and its relationship to iron deficiency, symptoms, and exercise capacity in adults with cyanotic congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:356–365.
184. Rhodes CJ, Howard LS, Busbridge M, Ashby D, Kondili E, Gibbs JS, Wharton J, Wilkins MR. Iron deficiency and raised hepcidin in idiopathic pulmonary arterial hypertension clinical prevalence, outcomes, and mechanistic insights. *J Am Coll*

Cardiol 2011;58:300–309.

185. Van De Bruaene A, Delcroix M, Pasquet A, De BJ, De PM, Naeije R, Vachiery JL, Paelinck B, Morissens M, BudtsW. Iron deficiency is associated with adverse outcome in Eisenmenger patients. *Eur Heart J* 2011;32:2790–2799.

186. Viethen T, Gerhardt F, Dumitrescu D, Knoop-Busch S, ten Freyhaus H, Rudolph TK, Baldus S, Rosenkranz S. 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.

187. Galie´ N, Ussia G, Passarelli P, Parlangeli R, Branzi A, Magnani B. Role of pharmacologic tests in the treatment of primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1995;75:55A–62A.

188. Mukerjee D, St George D, Coleiro B, Knight C, Denton CP, Davar J, Black CM, Coghlan JG. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach. *Ann Rheum Dis* 2003;62:1088–1093.

189. Montani D, Savale L, Natali D, Jai’s X, Herve P, Garcia G, Humbert M, Simonneau G, Sitbon O. Long-term response to calcium-channel blockers in nonidiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2010;31:1898–1907.

190. Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D, Michel RP, Levy R, Shennib H, Kimura S, Masaki T, Duguid WP, Stewart DJ. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1993;328:1732–1739.

191. Stewart DJ, Levy RD, Cernacek P, Langleben D. Increased plasma endothelin-1 in pulmonary hypertension: marker or mediator of disease? *Ann Intern Med* 1991; 114:464–469.

192. Galie´ N, Manes A, Branzi A. The endothelin system in pulmonary arterial hypertension. *Cardiovasc Res* 2004;61:227–237.

193. Galie´ N, Badesch BD, Oudiz R, Simonneau G, McGoon M, Keogh A, Frost A, Zwicke D, Naeije R, Shapiro RS, Olschewski H, Rubin L. Ambrisentan therapy

for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:529–535.

194. Galie` N, Olschewski H, Oudiz RJ, Torres F, Frost A, Ghofrani HA, Badesch DB, McGoon MD, McLaughlin VV, Roecker EB, Gerber MJ, Dufton C, Wiens BL, Rubin LJ. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension. Results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, doubleblind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation* 2008;117:3010–3019.

195. McGoon M, Frost A, Oudiz R, Badesch BD, Galie` N, Olschewski H, McLaughlin VV, Gerber MJ, Dufton C, Despain DJ, Rubin LJ. Ambrisentan therapy in patients with pulmonary arterial hypertension who discontinued bosentan or sitaxsentan due to liver function test abnormalities. *Chest* 2009;135:122–129.

196. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, Robbins IM, Frost A, Tapson VF, Badesch DB, Roux S, Rainisio M, Bodin F, Rubin LJ. Effects of the dual endothelinreceptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomized placebo-controlled study. *Lancet* 2001;358:1119–1123.

197. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galie` N, Black CM, Keogh A, Pulido T, Frost A, Roux S, Leconte I, Landzberg M, Simonneau G. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002;346:896–903.

198. Humbert M, Barst RJ, Robbins IM, Channick RN, Galie` N, Boonstra A, Rubin LJ, Horn EM, Manes A, Simonneau G. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur Respir J* 2004;24:353–359.

199. Galie` N, Rubin LJ, Hoeper M, Jansa P, Al-Hiti H, Meyer GMB, Chiossi E, Kusic-Pajic A, Simonneau G. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomized controlled trial. *Lancet* 2008;371:2093–2100.

200. Galie` N, Beghetti M, Gatzoulis MA, Granton J, Berger RMF, Lauer A, Chiossi E, Landzberg M. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation* 2006;114: 48–54.

201. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, Delcroix M, Galie` N, Ghofrani HA, Jansa P,

- Jing ZC, Le Brun FO, Mehta S, Mittelholzer CM, Perchenet L, Sastry BKS, Sitbon O, Souza R, Torbicki A, Zeng X, Rubin LJ, Simonneau G. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369:809–818.
202. Wharton J, Strange JW, Moller GMO, Growcott EJ, Ren X, Franklyn AP, Phillips SC, Wilkins MR. Antiproliferative effects of phosphodiesterase type 5 inhibition in human pulmonary artery cells. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172: 105–113.
203. Tantini B, Manes A, Fiumana E, Pignatti C, Guarnieri G, Zannoli R, Branzi A, Galie` N. Antiproliferative effect of sildenafil on human pulmonary artery smooth muscle cells. *Basic Res Cardiol* 2005;100:131–138.
204. Ghofrani HA, Voswinckel R, Reichenberger F, Olschewski H, Haredza P, Karadas B, Schermuly RT, Weissmann N, Seeger W, Grimminger F. Differences in hemodynamic and oxygenation responses to three different phosphodiesterase-5 inhibitors in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized prospective study. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1488–1496.
205. Galie` N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, Fleming T, Parpia T, Burgess G, Branzi A, Grimminger F, Kurzyna M, Simonneau G, the Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER) Study Group. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005;353: 2148–2157.
206. Sastry BKS, Narasimhan C, Reddy NK, Raju BS. Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1149–1153.
207. Iversen K, Jensen AS, Jensen TV, Vejlstrup NG, Søndergaard L. Combination therapy with bosentan and sildenafil in Eisenmenger syndrome: a randomized, placebo-controlled, double-blinded trial. *Eur Heart J* 2010;31:1124–1131.
208. Singh T, Rohit M, Grover A, Malhotra S, Vijayvergiya R. A randomized, placebocontrolled, double-blind, crossover study to evaluate the efficacy of oral sildenafil therapy in severe pulmonary artery hypertension. *Am Heart J* 2006;151:851.e1–851.e5.

209. Simonneau G, Rubin L, Galie` N, Barst RJ, Fleming T, Frost A, Engel PJ, Kramer MR, Burgess G, Collings L, Cossons N, Sitbon O, Badesch BD. Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. *Ann Intern Med* 2008;149:521–530.
210. Vachiery JL, Huez S, Gillies H, Layton G, Hayashi N, Gao X, Naeije R. Safety, tolerability and pharmacokinetics of an intravenous bolus of sildenafil in patients with pulmonary arterial hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 2011;71:289–292.
211. Galie` N, Brundage BH, Ghofrani HA, Oudiz RJ, Simonneau G, Safdar Z, Shapiro S, White RJ, Chan M, Beardsworth A, Frumkin L, Barst RJ. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2009;119:2894–2903.
212. Jing ZC, Yu ZX, Shen JY, Wu BX, Xu KF, Zhu XY, Pan L, Zhang ZL, Liu XQ, Zhang YS, Jiang X, Galie` N. Vardenafil in pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:1723–1729.
213. Giaid A, Saleh D. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1995;333:214–221.
214. Ghofrani HA, Galie` N, Grimminger F, Grunig E, Humbert M, Jing ZC, Keogh AM, Langleben D, Kilama MO, Fritsch A, Neuser D, Rubin LJ. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013;369:330–340.
215. Galie` N, Muller K, Scalise AV, Grunig E. PATENT PLUS: a blinded, randomised and extension study of riociguat plus sildenafil in PAH. *Eur Respir J* 2015;45: 1314–1322.
216. 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.
217. Galie` N, Manes A, Branzi A. Prostanoids for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Med* 2003;2:123–137. 118 ESC/ERS Guidelines
218. Galie` N, Humbert M, Vachiery JL, Vizza CD, Kneussl M, Manes A, Sitbon O,

- Torbicki A, Delcroix M, Naeije R, Hoeper M, Chaouat A, Morand S, Besse B, Simonneau G. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomised, double-blind placebocontrolled trial. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1496–1502.
219. Barst RJ, McGoon M, McLaughlin VV, Tapson V, Rich S, Rubin L, Wasserman K, Oudiz R, Shapiro S, Robbins I, Channick R, Badesch BD, Rayburn BK, Flinchbaugh R, Sigman J, Arneson K, Jeffs R. Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:2119–2125.
220. Rubin LJ, Mendoza J, Hood M, McGoon M, Barst R, Williams WB, Diehl JH, Crow J, Long W. Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol). Results of a randomized trial. *Ann Intern Med* 1990;112:485–491.
221. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB, Groves BM, Tapson VF, Bourge RC, Brundage BH, Koerner SK, Langleben D, Keller C, Murali S, Uretsky BF, Clayton LM, Jobsis MM, Blackburn SD, Shortino D, Crow JW. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension [see comments]. *N Engl J Med* 1996;334:296–302.
222. Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, Brundage BH, Rubin LJ, Wigley FM, Rich S, Barst RJ, Barrett PS, Kral KM, Jobsis MM, Loyd JE, Murali S, Frost A, Girgis R, Bourge RC, Ralph DD, Elliott CG, Hill NS, Langleben D, Schilz RJ, McLaughlin VV, Robbins IM, Groves BM, Shapiro S, Medsger TA Jr. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial [see comments]. *Ann Intern Med* 2000; 132:425–434.
223. Rosenzweig EB, Kerstein D, Barst RJ. Long-term prostacyclin for pulmonary hypertension with associated congenital heart defects. *Circulation* 1999;99:1858–1865.

