



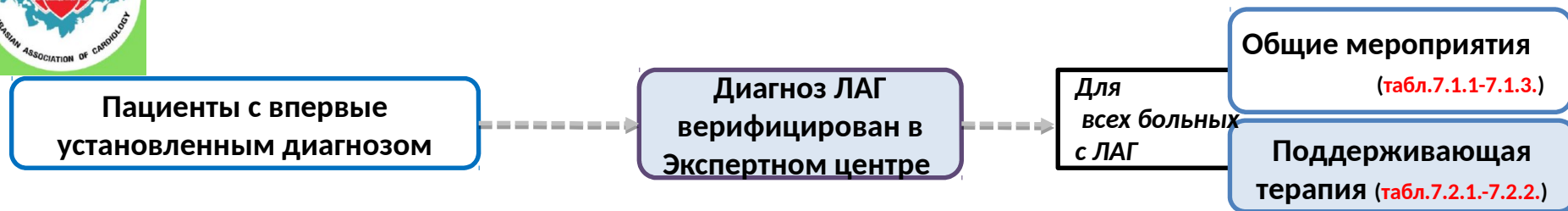
VII Всероссийский конгресс «ЛЁГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ»

11-12 декабря 2019г.

***Рекомендации по диагностике и лечению
легочной гипертензии 2019г.
(ЧАСТЬ II)***



Алгоритм лечения пациентов ЛАГ (группа 1)



7.1. Общие мероприятия

- 7.1.1. Рекомендации по физической активности
- 7.1.2. Путешествия
- 7.1.3. Беременность/ роды; заместительная гормональная терапия в постменопаузе
- 7.1.4. Профилактика инфекционных заболеваний
- 7.1.5. Хирургическая помощь
- 7.1.6. Контроль уровня гемоглобина
- 7.1.7. Психологическая помощь



7.1. Общие мероприятия

7.1.1. Рекомендации по физической активности

Больным с ЛАГ рекомендуются ежедневные дозированные и регулируемые физические нагрузки, не вызывающие усугубления симптоматики [7,58].	IIa	B
Больным с ЛАГ, получающим адекватную терапию, рекомендовано проведение реабилитации для улучшения физического статуса в рамках специальных программ под постоянным контролем медицинского персонала [7,58].	IIa	B
Больным с ЛАГ не рекомендуются чрезмерные физические нагрузки [7].	III	C
Больным с ЛАГ не рекомендуются физические нагрузки, сопровождающиеся появлением выраженной одышки, синкопе, боли в груди [2,7].	III	C
Больным с ЛАГ не рекомендуются физические нагрузки после еды, при неблагоприятном температурном режиме [2,7].	III	C



Общие рекомендации: беременность/ роды; заместительная гормональная терапия в постменопаузе

Пациенткам с ЛАГ рекомендуется надежное предохранение от беременности [2,7,60].	I	C
Пациенткам с ЛАГ рекомендуется использование эстроген-несодержащих контрацептивов, барьерных методов контрацепции, проведение хирургической стерилизации [7,61].	I	C
Пациенткам с ЛАГ для достижения надежного эффекта рекомендуется сочетать два метода контрацепции [7].	I	C
Заместительная гормональная терапия рекомендуется пациенткам с ЛГ в постменопаузе при выраженных климактерических симптомах на фоне применения адекватной антикоагулянтной терапии [2,7].	IIa	B



Рекомендации по общим мероприятиям

Больным с ЛАГ рекомендуется вакцинация от гриппа и пневмококковой инфекции [2,7].	I	C
Пациентам с ЛАГ рекомендована помощь психолога/ психиатра [7].	I	C
Назначение O₂ во время авиаперелетов показано больным ЛАГ с функциональным классом III-IV (ВОЗ) при парциальном давлении O₂ в артериальной крови менее 8 кПА (60 мм рт.ст.) [7,8].	IIa	C
При проведении хирургических вмешательств эпидуральная анестезия рекомендуется в качестве первого выбора больным с ЛАГ [3,7].	IIa	C



7.2. Лекарственная терапия

7.2.1. Поддерживающая терапия:

7.2.1.1. антитромботическая терапия

7.2.1.2. диуретики

7.2.1.3. сердечные гликозиды

7.2.1.4. оксигенотерапия

7.2.1.5. Лечение аритмий

При выборе антиаритмических препаратов у больных с ЛАГ предпочтение отдается амиодарону, который не обладает отрицательным инотропным действием [1,7].

7.2.1.6. Лечение в БИТ

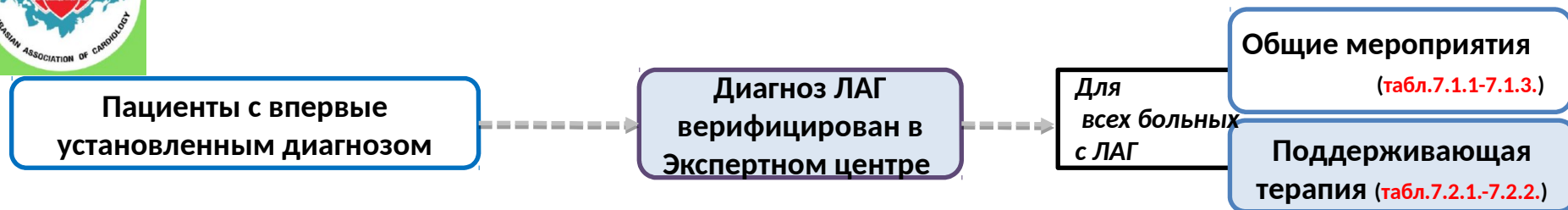
- Лечение прогрессирующей правожелудочковой сердечной недостаточности
- Вспомогательное кровообращение

7.2.2. специфическая терапия:

- БКК
- антагонисты рецепторов эндотелина
- ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5
- стимуляторы растворимой гуанилатциклазы
- простаноиды
- агонисты рецепторов простациклина [1,2,7].