224. Krowka MJ, Frantz RP, McGoon MD, Severson C, Plevak DJ, Wiesner RH. Improvement in pulmonary hemodynamics during intravenous epoprostenol (prostacyclin): a study of 15 patients with moderate to severe portopulmonary hypertension. *Hepatology* 1999;30:641–648.
225. Nunes H, Humbert M, Sitbon O, Morse JH, Deng Z, Knowles JA, Le Gall C, Parent F, Garcia G, Herve P, Barst RJ, Simonneau G. Prognostic factors for survival in human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1433–1439.
226. Cabrol S, Souza R, Jai's X, Fadel E, Ali RHS, Humbert M, Darteville P, Simonneau G, Sitbon O. Intravenous epoprostenol in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2007;26:357–362.
227. Doran AK, Ivy DD, Barst RJ, Hill N, Murali S, Benza RL. 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.
228. Sitbon O, Delcroix M, Bergot E, Boonstra AB, Granton J, Langleben D, Subi'as PE, Galie` N, Pfister T, Lemarie´ JC, Simonneau G. 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.
229. Olschewski H, Simonneau G, Galie` N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, Nikkho S, Sitbon O, Speich R, Hoeper M, Behr J, Winkler J, Seeger W. Inhaled iloprost in severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002;347:322–329.
230. McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A, Tapson VF, Murali S, Channick RN, Badesch DB, Barst RJ, Hsu HH, Rubin LJ. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:1257–1263.
231. Hoeper M, Leuchte H, Halank M, Wilkens H, Meyer FJ, Seyfarth HJ, Wensel R, Ripken F, Bremer H, Kluge S, Hoeffken G, Behr J. Combining inhaled iloprost with bosentan in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir*

J 2006;4:691–694.

232. Higenbottam T, Butt AY, McMahon A, Westerbeck R, Sharples L. Long-term intravenous prostaglandin (epoprostenol or iloprost) for treatment of severe pulmonary hypertension. *Heart* 1998;80:151–155.

233. Simonneau G, Barst RJ, Galie` N, Naeije R, Rich S, Bourge RC, Keogh A, Oudiz R, Frost A, Blackburn SD, Crow JW, Rubin LJ. 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.

234. Hiremath J, Thanikachalam S, Parikh K, Shanmugasundaram S, Banger S, Shapiro L, Pott GB, Vnencak-Jones CL, Arneson C, Wade M, White RJ. Exercise improvement and plasma biomarker changes with intravenous treprostinil therapy for pulmonary arterial hypertension: a placebo-controlled trial. *J Heart Lung Transplant* 2010;29:137–149.

235. Tapson VF, Gomberg-Maitland M, McLaughlin VV, Benza RL, Widlitz AC, Krichman A, Barst RJ. Safety and efficacy of IV treprostinil for pulmonary arterial hypertension: a prospective, multicenter, open-label, 12-week trial. *Chest* 2006; 129:683–688.

236. Sitbon O, Manes A, Jai's X, Palladini M, Humbert M, Presotto L, Paillette L, Zaccardelli D, Davis G, Jeffs R, Simonneau G, Galie` N. Rapid switch from intravenous epoprostenol to intravenous treprostinil in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2007;49:1–5.

237. McLaughlin V, Rubin L, Benza RL, Channick R, Vosswinkel R, Tapson V, Robbins I, Olschewski H, Seeger W. Addition of inhaled treprostinil to oral therapy for pulmonary arterial hypertension: a randomized controlled clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1915–1922.

238. Tapson VF, Torres F, Kermeen F, Keogh AM, Allen RP, Frantz RP, Badesch DB, Frost AE, Shapiro SM, Laliberte K, Sigman J, Arneson C, Galie` N. 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.

239. Tapson VF, Jing ZC, Xu KF, Pan L, Feldman J, Kiely DG, Kotlyar E, McSwain CS, Laliberte K, Arneson C. 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-C2 study): a randomized controlled trial. *Chest* 2013;144:952–958.

240. Jing ZC, Parikh K, Pulido T, Jerjes-Sanchez C, White RJ, Allen R, Torbicki A, Xu KF, Yehle D, Laliberte K, Arneson C, Rubin LJ. Efficacy and safety of oral treprostinil monotherapy for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a randomized, controlled trial. *Circulation* 2013;127:624–633.

241. Simonneau G, Torbicki A, Hoeper MM, Delcroix M, Karlocai K, Galie` N, Degano B, Bonderman D, Kurzyna M, Efficace M, Giorgino R, Lang IM. Selexipag, an oral, selective prostacyclin receptor agonist for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2012;40:874–880.

242. Chen SL, Zhang FF, Xu J, Xie DJ, Zhou L, Nguyen T, Stone GW. 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.

243. Galie` N, Manes A. New treatment strategies for pulmonary arterial hypertension: hopes or hypes? *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1101–1102.

244. Galie` N, Palazzini M, Manes A. Pulmonary arterial hypertension: from the kingdom of the near-dead to multiple clinical trial meta-analyses. *Eur Heart J* 2010;31:2080–2086.

245. Kemp K, Savale L, O’Callaghan DS, Jai’s X, Montani D, Humbert M, Simonneau G, Sitbon O. Usefulness of first-line combination therapy with epoprostenol and bosentan in pulmonary arterial hypertension: an observational study. *J Heart Lung*

Transplant 2012;31:150–158.

246. Sitbon O, Jais X, Savale L, Cottin V, Bergot E, Macari EA, Bouvaist H, Dauphin C, Picard F, Bulifon S, Montani D, Humbert M, Simonneau G. Upfront triple combination therapy in pulmonary arterial hypertension: a pilot study. *Eur Respir J* 2014;43:1691–1697.

247. Galie` N, Barbera JA, Frost A, Ghofrani A, Hoeper M, Mc Laughlin VV, Peacock A, Simonneau G, Vachiery JL, Grunig E, Oudiz RG, Vonk-Nordegraaf A, White J, Blair C, Gillies HC, Miller L, Harris JHN, Langley J, Rubin LJ. Initial Use of Ambrisentan plus Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension. *New Engl J Med* 2015;379(9):834–844.

248. Sitbon O, Channick R, Kelly C, Frey A, Gaine S, Galie N, Ghofrani A, Hoeper M, Lang I, Preiss R, Rubin L, Di Scala L, Tapson V, Adzerikho I, Liu J, Moiseeva O, Zeng X, Simonneau G, McLaughlin V. Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *New Engl J Med* 2015;373:2522–2533.

249. Badesch BD, Feldman J, Keogh A, Mathier MA, Oudiz R, Shapiro S, Farber HW, McGoon M, Frost A, Allard M, Despain D, Dufton C, Rubin LJ. ARIES-3: ambrisentan therapy in a diverse population of patients with pulmonary hypertension. *Cardiovasc Ther* 2012;30:93–99.

250. Provencher S, Sitbon O, Humbert M, Cabrol S, Jais X, Simonneau G. Long-term outcome with first-line bosentan therapy in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2006;27:589–595.

251. McLaughlin V, Channick RN, Ghofrani HA, Lemarie´ JC, Naeije R, Packer M, Souza R, Tapson VF, Tolson J, Al Hit Hi, Meyer G, Hoeper M.M. Bosentan added to sildenafil therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2015;46:405–413.

252. Dardi F, Manes A, Palazzini M, Bachetti C, Mazzanti G, Rinaldi A, Albini A, Gotti E, Monti E, Bacchi Reggiani ML, Galie` N. Combining bosentan and sildenafil in pulmonary arterial hypertension patients failing monotherapy: real-world insights. *Eur Respir J* 2015;46:414–421.

253. Sandoval J, Gaspar J, Pulido T, Bautista E, Marti´nez Guerra ML, Zeballos M,

Palomar A, Go´mez A. 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. ESC/ERS Guidelines 119

254. Kurzyna M, Dabrowski M, Bielecki D, Fijalkowska A, Pruszczyk P, Opolski G, Burakowski J, Florczyk M, Tomkowski WZ, Wawrzynska L, Szturmowicz M, Torbicki A. Atrial septostomy in treatment of end-stage right heart failure in Patients with pulmonary hypertension. *Chest* 2007;131:977–983.

255. Althoff TF, Knebel F, Panda A, McArdle J, Gliech V, Franke I, Witt C, Baumann G, Borges AC. Long-term follow-up of a fenestrated Amplatzer atrial septal occluder in pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2008;133:283–285.

256. Keogh A, Benza RL, Corris P, Darteville P, Frost A, Kim NH, Lang I, Pepke-Zaba J, Sandoval J, Mayer E. Interventional and surgical modalities of treatment in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54(Suppl):S67–S77.

257. Sztrymf B, Souza R, Bertoletti I, Jai’s X, Price LC, Simonneau G, Humbert M. Prognostic factors of acute heart failure in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2010;35:1286–1293.

258. Zamanian RT, Haddad F, Doyle RL, Weinacker AB. Management strategies for patients with pulmonary hypertension in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2007; 35:2037–2050.

259. Price LC, Wort SJ, Finney SJ, Marino PS, Brett SJ. Pulmonary vascular and right ventricular dysfunction in adult critical care: current and emerging options for management: a systematic literature review. *Crit Care* 2010;14:R169.

260. Hoeper MM, Granton J. Intensive care unit management of patients with severe pulmonary hypertension and right heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184:1114–1124.

261. Rosenzweig EB, Brodie D, Abrams DC, Agerstrand CL, Bacchetta M. Extracorporeal membrane oxygenation as a novel bridging strategy for acute right heart failure in group 1 pulmonary arterial hypertension. *ASAIO J* 2014;60:129–133.

262. Olsson KM, Simon A, Strueber M, Hadem J, Wiesner O, Gottlieb J, Fuehner T, Fischer S, Warnecke G, Kuhn C, Haverich A, Welte T, Hoeper MM. Extracorporeal membrane oxygenation in nonintubated patients as bridge to lung transplantation. *Am J Transplant* 2010;10:2173–2178.
263. Fuehner T, Kuehn C, Hadem J, Wiesner O, Gottlieb J, Tudorache I, Olsson KM, Greer M, Sommer W, Welte T, Haverich A, Hoeper MM, Warnecke G. Extracorporeal membrane oxygenation in awake patients as bridge to lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:763–768.
264. de Perrot M, Granton JT, McRae K, Cypel M, Pierre A, Waddell TK, Yasufuku K, Hutcheon M, Chaparro C, Singer L, Keshavjee S. Impact of extracorporeal life support on outcome in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension awaiting lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2011;30:997–1002.
265. Strueber M, Hoeper MM, Fischer S, Cypel M, Warnecke G, Gottlieb J, Pierre A, Welte T, Haverich A, Simon AR, Keshavjee S. Bridge to thoracic organ transplantation in patients with pulmonary arterial hypertension using a pumpless lung assist device. *Am J Transplant* 2009;9:853–857.
266. Trulock EP, Edwards LB, Taylor DO, Trulock EP, Waltz DA, Keck BM, Hertz MI. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-third official adult lung and heart lung transplantation report—2006. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:880–892.
267. Toyoda Y, Thacker J, Santos R, Nguyen D, Bhama J, Bermudez C, Kormos R, Johnson B, Crespo M, Pilewski J, Teuteberg J, Alvarez R, Mathier M, McNamara D, McCurry K, Zenati M, Hattler B. Long-term outcome of lung and heart-lung transplantation for idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Ann Thorac Surg* 2008;86:1116–1122.
268. Fadel E, Mercier O, Mussot S, Leroy-Ladurie F, Cerrina J, Chapelier A, Simonneau G, Darteville P. Long-term outcome of double-lung and heart 2 lung transplantation for pulmonary hypertension: a comparative retrospective study of 219 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010;38:277–284.

269. de Perrot M, Granton JT, McRae K, Pierre AF, Singer LG, Waddell TK, Keshavjee S. Outcome of patients with pulmonary arterial hypertension referred for lung transplantation: a 14-year single-center experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;143:910–918.
270. Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, Dobbels F, Kirk R, Rahmel AO, Stehlik J, Hertz MI. 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.
271. Waddell TK, Bennett L, Kennedy R, Todd TR, Keshavjee SH. Heart-lung or lung transplantation for Eisenmenger syndrome. *J Heart Lung Transplant* 2002;21:731–737.
272. Choong CK, Sweet SC, Guthrie TJ, Mendeloff EN, Haddad FJ, Schuler P, De LaMorena M, Huddleston CB. Repair of congenital heart lesions combined with lung transplantation for the treatment of severe pulmonary hypertension: a 13-year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129:661–669.
273. Fleming TR, Powers JH. Biomarkers and surrogate endpoints in clinical trials. *StatisticMed* 2012;31:2973–2984.
274. Fleming TR. Surrogate endpoints and FDA accelerated approval process. *Health Affairs* 2005;24:67–78.
275. Tongers J, Schwerdtfeger B, Klein G, Kempf T, Schaefer A, Knapp JM, Niehaus M, Korte T, Hoeper MM. Incidence and clinical relevance of supraventricular tachyarrhythmias in pulmonary hypertension. *Am Heart J* 2007;153:127–132.
276. Hoeper MM, Galie` N, Murali S, Olschewski H, Rubenfire M, Robbins IM, Farber HW, McLaughlin V, Shapiro S, Pepke-Zaba J, Winkler J, Ewert R, Opitz C, Westerkamp V, Vachiery JL, Torbicki A, Behr J, Barst RJ. Outcome after cardiopulmonary resuscitation in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:341–344.
277. Showkathali R, Tayebjee MH, Grapsa J, Alzetani M, Nihoyannopoulos P, Howard LS, Lefroy DC, Gibbs JS. Right atrial flutter isthmus ablation is feasible

and results in acute clinical improvement in patients with persistent atrial flutter and severe pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol* 2011;149:279–280.

278. Zylkowska J, Kurzyna M, Pietura R, Fijalkowska A, Florczyk M, Czajka C, Torbicki A. Recurrent hemoptysis: an emerging life-threatening complication in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2011;139:690–693.

279. Zylkowska J, Kurzyna M, Florczyk M, Burakowska B, Grzegorzczak F, Burakowski J, Wieteska M, Oniszh K, Biederman A, Wawrzynska L, Szturmowicz M, Fijalkowska A, Torbicki A. Pulmonary artery dilatation correlates with the risk of unexpected death in chronic arterial or thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2012;142:1406–1416.

280. Russo V, Zompatori M, Galie` N. Extensive right pulmonary artery dissection in a young patient with chronic pulmonary hypertension. *Heart* 2012;98:265–266.

281. Demerouti EA, Manginas AN, Athanassopoulos GD, Karatasakis GT. Complications leading to sudden cardiac death in pulmonary arterial hypertension. *Respiratory Care* 2013;58:1246–1254.

282. Lee MS, Oyama J, Bhatia R, Kim YH, Park SJ. Left main coronary artery compression from pulmonary artery enlargement due to pulmonary hypertension: a contemporary review and argument for percutaneous revascularization. *Catheter Cardiovasc Interv* 2010;76:543–550.

283. Barst RJ, Ertel SI, Beghetti M, Ivy DD. Pulmonary arterial hypertension: a comparison between children and adults. *Eur Respir J* 2011;37:665–677.

284. Barst RJ, McGoon MD, Elliott CG, Foreman AJ, Miller DP, Ivy DD. Survival in childhood pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2012;125:113–122.

285. van Loon RL, Roofthoof MTR, Hillege HL, ten Harkel ADJ, van Osch-Gevers M, Delhaas T, Kapusta L, Strengers JLM, Rammeloo L, Clur SA, Mulder BJM, Berger RMF. Pediatric pulmonary hypertension in the Netherlands: epidemiology and characterization during the period 1991 to 2005. *Circulation* 2011;124:1755–1764.