Алгоритм лечения пациентов ЛАГ (группа 1)



7.2.1. Поддерживающая терапия

Больным ЛГ с явлениями правожелудочковой сердечной недостаточности и задержки жидкости рекомендуется назначение диуретиков [2,7].	I	C
Длительная постоянная терапия O ₂ рекомендуется больным с ЛГ при парциальном давлении O ₂ в артериальной крови менее 8 кПа (60 мм рт.ст.) [7].	I	C
Лечение анемии/ дефицита железа рекомендуется больным с ЛГ [7].	IIb	C
Назначение дигоксина рекомендуется больным ЛГ с наджелудочковыми тахиаритмиями с целью урежения желудочкового ритма [2,7,].	IIb	C
Назначение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина, β- адреноблокаторов, ивабрадина не рекомендуется больным с ЛАГ при отсутствии сопутствующей патологии- артериальной гипертензии ишемической болезни сердца, левожелудочковой сердечной недостаточности [3,7].	III	C

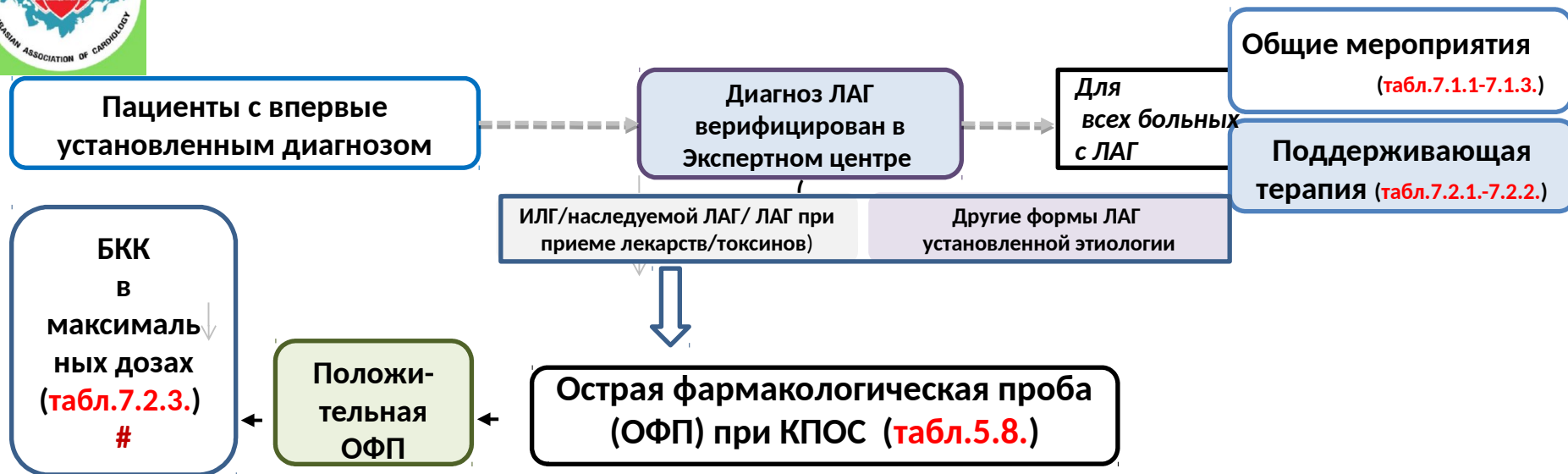


Антитромботическая терапия у больных с ЛГ

ОАК могут быть рекомендованы больным с ИЛГ, наследуемой ЛАГ, ЛАГ вследствие приема аноректиков [2,3,7].	IIb	C
При ассоциированных формах ЛАГ решение о назначении ОАК должно приниматься индивидуально на основании оценки соотношения риск/ польза [7].	IIa	B
В качестве альтернативы варфарину пациентам ЛГ с повышенным риском кровотечений или непереносимостью препарата, рекомендуется назначение низкомолекулярных гепаринов [2,3].	IIa	B
Назначение новых оральных антикоагулянтов не рекомендуется пациентам с ЛАГ.	III	C
Назначение новых оральных антикоагулянтов может рассматриваться у пациентов ХТЭЛГ при невозможности назначения варфарина/ НМГ.	IIb	C
Назначение дезагрегантов рекомендуется больным ЛАГ с положительной пробой на вазореактивность, а также при непереносимости ОАК [2].	IIa	C



Алгоритм лечения пациентов ЛАГ (группа 1)