286. Moledina S, Hislop AA, Foster H, Schulze-Neick I, Haworth SG. Childhood idiopathic pulmonary arterial hypertension: a national cohort study. *Heart* 2010;96:1401–1406.
287. Berger RM, Beghetti M, Humpl T, Raskob GE, Ivy DD, Jing ZC, Bonnet D, Schulze-Neick I, Barst RJ. Clinical features of paediatric pulmonary hypertension: a registry study. *Lancet* 2012;379:537–546.
288. Hansmann G, Hoeper MM. Registries for paediatric pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2013;42:580–583.
289. Cerro MJ, Abman S, Diaz G, Freudenthal AH, Freudenthal F, Harikrishnan S, Haworth SG, Ivy D, Lopes AA, Raj JU, Sandoval J, Stenmark K, Adatia I. A consensus approach to the classification of pediatric pulmonary hypertensive vascular disease: report from the PVRI Pediatric Taskforce, Panama 2011. *Pulm Circ* 2011;1:286–298.
290. Beghetti M, Berger RM, Schulze-Neick I, Day RW, Pulido T, Feinstein J, Barst RJ, Humpl T. Diagnostic evaluation of paediatric pulmonary hypertension in current clinical practice. *Eur Respir J* 2013;42:689–700.
291. Schulze-Neick I, Beghetti M. Issues related to the management and therapy of paediatric pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev* 2010;19:331–339.
292. Adatia I, Haworth SG, Wegner M, Barst RJ, Ivy D, Stenmark KR, Karkowsky A, Rosenzweig E, Aguilar C. Clinical trials in neonates and children: report of the Pulmonary Hypertension Academic Research Consortium Pediatric Advisory Committee. *Pulm Circ* 2013;3:252–266.
293. Lammers AE, Hislop AA, Flynn Y, Haworth SG. Epoprostenol treatment in children with severe pulmonary hypertension. *Heart* 2007;93:739–743.
294. Barst RJ, Maislin G, Fishman AP. Vasodilator therapy for primary pulmonary hypertension in children. *Circulation* 1999;99:1197–1208.
295. Levy M, Celermajer DS, Bourges-Petit E, Del Cerro MJ, Bajolle F, Bonnet D. Add-on therapy with subcutaneous treprostinil for refractory pediatric pulmonary hypertension. *J Pediatr* 2011;158:584–588.

296. Ivy DD, Doran AK, Smith KJ, Mallory GB Jr, Beghetti M, Barst RJ, Brady D, Law Y, Parker D, Claussen L, Abman SH. Short- and long-term effects of inhaled iloprost therapy in children with pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:161–169.
297. Barst R, Ivy D, Widlitz AC, Moore K, Doran A, Nguyen N, Gaitonde M. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of bosentan in pediatric patients with pulmonary arterial hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 2003;73:372–382. 119a ESC/ERS Guidelines
298. Rosenzweig EB, Ivy DD, Widlitz A, Doran A, Claussen LR, Yung D, Abman SH, Morganti A, Nguyen N, Barst RJ. Effects of long-term bosentan in children with pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:697–704.
299. Beghetti M, Haworth SG, Bonnet D, Barst RJ, Acar P, Fraisse A, Ivy DD, Jai's X, Schulze-Neick I, Galie` N, Morganti A, Dingemanse J, Kusic-Pajic A, Berger RM. 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.
300. Barst RJ, Ivy DD, Gaitan G, Szatmari A, Rudzinski A, Garcia AE, Sastry BKS, Pulido T, Layton GR, Serdarevic-Pehar M, Wessel DL. A randomized, doubleblind, placebo-controlled, dose-ranging study of oral sildenafil citrate in treatment-naïve children with pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2012; 125:324–334.
301. Barst RJ, Beghetti M, Pulido T, Layton G, Konourina I, Zhang M, Ivy DD. STARTS-2: long-term survival with oral sildenafil monotherapy in treatment-naïve pediatric pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2014;129: 1914–1923.
302. Takatsuki S, Calderbank M, Ivy DD. Initial experience with tadalafil in pediatric pulmonaryarterial hypertension. *Pediatr Cardiol* 2012;33:683–688.
303. Douwes JM, Roofthoof MT, Van Loon RL, Ploegstra MJ, Bartelds B, Hillege HL, Berger RM. Sildenafil add-on therapy in paediatric pulmonary arterial hypertension, experiences of a national referral centre. *Heart* 2014;100:224–230.

304. Micheletti A, Hislop AA, Lammers A, Bonhoeffer P, Derrick G, Rees P, Haworth SG. Role of atrial septostomy in the treatment of children with pulmonaryarterial hypertension. *Heart* 2006;92:969–972.
305. Boudjemline Y, Patel M, Malekzadeh-Milani S, Szezepanski I, Levy M, Bonnet D. Patent ductus arteriosus stenting (transcatheter Potts shunt) for palliation of suprasystemic pulmonary arterial hypertension: a case series. *Circ Cardiovasc Interv* 2013;6:e18–e20.
306. Baruteau AE, Belli E, Boudjemline Y, Laux D, Levy M, Simonneau G, Carotti A, Humbert M, Bonnet D. 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.
307. Esch JJ, Shah PB, Cockrill BA, Farber HW, Landzberg MJ, Mehra MR, Mullen MP, Opatowsky AR, Waxman AB, Lock JE, Marshall AC. Transcatheter Potts shunt creation in patients with severe pulmonary arterial hypertension: initial clinical experience. *J Heart Lung Transplant* 2013;32:381–387.
308. Ploegstra MJ, Douwes JM, Roofthoof MT, Zijlstra WM, Hillege HL, Berger RM. Identification of treatment goals in paediatric pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2014;44:1616–1626.
309. Galie` N, Manes A, Palazzini M, Negro L, Marinelli A, Gambetti S, Mariucci E, Dotti A, Branzi A, Picchio FM. Management of pulmonary arterial hypertension associated with congenital systemic-to-pulmonary shunts and Eisenmenger's syndrome. *Drugs* 2008;68:1049–1066.
310. Engelfriet PM, Duffels MGJ, Moller T, Boersma E, Tijssen JGP, Thaulow E, Gatzoulis MA, Mulder BJM. Pulmonary arterial hypertension in adults born with a heart septal defect: the Euro Heart Survey on adult congenital heart disease. *Heart* 2007;93:682–687.
311. Beghetti M, Galie` N. Eisenmenger syndrome: a clinical perspective in a new therapeutic era of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:733–740.

312. D'Alto L, Somerville J, Presbitero P, Menti L, Brach-Prever S, Rizzoli G, Stone S. Eisenmenger syndrome. Factors relating to deterioration and death. *Eur Heart J* 1998;19:1845–1855.
313. Hopkins WE, Ochoa LL, Richardson GW, Trulock EP. Comparison of the hemodynamics and survival of adults with severe primary pulmonary hypertension or Eisenmenger syndrome. *J Heart Lung Transplant* 1996;15:100–105.
314. Manes A, Palazzini M, Leci E, Bacchi Reggiani ML, Branzi A, Galie` N. 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.
315. Hopkins WE. The remarkable right ventricle of patients with Eisenmenger syndrome. *Coron Artery Dis* 2005;16:19–25.
316. Diller GP, Gatzoulis MA. Pulmonary vascular disease in adults with congenital heart disease. *Circulation* 2007;115:1039–1050.
317. Moller JH, Patton C, Varco RL, Lillehei CW. Late results (30 to 35 years) after operative closure of isolated ventricular septal defect from 1954 to 1960. *Am J Cardiol* 1991;68:1491–1497.
318. van Albada ME, Berger RM. Pulmonary arterial hypertension in congenital cardiac disease—the need for refinement of the Eisenmenger–Venice classification. *Cardiol Young* 2008;18:10–17.
319. Schulze-Neick I, Beghetti M. Classifying pulmonary hypertension in the setting of the congenitally malformed heart—cleaning up a dog's dinner. *Cardiol Young* 2008;18:22–25.
320. Lopes AA, Leary PW. Measurement, interpretation and use of hemodynamic parameters. *Cardiol Young* 2009;19(Suppl 1):8–12.
321. Broberg CS, Ujita M, Prasad S, Li W, Rubens M, Bax BE, Davidson SJ, Bouzas B, Gibbs JS, Burman J, Gatzoulis MA. Pulmonary arterial thrombosis in Eisenmenger syndrome is associated with biventricular dysfunction and decreased pulmonary flow velocity. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:634–642.

322. Gatzoulis MA, Beghetti M, Galie` N, Granton J, Berger RMF, Lauer A, Chiossi E, Landzberg M. Longer-term bosentan therapy improves functional capacity in Eisenmenger syndrome: results of the BREATHE-5 open-label extension study. *Int J Cardiol* 2007;127:27–32.
323. ZuckermanWA, Leaderer D, Rowan CA, Mituniewicz JD, Rosenzweig EB. Ambrisentan for pulmonary arterial hypertension due to congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2011;107:1381–1385.
324. Mukhopadhyay S, Sharma M, Ramakrishnan S, Yusuf J, Gupta MD, Bhamri N, Trehan V, Tyagi S. Phosphodiesterase-5 inhibitor in Eisenmenger syndrome: a preliminary observational study. *Circulation* 2006;114:1807–1810.
325. Khanna D, Gladue H, Channick R, Chung L, Distler O, Furst DE, Hachulla E, Humbert M, Langleben D, Mathai SC, Saggarr R, Visovatti S, Altorok N, Townsend W, FitzGerald J, McLaughlin VV. Recommendations for screening and detection of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension. *Arthritis Rheum* 2013;65:3194–3201.
326. Gashouta MA, Humbert M, Hassoun PM. Update in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension. *Presse Med* 2014;43:e293–e304.
327. Coghlan JG, Denton CP, Gruenig E, Bonderman D, Distler O, Khanna D, Muller-Ladner U, Pope JE, Vonk MC, Doelberg M, Chadha-Boreham H, Heinzl H, Rosenberg DM, McLaughlin VV, Seibold JR. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1340–1349.
328. Humbert M, Yaici A, de Groote P, Montani D, Sitbon O, Launay D, Gressin V, Guillemin L, Clerson P, Simonneau G, Hachulla E. Screening for pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis: clinical characteristics at diagnosis and long-term survival. *Arthritis Rheum* 2011;63:3522–3530.
329. Hao YJ, Jiang X, ZhouW, Wang Y, Gao L, Wang Y, Li GT, Hong T, Huo Y, Jing ZC, Zhang ZL. Connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension in Chinese patients. *Eur Respir J* 2014;44:963–972.

330. Hachulla E, Carpentier P, Gressin V, Diot E, Allanore Y, Sibilia J, Launay D, Mouthon L, Jegou P, Cabane J, de Groote P, Chabrol A, Lazareth I, Guillemin L, Clerson P, Humbert M, ItinerAIR-Scleroderme Study Investigators. Risk factors for death and the 3-year survival of patients with systemic sclerosis: the French ItinerAIR-Scleroderme study. *Rheumatology* 2009;48:304–308.
331. Avouac J, Airo P, Meune C, Beretta C, Dieude P, Caramaschi P, Cappelli S, Diot E, Vacca A, Cracowski JL, Sibilia J, Kahan A, Matucci-Cerinic M, Allanore Y. Prevalence of pulmonary hypertension in systemic sclerosis in European Caucasians and metaanalysis of 5 studies. *J Rheumatol* 2010;37:2290–2298.
332. Gunther S, Jais X, Maitre S, Berezne A, Dorfmueller P, Seferian A, Savale L, Mercier O, Fadel E, Sitbon O, Mouthon L, Simonneau G, Humbert M, Montani D. Computed tomography findings of pulmonary venoocclusive disease in scleroderma patients presenting with precapillary pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum* 2012;64:2995–3005.
333. Coghlan G. Does left heart disease cause most systemic sclerosis associated pulmonary hypertension? *Eur Respir J* 2013;42:888–890.
334. Humbert M, Sitbon O, Jaïs X, Montani D, O’Callaghan DS, Jais X, Parent F, Savale L, Natali D, Günther S, Chaouat A, Chabot F, Cordier JF, Habib G, Gressin V, Jing ZC, Souza R, Simonneau G. Survival in incident and prevalent cohorts of patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2010;36:549–555.
335. Fisher MR, Mathai SC, Champion HC, Girgis RE, Houston-Harris T, Hummers L, Krishnan JA, Wigley F, Hassoun PM. Clinical differences between idiopathic and scleroderma-related pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum* 2006;54:3043–3050.
336. Launay D, Sitbon O, Hachulla E, Mouthon L, Gressin V, Rottat L, Clerson P, Cordier JF, Simonneau G, Humbert M. Survival in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1940–1946.
337. O’Callaghan DS, Dorfmueller P, Jais X, Mouthon L, Sitbon O, Simonneau G,

- Humbert M, Montani D. Pulmonary veno-occlusive disease: the bete noire of pulmonary hypertension in connective tissue diseases? *Presse Med* 2011;40: e65–e78.
338. Demling RH, Smith M, Gunther R, Flynn JT, Gee MH. Pulmonary injury and prostaglandin production during endotoxemia in conscious sheep. *Am J Physiol* 1981; 240:H348–H353.
339. Jai's X, Launay D, Yaici A, Le PJ, Tcherakian C, Sitbon O, Simonneau G, Humbert M. 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. ESC/ERS Guidelines 119b
340. Avouac J, Wipff J, Kahan A, Allanore Y. Effects of oral treatments on exercise capacity in systemic sclerosis related pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2008;67:808–814.
341. Launay D, Savale L, Berezne A, Le PJ, Hachulla E, Mouthon L, Sitbon O, Lambert B, Gaudric M, Jai's X, Stephan F, Hatron PY, Lamblin N, Vignaux O, Cottin V, Farge D, Wallaert B, Guillemin L, Simonneau G, Mercier O, Fadel E, Darteville P, Humbert M, Mussot S. Lung and heart-lung transplantation for systemic sclerosis patients. A monocentric experience of 13 patients, review of the literature and position paper of a multidisciplinary working group. *Presse Med* 2014;43: e345–e363.
342. Hoeper MM, Krowka MJ, Strassburg CP. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. *Lancet* 2004;363:1461–1468.
343. Zopey R, Susanto I, Barjaktarevic I, Wang T. Transition from hepatopulmonary syndrome to portopulmonary hypertension: a case series of 3 patients. *Case Rep Pulmonol* 2013;2013:561870.
344. Krowka MJ, Swanson KL, Frantz RP, McGoon MD, Wiesner RH. Portopulmonary hypertension: results from a 10-year screening algorithm. *Hepatology* 2006;44: 1502–1510.
345. Kawut SM, Krowka MJ, Trotter JF, Roberts KE, Benza RL, Badesch DB, Taichman DB, Horn EM, Zacks S, Kaplowitz N, Brown RS Jr, Fallon MB. Clinical

- risk factors for portopulmonary hypertension. *Hepatology* 2008;48:196–203.
346. Roberts KE, Fallon MB, Krowka MJ, Brown RS, Trotter JF, Peter I, Tighiouart H, Knowles JA, Rabinowitz D, Benza RL, Badesch DB, Taichman DB, Horn EM, Zacks S, Kaplowitz N, Kawut SM. Genetic risk factors for portopulmonary hypertension in patients with advanced liver disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:835–842.
347. Krowka MJ, Miller DP, Barst RJ, Taichman D, Dweik RA, Badesch DB, McGoon MD. Portopulmonary hypertension: a report from the US-based REVEAL Registry. *Chest* 2012;141:906–915.
348. Le Pavec J, Souza R, Herve P, Lebrec D, Savale L, Tcherakian C, Jai's X, Yaici A, Humbert M, Simonneau G, Sitbon O. Portopulmonary hypertension: survival and prognostic factors. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:637–643.
349. Provencher S, Herve P, Jai's X, Lebrec D, Humbert M, Simonneau G, Sitbon O. Deleterious effects of beta-blockers on exercise capacity and hemodynamics in patients with portopulmonary hypertension. *Gastroenterology* 2006;130:120–126.
350. Hoeper MM, Seyfarth HJ, Hoeffken G, Wirtz H, Spiekerkoetter E, Pletz MW, Welte T, Halank M. Experience with inhaled iloprost and bosentan in portopulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2007;30:1096–1102.
351. Halank M, Knudsen L, Seyfarth HJ, Ewert R, Wiedemann B, Kolditz M, Hoffken G, Hoeper MM. Ambrisentan improves exercise capacity and symptoms in patients with portopulmonary hypertension. *Z Gastroenterol* 2011;49:1258–1262.
352. Reichenberger F, Voswinckel R, Steveling E, Enke B, Kreckel A, Olschewski H, Grimminger F, Seeger W, Ghofrani HA. Sildenafil treatment for portopulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2006;28:563–567.
353. Kuo PC, Johnson LB, Plotkin JS, Howell CD, Bartlett ST, Rubin LJ. Continuous intravenous infusion of epoprostenol for the treatment of portopulmonary hypertension. *Transplantation* 1997;63:604–606.