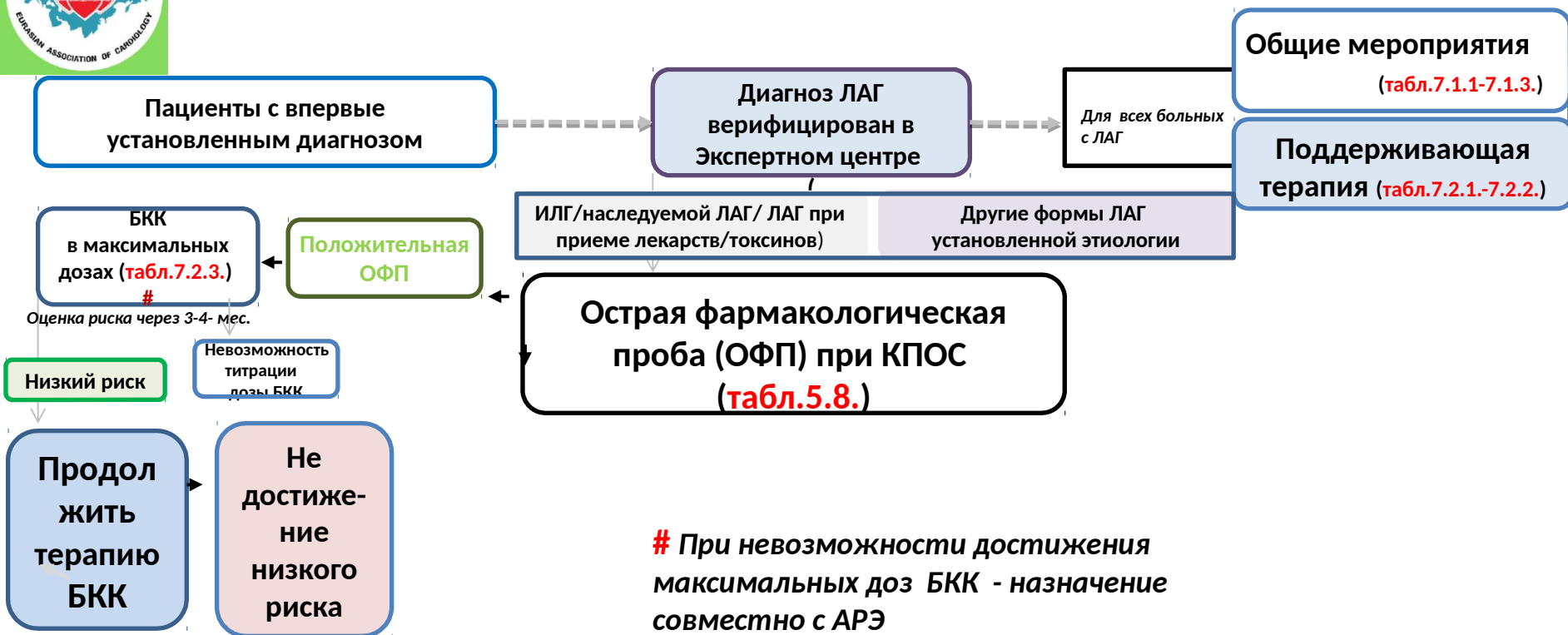


7.2.2.1. Блокаторы кальциевых каналов

БКК в максимально переносимых дозах рекомендуются для лечения больных с идиопатической/наследуемой ЛАГ, ЛАГ вследствие приема лекарств при положительной ОФП [3,7].	I	C
Больным с идиопатической/наследуемой ЛАГ, ЛАГ вследствие приема лекарств, получающим БКК в высоких дозах, требуется тщательный динамический контроль с проведением повторного визита через 3-4 мес. после инициации терапии [3,7].	I	C
Продолжение лечения БКК в высоких дозах рекомендуется больным с идиопатической/наследуемой ЛАГ, ЛАГ вследствие приема лекарств при достижении низкого риска под тщательным динамическим контролем каждые 6-12 мес. [3,7]	I	C
Больным с идиопатической/наследуемой ЛАГ, ЛАГ вследствие приема лекарств при сохранении промежуточного/ высокого риска на фоне лечения БКК в высоких дозах рекомендуется эскалация терапии с присоединением др. ЛАГ- специфического препарата [3,7].	IIa	C
Назначение БКК в высоких дозах не рекомендуется больным ЛАГ без проведения ОФП или отсутствии вазореактивности, за исключением клинических ситуаций, когда назначение стандартных доз препаратов обусловлено другими показаниями [3,7].	III	C



Алгоритм лечения пациентов ЛАГ (группа 1)



Оценка риска каждые 6-12 мес.

Больным с идиопатической/наследуемой ЛАГ, ЛАГ вследствие приема лекарств при положительной ОФП и не достижении максимальных доз БКК рекомендуется присоединить к терапии АРЭ [3,7].