354. Swanson KL, Wiesner RH, Nyberg SL, Rosen CB, Krowka MJ. Survival in portopulmonary hypertension: Mayo Clinic experience categorized by treatment subgroups. *Am J Transplant* 2008;8:2445–2453.
355. Sakai T, Planinsic RM, Mathier MA, de Vera ME, Venkataramanan R. Initial experience using continuous intravenous treprostinil to manage pulmonary arterial hypertension in patients with end-stage liver disease. *Transpl Int* 2009;22: 554–561.
356. Savale L, Magnier R, Le Pavec J, Jais X, Montani D, O’Callaghan DS, Humbert M, Dingemans J, Simonneau G, Sitbon O. Efficacy, safety and pharmacokinetics of bosentan in portopulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2013;41:96–103.
357. Humbert M, Segal ES, Kiely DG, Carlsen J, Schwierin B, Hoeper MM. Results of European post-marketing surveillance of bosentan in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2007;30:338–344.
358. Kia L, Shah SJ, Wang E, Sharma D, Selvaraj S, Medina C, Cahan J, Mahon H, Levitsky J. Role of pretransplant echocardiographic evaluation in predicting outcomes following liver transplantation. *Am J Transplant* 2013;13:2395–2401.
359. Krowka MJ, Plevak DJ, Findlay JY, Rosen CB, Wiesner RH, Krom RA. Pulmonary hemodynamics and perioperative cardiopulmonary-related mortality in patients with portopulmonary hypertension undergoing liver transplantation. *Liver Transplant* 2000;6:443–450.
360. Ashfaq M, Chinnakotla S, Rogers L, Ausloos K, Saadeh S, Klintmalm GB, Ramsay M, Davis GL. The impact of treatment of portopulmonary hypertension on survival following liver transplantation. *Am J Transplant* 2007;7:1258–1264.
361. Raevens S, De Pauw M, Reyntjens K, Geerts A, Verhelst X, Berrevoet F, Rogiers X, Troisi RI, Van Vlierberghe H, Colle I. Oral vasodilator therapy in patients with moderate to severe portopulmonary hypertension as a bridge to liver transplantation. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013;25:495–502.
362. Plotkin JS, Kuo PC, Rubin LJ, Gaine S, Howell CD, Laurin J, Njoku MJ, Lim JW,

- Johnson LB. Successful use of chronic epoprostenol as a bridge to liver transplantation in severe portopulmonary hypertension. *Transplantation* 1998;65:457–459.
363. Austin MJ, McDougall NI, Wendon JA, Sizer E, Knisely AS, Rela M, Wilson C, Callender ME, O'Grady JG, Heneghan MA. Safety and efficacy of combined use of sildenafil, bosentan, and iloprost before and after liver transplantation in severe portopulmonary hypertension. *Liver Transplant* 2008;14:287–291.
364. Grannas G, Neipp M, Hoeper MM, Gottlieb J, Luck R, Becker T, Simon A, Strassburg CP, Manns MP, Welte T, Haverich A, Klempnauer J, Nashan B, Strueber M. Indications for and outcomes after combined lung and liver transplantation: a single-center experience on 13 consecutive cases. *Transplantation* 2008;85:524–531.
365. Robalino BD, Moodie DS. Association between primary pulmonary hypertension and portal hypertension: analysis of its pathophysiology and clinical, laboratory and hemodynamic manifestations. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:492–498.
366. Barbaro G, Lucchini A, Pellicelli AM, Grisorio B, Giancaspro G, Barbarini G. Highly active antiretroviral therapy compared with HAART and bosentan in combination in patients with HIV-associated pulmonary hypertension. *Heart* 2006;92:1164–1166.
367. Degano B. HIV-associated pulmonary arterial hypertension: survival and prognostic factors in the modern therapeutic era. *AIDS* 2010;24:67–75.
368. Opravil M, Peche`re M, Speich R, Joller Jemelka HI, Jenni R, Russi EW, Hirschel B, Luthy R. HIV-associated primary pulmonary hypertension. A case control study. Swiss HIV Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:990–995.
369. Sitbon O, Lascoux-Combe C, Delfraissy JF, Yeni PG, Raffi F, De Zuttere D, Gressin V, Clerson P, Sereni D, Simonneau G. Prevalence of HIV-related pulmonary arterial hypertension in the current antiretroviral therapy era. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:108–113.
370. Sitbon O, Gressin V, Speich R, Macdonald PS, Opravil M, Cooper DA, Fourme T,

Humbert M, Delfraissy JF, Simonneau G. Bosentan for the treatment of human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:1212–1217.

371. Montani D, Achouh L, Dorfmueller P, Le Pavec J, Sztrymf B, Tcherakian C, Rabiller A, Haque R, Sitbon O, Jais X, Darteville P, Maitre S, Capron F, Musset D, Simonneau G, Humbert M. Pulmonary veno-occlusive disease: clinical, functional, radiologic, and hemodynamic characteristics and outcome of 24 cases confirmed by histology. *Medicine (Baltimore)* 2008;87:220–233.

372. Lantuejoul S, Sheppard MN, Corrin B, Burke MM, Nicholson AG. Pulmonary veno-occlusive disease and pulmonary capillary hemangiomatosis: a clinicopathologic study of 35 cases. *Am J Surg Pathol* 2006;30:850–857.

373. Humbert M, Maitre S, Capron F, Rain B, Musset D, Simonneau G. Pulmonary edema complicating continuous intravenous prostacyclin in pulmonary capillary hemangiomatosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1681–1685.

374. Mandel J, Mark EJ, Hales CA. Pulmonary veno-occlusive disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1964–1973.

375. Langleben D, Heneghan JM, Batten AP, Wang NS, Fitch N, Schlesinger RD, Guerraty A, Rouleau JL. Familial pulmonary capillary hemangiomatosis resulting in primary pulmonary hypertension. *Ann Intern Med* 1988;109:106–109 [published erratum appears in *Ann Intern Med* 1988;109:439].

376. Best DH, Sumner KL, Austin ED, Chung WK, Brown LM, Borczuk AC, Rosenzweig EB, Bayrak-Toydemir P, Mao R, Cahill BC, Tazelaar HD, Leslie KO, Hemnes AR, Robbins IM, Elliott CG. EIF2AK4 mutations in pulmonary capillary hemangiomatosis. *Chest* 2014;145:231–236.

377. Seferian A, Helal B, Jais X, Girerd B, Price LC, Gunther S, Savale L, Dorfmueller P, Parent F, Sitbon O, Humbert M, Simonneau G, Montani D. Ventilation/perfusion lung scan in pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J* 2012;40:75–83.

378. Rabiller A, Jais X, Hamid A, Resten A, Parent F, Haque R, Capron F, Sitbon O,

- Simonneau G, Humbert M. Occult alveolar haemorrhage in pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J* 2006;27:108–113.
379. Montani D, Jaïs X, Price LC, Achouh L, Degano B, Mercier O, Mussot S, Fadel E, Darteville P, Sitbon O, Simonneau G, Humbert M. Cautious epoprostenol therapy is a safe bridge to lung transplantation in pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J* 2009;34:1348–1356.
380. Fang JC, DeMarco T, Givertz MM, Borlaug BA, Lewis GD, Rame JE, Gomberg-Maitland M, Murali S, Frantz RP, McGlothlin D, Horn EM, Benza RL. World Health Organization Pulmonary Hypertension Group 2: pulmonary hypertension due to left heart disease in the adult—a summary statement from the Pulmonary Hypertension Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2012;31:913–933.
381. Ghio S, Gavazzi A, Campana C, Inserra C, Klersy C, Sebastiani R, Arbustini E, Recusani F, Tavazzi L. 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. 119c ESC/ERS Guidelines
382. Thenappan T, Shah SJ, Gomberg-Maitland M, Collander B, Vallakati A, Shroff P, Rich S. Clinical characteristics of pulmonary hypertension in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2011;4:257–265.
383. Robbins IM, Newman JH, Johnson RF, Hemnes AR, Fremont RD, Piana RN, Zhao DX, Byrne DW. Association of the metabolic syndrome with pulmonary venous hypertension. *Chest* 2009;136:31–36.
384. Bursi F, McNallan SM, Redfield MM, Nkomo VT, Lam CS, Weston SA, Jiang R, Roger VL. Pulmonary pressures and death in heart failure: a community study. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:222–231.
385. Gerges C, Gerges M, Lang MB, Zhang Y, Jakowitsch J, Probst P, Maurer G, Lang IM. Diastolic pulmonary vascular pressure gradient: a predictor of prognosis in “out-of-proportion” pulmonary hypertension. *Chest* 2013;143:758–766.

386. Moraes DL, Colucci WS, Givertz MM. Secondary pulmonary hypertension in chronic heart failure: the role of the endothelium in pathophysiology and management. *Circulation* 2000;102:1718–1723.
387. Rapp AH, Lange RA, Cigarroa JE, Keeley EC, Hillis LD. Relation of pulmonary arterial diastolic and mean pulmonary arterial wedge pressures in patients with and without pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 2001;88:823–824.
388. 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.
389. Tampakakis E, Leary PJ, Selby VN, De Marco T, Cappola TP, Felker GM, Russell SD, Kasper EK, Tedford RJ. 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.
390. Pellegrini P, Rossi A, Pasotti M, Raineri C, Cicoira M, Bonapace S, Dini FL, Temporelli PL, Vassanelli C, Vanderpool R, Naeije R, Ghio S. Prognostic relevance of pulmonary arterial compliance in patients with chronic heart failure. *Chest* 2014;145:1064–1070.
391. Chatterjee NA, Lewis GD. Characterization of pulmonary hypertension in heart failure using the diastolic pressure gradient: limitations of a solitary measurement. *JACC Heart Fail* 2015;3:17–21.
392. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA, Jaarsma T, Kober L, Lip GY, Maggioni AP, Parkhomenko A, Pieske BM, Popescu BA, Ronnevik PK, Rutten FH, Schwitter J, Seferovic P, Stepinska J, Trindade PT, Voors AA, Zannad F, Zeiher A. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012;33:1787–1847.