IIa

C

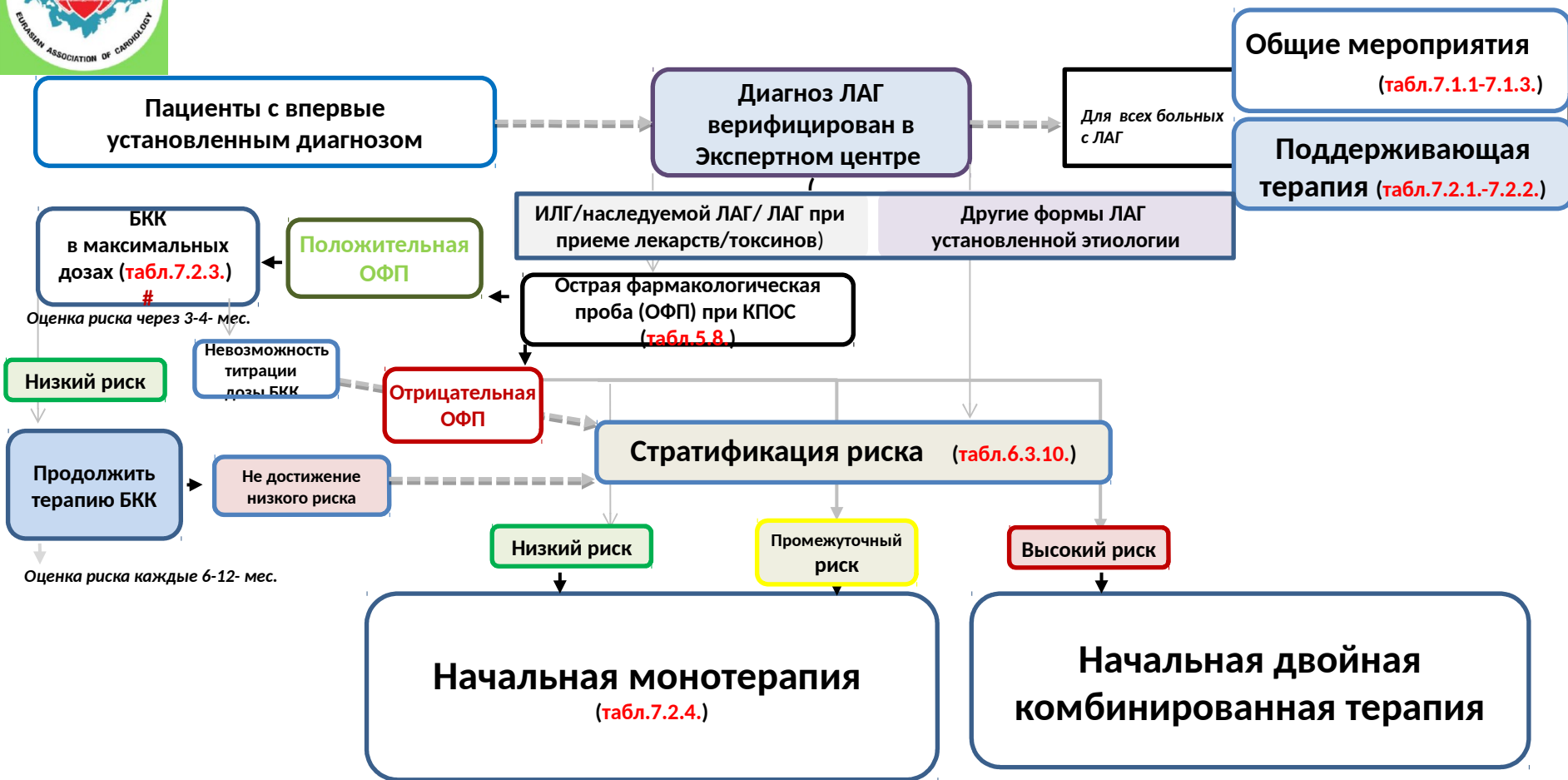
Больным с идиопатической/наследуемой ЛАГ, ЛАГ вследствие приема лекарств при положительной ОФП и не достижении максимальных доз БКК рекомендуется присоединить к терапии др. специфические препараты [3,7].

IIa

C



Алгоритм лечения пациентов ЛАГ (группа 1)



- антагонисты рецепторов эндотелина
- ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5
- стимуляторы растворимой гуанилатциклазы
- простаноиды
- агонисты рецепторов простаглицина [1,2,7].

Оценка риска при легочной артериальной гипертензии

Параметры риска	Низкий риск <5%	Промежуточный риск 5-10%	Высокий риск > 10%
Клинические признаки ХСН	нет	нет	да
Прогрессирование заболевания	нет	постепенное	быстрое
Синкопе	нет	редкие	повторные
ФК	I, II	III	IV
Дистанция в Т6МХ	>440 м	165-440 м	<165 м
Кардиопульмональный тест	VO2 пик. > 15мл/мин/кг VE/VCO2 < 36л/мин	VO2 пик. 11- 15мл/мин/кг VE/VCO2 36-44,9л/мин	VO2 пик. < 11мл/мин/кг VE/VCO2 ≥ 45л/мин
BNP/ NT-proBNP	BNP < 50нг/мл/ NT-proBNP < 300нг/мл	BNP 50-300нг/мл/ NT-proBNP 300-1400 нг/мл	BNP > 300 нг/мл/ NT-proBNP > 1400нг/мл
ЭхоКГ /КТ/МРТ	Площадь ПП < 18 см ² Отсутствие выпота в перикарде	Площадь ПП 18-26см ² Небольшой перикардальный выпот	Площадь ПП > 26 см ² Перикардальный выпот
Гемодинамика	ДПП < 8 мм рт.ст. СИ ≥ 2,5 л/мин/м ² SvO2 > 65%	ДПП 8 -14мм рт.ст. СИ 2,0--2 4 л/мин/м ² SvO2 60-65%	ДПП > 14 мм рт.ст. СИ < 2,0 л/мин/м ² SvO2 < 60%