393. Khush KK, Tasissa G, Butler J, McGlothlin D, De MT. Effect of pulmonary hypertension on clinical outcomes in advanced heart failure: analysis of the Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness (ESCAPE) database. *Am Heart J* 2009;157:1026–1034.
394. Patel ND, Weiss ES, Schaffer J, Ullrich SL, Rivard DC, Shah AS, Russell SD, Conte JV. Right heart dysfunction after left ventricular assist device implantation: a comparison of the pulsatile HeartMate I and axial-flow HeartMate II devices. *Ann Thorac Surg* 2008;86:832–840.
395. Torre-Amione G, Southard RE, Loebe MM, Youker KA, Bruckner B, Estep JD, Tierney M, Noon GP. Reversal of secondary pulmonary hypertension by axial and pulsatile mechanical circulatory support. *J Heart Lung Transplant* 2010;29:195–200.
396. Barnett CF, DeMarco T. Pulmonary hypertension associated with left-sided heart disease. *Heart Fail Clin* 2012;8:447–459.
397. Bonderman D, Ghio S, Felix SB, Ghofrani HA, Michelakis E, Mitrovic V, Oudiz RJ, Boateng F, Scalise AV, Roessig L, Semigran MJ. Riociguat for patients with pulmonary hypertension caused by systolic left ventricular dysfunction: a phase IIb double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-ranging hemodynamic study. *Circulation* 2013;128:502–511.
398. Oswald-Mammosser M, Weitzenblum E, Quoix E, Moser G, Chaouat A, Charpentier C, Kessler R. Prognostic factors in COPD patients receiving longterm oxygen therapy. Importance of pulmonary artery pressure. *Chest* 1995;107:1193–1198.
399. Kessler R, Faller M, Weitzenblum E, Chaouat A, Aykut A, Ducolone A, Ehrhart M, Oswald-Mammosser M. “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.

400. Lettieri CJ, Nathan SD, Barnett SD, Ahmad S, Shorr AF. Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2006;129:746–752.
401. Thabut G, Dauriat G, Stern JB, Logeart D, Levy A, Marrash-Chahla R, Mal H. Pulmonary hemodynamics in advanced COPD candidates for lung volume reduction surgery or lung transplantation. *Chest* 2005;127:1531–1536.
402. Chaouat A, Bugnet AS, Kadaoui N, Schott R, Enache I, Ducolone A, Ehrhart M, Kessler R, Weitzenblum E. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:189–194.
403. Arcasoy SM, Christie JD, Ferrari VA, St John SM, Zisman DA, Blumenthal NP, Pochettino A, Kotloff RM. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:735–740.
404. Fisher MR, Forfia PR, Chamera E, Houston-Harris T, Champion HC, Girgis RE, Corretti MC, Hassoun PM. Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179:615–621.
405. Nathan SD, Shlobin OA, Barnett SD, Saggar R, Belperio JA, Ross DJ, Ahmad S, Saggar R, Libre E, Lynch JP III, Zisman DA. Right ventricular systolic pressure by echocardiography as a predictor of pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2008;102:1305–1310.
406. Agusti AG, Barbera JA, Roca J, Wagner PD, Guitart R, Rodriguez-Roisin R. Hypoxic pulmonary vasoconstriction and gas exchange during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1990;97:268–275.
407. Barbera JA, Roger N, Roca J, Rovira I, Higenbottam TW, Rodriguez-Roisin R. Worsening of pulmonary gas exchange with nitric oxide inhalation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1996;347:436–440.
408. Simonneau G, Escourrou P, Duroux P, Lockhart A. Inhibition of hypoxic pulmonary vasoconstriction by nifedipine. *N Engl J Med* 1981;304:1582–1585.

409. Morrell NW, Higham MA, Phillips PG, Shakur BH, Robinson PJ, Beddoes RJ. Pilot study of losartan for pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* 2005;6:88–95.
410. Saadjian A, Philip-Joet F, Paganelli F, Arnaud A, Levy S. Long-term effects of cicletanine on secondary pulmonary hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998;31:364–371.
411. Stolz D, Rasch H, Linka A, Di Valentino M, Meyer A, Brutsche M, Tamm M. A randomised, controlled trial of bosentan in severe COPD. *Eur Respir J* 2008;32:619–628.
412. Blanco I, Gimeno E, Munoz PA, Pizarro S, Gistau C, Rodriguez-Roisin R, Roca J, Barbera JA. Hemodynamic and gas exchange effects of sildenafil in patients with chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:270–278.
413. Zisman DA, Schwarz M, Anstrom KJ, Collard HR, Flaherty KR, Hunninghake GW. A controlled trial of sildenafil in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2010;363:620–628.
414. Blanco I, Santos S, Gea J, Guell R, Torres F, Gimeno-Santos E, Rodriguez DA, Vilaro J, Gomez B, Roca J, Barbera JA. Sildenafil to improve respiratory rehabilitation outcomes in COPD: a controlled trial. *Eur Respir J* 2013;42:982–992.
415. Lederer DJ, Bartels MN, Schluger NW, Brogan F, Jellen P, Thomashow BM, Kawut SM. Sildenafil for chronic obstructive pulmonary disease: a randomized crossover trial. *COPD* 2012;9:268–275.
416. Goudie AR, Lipworth BJ, Hopkinson PJ, Wei L, Struthers AD. Tadalafil in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2014;2:293–300.
417. Lang IM, Pesavento R, Bonderman D, Yuan JX. Risk factors and basic mechanisms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a current understanding. *Eur Respir J* 2013;41:462–468.

418. Guerin L, Couturaud F, Parent F, Revel MP, Gillaizeau F, Planquette B, Pontal D, Guegan M, Simonneau G, Meyer G, Sanchez O. Prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. Prevalence of CTEPH after pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2014;112:598–605.
419. Pepke-Zaba J, Jansa P, Kim NH, Naeije R, Simonneau G. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: role of medical therapy. *Eur Respir J* 2013;41:985–990.
420. Madani MM, Wittine LM, Auger WR, Fedullo PF, Kerr KM, Kim NH, Test VJ, Kriett JM, Jamieson SW. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension in pediatric patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;141:624–630.
421. Pepke-Zaba J, Hoeper MM, Humbert M. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: advances from bench to patient management. *Eur Respir J* 2013;41:8–9.
422. Lang IM, Simonneau G, Pepke-Zaba JW, Mayer E, Ambroz D, Blanco I, Torbicki A, Mellekjaer S, Yaici A, Delcroix M. Factors associated with diagnosis and operability of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. A case-control study. *Thromb Haemost* 2013;110:83–91.
423. Lang IM, Plank C, Sadushi-Kolici R, Jakowitsch J, Klepetko W, Maurer G. Imaging in pulmonary hypertension. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010;3:1287–1295.
424. Hoeper MM, Mayer E, Simonneau G, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2006;113:2011–2020.
425. Sherrick AD, Swensen SJ, Hartman TE. Mosaic pattern of lung attenuation on CT scans: frequency among patients with pulmonary artery hypertension of different causes. *Am J Roentgenol* 1997;169:79–82. ESC/ERS Guidelines 119d
426. Ley S, Ley-Zaporozhan J, Pitton MB, Schneider J, Wirth GM, Mayer E, Duber C, Kreitner KF. Diagnostic performance of state-of-the-art imaging techniques for morphological assessment of vascular abnormalities in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). *Eur Radiol* 2012;22:607–616.
427. Sugiyama M, Fukuda T, Sanda Y, Morita Y, Higashi M, Ogo T, Tsuji A, Demachi J, Nakanishi N, Naito H. Organized thrombus in pulmonary arteries in patients with

chronic thromboembolic pulmonary hypertension; imaging with cone beam computed tomography. *Jpn J Radiol* 2014;32:375–382.

428. Shure D, Gregoratos G, Moser KM. Fiberoptic angioscopy: role in the diagnosis of chronic pulmonary arterial obstruction. *Ann Intern Med* 1985;103:844–850.