7.2.2.2. Антагонисты рецепторов эндотелина

- **Амбризентан**- несульфонамидный АРЭ, производное пропаноевой кислоты, селективный антагонист ЭТА-рецепторов.
- РКИ ARIES-1 и ARIES-2 у больных с ИЛГ, ЛАГ-СЗСТ и ЛАГ-ВИЧ: улучшение клинической симптоматики, толерантности к нагрузкам, гемодинамических параметров, увеличение времени до развития клинического ухудшения. Достигнутые эффекты сохранялись, по меньшей мере, в течение 1 года постоянной терапии.
- В РКИ эффективность установлена преимущественно у пациентов ИЛГ/наследуемой ЛАГ, ЛАГ-СЗСТ при ФК II-III (**табл.7.2.4.**).
- Рекомендованная доза: 5мг 1 раз в сутки с титрацией дозы до 10мг.
- Частота нарушений функции печени составляет 0,8-3%, что требует ежемесячного контроля печеночных ферментов. На фоне терапии амбризентаном чаще по сравнению с другими АРЭ возникают периферические отеки.
- В РФ и Казахстане амбризентан показан для лечения больных ЛАГ с ФК II-III (ВОЗ) для **улучшения переносимости физической нагрузки, замедления прогрессирования клинических симптомов.**



7.2.2.2. Антагонисты рецепторов эндотелина

Бозентан - первый препарат класса, АРЭ неселективного действия.

- Эффективность бозентана показана у больных с ИЛГ, ЛАГ-СЗСТ, синдроме Эйзенменгера в 6 РКИ (исследование 351, BREATHE-1, BREATHE-2, BREATHE-5, EARLY, COMPASS-2) в виде улучшения переносимости физических нагрузок, ФК, гемодинамических и ЭхоКГ-параметров, увеличения времени до развития клинического ухудшения.
- Начальная доза: 62,5мг 2 раза в сутки с титрацией через 4 недели до 125мг два раза после оценки активности печёночных трансаминаз, в дальнейшем требуется тщательный ежемесячный контроль.
- Повышение уровня трансаминаз отмечается примерно у 10% больных, что является дозозависимым и часто обратимым после уменьшения дозы или отмены препарата.
- В РФ, Республике Беларусь, Казахстане бозентан рекомендован для лечения пациентов ЛАГ с ФК II–IV (ВОЗ) с целью **улучшения толерантности к физическим нагрузкам и клинических симптомов, замедления темпов прогрессирования заболевания у взрослых и детей старше 1го года** (ИЛГ/наследуемая; ЛАГ вследствие ССД при отсутствии значимого интерстициального поражения легких; ЛАГ при ВПС, в частности, при синдроме Эйзенменгера).



7.2.2.2. Антагонисты рецепторов эндотелина

Мацитентан - двойной АРЭ с тканевой специфичностью за счет оптимизированных физико-химических свойств.

- В РКИ SERAPHIN 742 пациентов с ЛАГ мацитентан в дозах 3 или 10 мг однократно в сутки по сравнению с плацебо назначался, в среднем, на протяжении 100 нед. Мацитентан в дозе 3 мг (ОР 0,70 (97,5% ДИ, 0,52-0,96; p=0,01) и 10 мг (ОР 0,55 (97,5% ДИ, 0,39-0,76; p=0,001) в сравнении с плацебо приводил к снижению риска заболеваемости/ смертности пациентов с ЛАГ на 30% и 45% соответственно.
- У больных, ранее получавших ЛАГ-специфическую терапию ИФДЭ5, пероральными или ингаляционными простаноидами мацитентан в дозе 10мг/ сутки приводил к снижению риска заболеваемости/ на 38% [3,7].
- Частота повышения уровня трансаминаз не отличалась от плацебо; у 4,3% пациентов, получавших мацитентан 10 мг было отмечено снижение гемоглобина в крови ≤ 8 г /л.
- В РФ мацитентан показан для длительного лечения пациентов ЛАГ с ФК II -III : при ИЛГ/наследуемой ЛАГ; ЛАГ с компенсированным неосложненным ВПС; ЛАГ-СЗСТ **для предотвращения прогрессирования ЛАГ** (смерть, потребность в назначении в/в или п/к простаноидов, клиническое ухудшение ЛАГ (↓ дистанции в Т6МХ, ухудшение клинической симптоматики, потребность в дополнительной ЛАГ- специфической терапии) в виде монотерапии или в комбинации (табл.7.2.3., 7.2.4).



7.2.2.3. Ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5

- **Силденафил**- селективный ингибитор цГМФ- зависимой фосфодиэстеразы типа 5. Единственный ИФДЭ5, одобренный по показанию ЛАГ.
- В неконтролируемых клинических исследованиях силденафил применялся при ИЛГ, ЛАГ, ассоциированной с СЗСТ, ВПС, при ХТЭЛГ в разовых дозах 25-75мг 2-3 раза в сутки и вызывал улучшение гемодинамики, толерантности к физическим нагрузкам.
- В РКИ SUPER-1 у 278 больных с ЛАГ, получавших силденафила цитрат в дозах 20, 40, 80мг 3 раза в сутки, отмечалось улучшение клинической симптоматики, гемодинамики, толерантности к физическим нагрузкам, сопоставимый прирост ДбМХ.
- Описаны редкие побочные эффекты препарата- головная боль, заложенность носа, приливы, нарушения зрения, диспепсия.
- Рекомендованная доза составляет 20 мг 3 раза в сутки (**табл.7.2.4.**). В клинической практике у ряда больных требуется повышение дозы до 40-80 мг 3 раза в сутки.
- В РФ, Республике Беларусь, Казахстане, Кыргызстане силденафил одобрен для лечения больных ЛАГ с целью **улучшения переносимости физических нагрузок, замедления прогрессирования СИМПТОМОВ.**



7.2.2.4. Стимуляторы растворимой гуанилатциклазы

Риоцигуат - единственный препарат класса, одобренный для лечения пациентов с ЛАГ и

неоперабельной, резидуальной формами ХТЭЛГ.

- В РКИ PATENT-1 показано улучшение клинической симптоматики, толерантности к нагрузкам, гемодинамических параметров, ФК, увеличение времени до развития клинического ухудшения при назначении риоцигуата в дозе до 2,5 мг 3 раза в сутки у 443 больных с ЛАГ. Средний прирост ДбМХ (первичная конечная точка) к 12 нед. лечения в группе риоцигуата составил **30 м** (-6м в группе плацебо) ($p < 0,001$). Достоверное улучшение отмечалось у больных, получавших предшествующую ЛАГ-специфическую терапию (44% и 6% пациентов получали АРЭ или простаноиды соответственно).

- В РКИ CHEST у 261 больного с неоперабельной ХТЭЛГ (72%) или персистирующей/резидуальной ЛГ после ТЭЭ (28%) плацебо-корригированный прирост ДбМХ в группе риоцигуата составил в среднем **+46 м** ($p < 0,0001$), в подгруппе неоперабельных больных **+54 м**, резидуальной ЛГ **+27м** [91]. При анализе вторичных конечных точек наблюдалось статистически достоверное улучшение ЛСС, ср.ДЛА и СИ ($p < 0,0001$), индекса по Боргу ($p = 0,0035$), качества жизни по опроснику EQ-5D ($p < 0,0001$), уровня NT-proBNP ($p < 0,0001$) и ФК ($p = 0,0026$). 2-х летняя выживаемость на фоне терапии риоцигуатом в РКИ CHEST-2 составила 93% [92].

- Риоцигуат одобрен в РФ и Казахстане для лечения больных с ЛАГ с целью **улучшения переносимости физических нагрузок и предотвращения прогрессирования** (ИЛГ, наследуемая ЛАГ, ЛАГ-СЗСТ). Для больных с ХТЭЛГ (резидуальная и неоперабельные формы) препарат показан с целью **улучшения переносимости физических нагрузок**.



7.2.2.5. Простаноиды

- **Илопрост** - химически стабильный аналог ПЦ, который применяется в аэрозольной форме для ингаляций.
- В РКИ AIR-1 включались больные с ЛАГ и неоперабельной ХТЭЛГ. Ингаляции в дозе 2,5-5мкг проводились 6-9 раз в день (в среднем до 30 мкг в сутки). При использовании обычных небулайзеров длительность ингаляции составляет 15 минут, применение УЗ- небулайзеров позволяет уменьшить время ингаляции до 5 мин. Илопрост улучшал клиническую симптоматику, толерантность к физическим нагрузкам, снижал ЛСС и частоту клинических событий.
- В исследовании STEP у 60 больных, принимавших бозентан, присоединение илопроста приводило к увеличению Д6МХ по сравнению с плацебо ($p < 0,051$).
- Ингаляционный илопрост одобрен в РФ и Казахстане для лечения пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами ЛГ: ИЛГ/ наследуемой ЛАГ, ЛАГ-СЗСТ, ЛАГ на фоне приема лекарственных препаратов, неоперабельных форм ХТЭЛГ с целью **улучшения переносимости физических нагрузок и предотвращения прогрессирования** .



7.2.2.6. Агонисты рецепторов простаглицлина

- **Селексипаг** - первый селективный агонист рецепторов ПЦ (IP) для перорального назначения.

- В РКИ GRIPHON у 1156 пациентов с ЛАГ селексипаг в виде монотерапии или в комбинации с АРЭ и/ или ИФДЭ5 снижал риск наступления первичной конечной точки заболеваемости/ смертности (смерть от всех причин, госпитализация в связи с ухудшением ЛАГ, потребность в проведении трансплантации легких или предсердной септостомии, парентеральной терапии простаноидами или постоянной O₂-терапии, клиническое ухудшение ЛАГ) на **39%** (ОР 0,61; p=0,0001). Снижение риска не зависело от режима предшествующей специфической терапии.

- Начальная доза: 200 мкг 2 раза в сутки с дальнейшей титрацией до максимальной 1200 мкг 2 раза в сутки. 23% пациентов получали низкие дозы (200-400 мкг), 30%- средние дозы (600-1000 мкг), а большинство пациентов - высокие дозы селексипага, которые варьировали от 1200 до 1600 мкг два раза в сутки.

- В РФ селексипаг рекомендуется для лечения пациентов ЛАГ с ФК II-III (ВОЗ) для **предотвращения прогрессирования ЛАГ** (смерть, потребность в назначении в/в или п/к простаноидов, клиническое ухудшение ЛАГ (уменьшение ДбМХ, ухудшение клинической симптоматики, потребность в дополнительной ЛАГ- специфической терапии) в виде монотерапии или в комбинации с АРЭ и/ или ИФДЭ5 .