429. Skoro-Sajer N, Marta G, Gerges C, Hlavin G, Nierlich P, Taghavi S, Sadushi-Kolici R, Klepetko W, Lang IM. Surgical specimens, haemodynamics and long-term outcomes after pulmonary endarterectomy. *Thorax* 2014;69:116–122.

430. Mayer E, Jenkins D, Lindner J, D’Armini A, Kloek J, Meyns B, Ilkjaer LB, Klepetko W, Delcroix M, Lang I, Pepke-Zaba J, Simonneau G, Darteville P. 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.

431. Madani MM, Auger WR, Pretorius V, Sakakibara N, Kerr KM, Kim NH, Fedullo PF, Jamieson SW. Pulmonary endarterectomy: recent changes in a single institution’s experience of more than 2,700 patients. *Ann Thorac Surg* 2012;94:97–103.

432. Jenkins D, Mayer E, Screaton N, Madani M. State-of-the-art chronic thromboembolic pulmonary hypertension diagnosis and management. *Eur Respir Rev* 2012;21:32–39.

433. Vuylsteke A, Sharples L, Charman G, Kneeshaw J, Tsui S, Dunning J, Wheaton E, Klein A, Arrowsmith J, Hall R, Jenkins D. Circulatory arrest versus cerebral perfusion during pulmonary endarterectomy surgery (PEACOG): a randomised controlled trial. *Lancet* 2011;378:1379–1387.

434. Thistlethwaite PA, Madani MM, Kemp AD, Hartley M, Auger WR, Jamieson SW. Venovenous extracorporeal life support after pulmonary endarterectomy: indications, techniques, and outcomes. *Ann Thorac Surg* 2006;82:2139–2145.

435. Berman M, Tsui S, Vuylsteke A, Snell A, Colah S, Latimer R, Hall R, Arrowsmith JE, Kneeshaw J, Klein AA, Jenkins DP. Successful extracorporeal membrane oxygenation support after pulmonary thromboendarterectomy. *Ann Thorac Surg* 2008;86: 1261–1267.

436. Mydin M, Berman M, Klein A, Tsui S, Dunning J, Valchanov K, Vuylsteke A, Jenkins DP. Extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to pulmonary endarterectomy. *Ann Thorac Surg* 2011;92:e101–e103.
437. Hughes RJ, Jai's X, Bonderman D, Suntharalingam J, Humbert M, Lang I, Simonneau G, Pepke-Zaba J. The efficacy of bosentan in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a 1-year follow-up study. *Eur Respir J* 2006;28:138–143.
438. Skoro-Sajer N, Bonderman D, Wiesbauer F, Harja E, Jakowitsch J, Klepetko W, Kneussl MP, Lang IM. Treprostinil for severe inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb Haemost* 2007;5:483–489.
439. Reichenberger F, Voswinckel R, Enke B, Rutsch M, Fechtali EE, Schmehl T, Olschewski H, Schermuly R, Weissmann N, Ghofrani HA, Grimminger F, Mayer E, Seeger W. Long-term treatment with sildenafil in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2007;30:922–927.
440. Jai's X, D'Armini AM, Jansa P, Torbicki A, Delcroix M, Ghofrani HA, Hoeper MM, Lang IM, Mayer E, Pepke-Zaba J, Perchenet L, Morganti A, Simonneau G, Rubin LJ. 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.
441. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, Hoeper MM, Jansa P, Kim NH, Mayer E, Simonneau G, Wilkins MR, Fritsch A, Neuser D, Weimann G, Wang C. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2013;369:319–329.
442. Reesink HJ, Surie S, Kloek JJ, Tan HL, Tepaske R, Fedullo PF, Bresser P. Bosentan as a bridge to pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;139:85–91.

443. Feinstein JA, Goldhaber SZ, Lock JE, Ferndandes SM, Landzberg MJ. Balloon pulmonary angioplasty for treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2001;103:10–13.
444. Kataoka M, Inami T, Hayashida K, Shimura N, Ishiguro H, Abe T, Tamura Y, Ando M, Fukuda K, Yoshino H, Satoh T. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv* 2012;5:756–762.
445. Mizoguchi H, Ogawa A, Munemasa M, Mikouchi H, Ito H, Matsubara H. Uninflated balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv* 2012;5:748–755.
446. Sugimura K, Fukumoto Y, Satoh K, Nochioka K, Miura Y, Aoki T, Tatebe S, Miyamichi-Yamamoto S, Shimokawa H. 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.
447. Inami T, Kataoka M, Shimura N, Ishiguro H, Yanagisawa R, Taguchi H, Fukuda K, Yoshino H, Satoh T. Pulmonary edema predictive scoring index (PEPSI), a new index to predict risk of reperfusion pulmonary edema and improvement of hemodynamics in percutaneous transluminal pulmonary angioplasty. *JACC Cardiovasc Interv* 2013;6:725–736.
448. Andreassen AK, Ragnarsson A, Gude E, Geiran O, Andersen R. Balloon pulmonary angioplasty in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Heart* 2013;99:1415–1420.
449. Rubin LJ, Hoeper MM, Klepetko W, Galie` N, Lang IM, Simonneau G. Current and future management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: from diagnosis to treatment responses. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:601–607.
450. Peacock A. Pulmonary hypertension due to chronic hypoxia. *BMJ* 1990;300:763.
451. Recommendations on the management of pulmonary hypertension in clinical

practice. *Heart* 2001;86(Suppl 1):i1–i13.

452. Consensus statement on the management of pulmonary hypertension in clinical practice in the UK and Ireland. *Thorax* 2008;63(Suppl 2):ii1–ii41.

453. Barbera JA, Escribano P, Morales P, Gomez MA, Oribe M, Martinez A, Roman A, Segovia J, Santos F, Subirana MT. [Standards of care in pulmonary hypertension. Consensus statement of the Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR) and the Spanish Society of Cardiology (SEC)]. *Rev Esp Cardiol* 2008;61:170–184.

454. Armstrong I, Rochnia N, Harries C, Bundock S, Yorke J. The trajectory to diagnosis with pulmonary arterial hypertension: a qualitative study. *BMJ Open* 2012;2:e000806.

455. Ghofrani HA, Distler O, Gerhardt F, Gorenflo M, Grunig E, Haefeli WE, Held M, Hoeper MM, Kahler CM, Kaemmerer H, Klose H, Kollner V, Kopp B, Mebus S, Meyer A, Miera O, Pittrow D, Riemekasten G, Rosenkranz S, Schranz D, Voswinckel R, Olschewski H. Treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH): updated Recommendations of the Cologne Consensus Conference 2011. *Int J Cardiol* 2011;154(Suppl 1):S20–S33.

456. Vachiery JL, Gaine S. Challenges in the diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev* 2012;21:313–320.

Հավելված 1.

Սրտաբանների եվրոպական ընկերության (ESC) ապացույցների որակի դասակարգում

Խորհուրդների դասը	Հիմքում տեսակները	ընկած ապացույցների տրվող ձևակերպումները
Դաս I	Ապացույցներ կամ ըդնհանուր համաձայնություն այն մասին, որ տվյալ բուժումը կամ միջամտությունը արդյունավետ է, օգտակար	Խորհուրդ է տրվում/ ցուցված է
Դաս II	Իրարամերժ ապացույցներ կամ կարծիքների	

	տարածայնություն տվյալ բուժման կամ միջամտության արդյունավետության վերաբերյալ	
Դաս IIa	Ապացույցների կամ կարծիքների մեծամասնությունը բուժման/միջամտության օգտակարության և արդյունավետության մասին է վկայում	Հարկավոր է քննարկել
Դաս IIb	Արդյունավետությունը/օգտակարությունը բավարար հիմնվորված չէ ապացույցներով/կարծիքներով	Կարելի է քննարկել
Դաս III	Ապացույցներ կամ ըդիանուր համաձայնություն տվյալ բուժման կամ միջամտության անարդյունավետության, օգտակար չլինելու և որոշ դեպքերում նույնիսկ վնասակար լինելու վերաբերյալ	Խորհուրդ չի տրվում

Ապացույցների մակարդակը

A մակարդակի ապացույցներ	Բազմաթիվ ՊԲՎՓ-ից կամ մետա վերլուծություններից ձեռքբերված տեղեկատվություն
B մակարդակի ապացույցներ	Եզակի պատահական բաշխմամբ վերահսկվող փորձարկումից կամ լայնածավալ ոչ ՊԲՎՓ-ից ձեռքբերված տեղեկատվություն
C մակարդակի ապացույցներ	Փորձագետների համաձայնություն և/կամ փոքրածավալ հետազոտություններ, հետահայաց հետազոտություններ, տեղեկատվական ռեգիստրներ