Начальная монотерапия у больных ЛАГ

Класс рекомендаций/ уровень достоверности доказательств

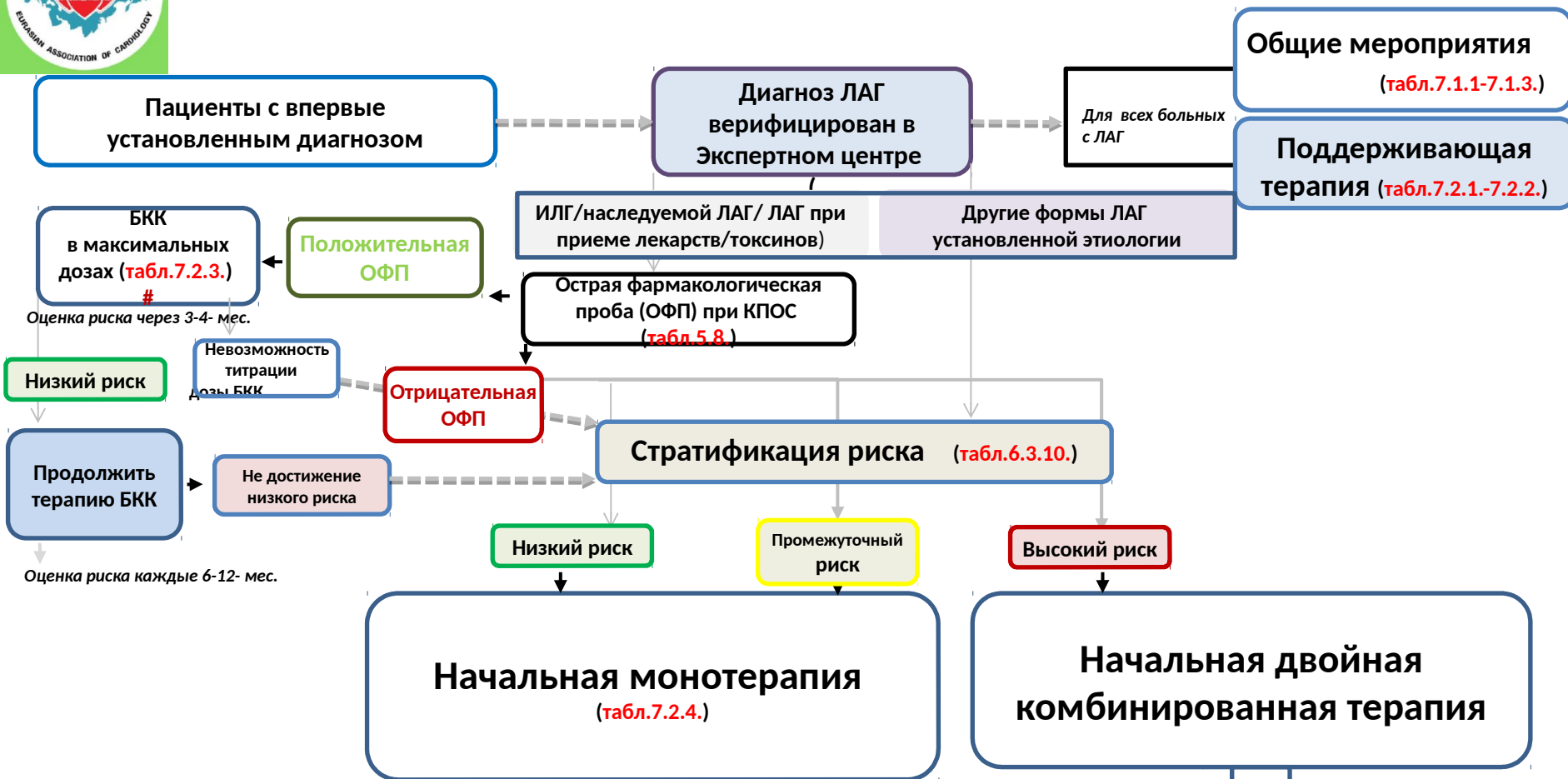
Группы препаратов

		ФК II		ФК III		ФК IV	
Блокаторы кальциевых каналов *		I	C	I	C	-	-
Антагонисты рецепторов эндотелина	Амбризентан	I	A	I	A	IIb	C
	Бозентан	I	A	I	A	IIb	C
	Мацитентан	I	B	I	B	IIb	C
Ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа	Силденафил	I	A	I	A	IIb	C
Стимуляторы гуанилатциклазы	Риоцигуат	I	B	I	B	IIb	C
Аналоги простаглицлина	Ингаляционный илопрост	-	-	I	B	IIb	C
Агонисты рецепторов ПЦ	Селекспаг	I	B	I	B	-	-

* - только для пациентов с ИЛГ, наследуемой ЛАГ или ЛАГ на фоне приема лекарств с положительной ОФП



Алгоритм лечения пациентов ЛАГ (группа 1)



Рекомендуется пациентам с высоким риском летальности (>10%) в течение года --
Ингаляционный илопрост + риоцигуат (IIb---C)
Ингаляционный илопрост + силденафил (IIb---C)
Выбор препаратов обусловлен быстротой наступления эффекта.

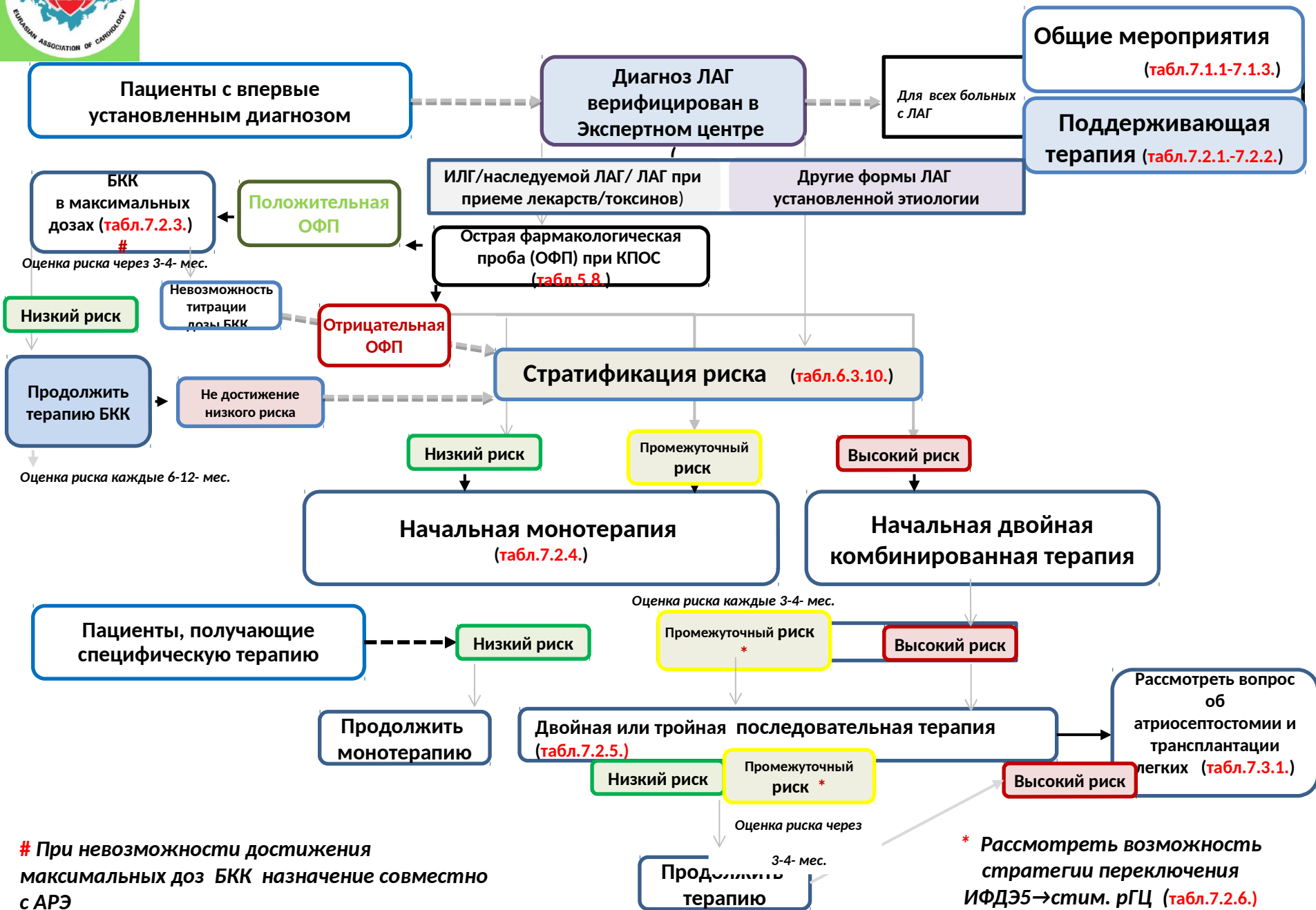


Последовательная комбинированная терапия у больных ЛАГ

Группы препаратов	Класс рекомендаций/ уровень достоверности доказательств					
	ФК II		ФК III		ФК IV	
Силденафил → + мацитентан	I	B	I	B	IIa	C
Бозентан → + риоцигуат	I	B	I	B	IIa	C
АРЭ и/или ИФДЭ5 → + селексипаг	I	B	I	B	IIa	C
Бозентан → + илопрост инг.	IIb	B	IIb	B	IIb	C
Силденафил → + амбризентан	IIb	C	IIb	C	IIb	C
Силденафил → + бозентан	IIb	C	IIb	C	IIb	C
Бозентан → + силденафил	IIb	C	IIb	C	IIb	C
Другие двойные комбинации	IIb	C	IIb	C	IIb	C
Другие тройные комбинации	IIb	C	IIb	C	IIb	C
Риоцигуат ↔ +ИФДЭ5	III	B	III	B	III	B



Алгоритм лечения пациентов ЛАГ (группа 1)





Рекомендации по оптимизации специфической терапии

При неэффективности терапии ИФДЭ5 у пациентов с ЛАГ при сохранении промежуточного риска, в т.ч. ФК III (ВОЗ), рекомендуется замена препарата на риоцигуат [3].	IIa	B
Прием риоцигуата рекомендуется через 24 часа после приема последней дозы силденафила [96].	IIa	B
Замена бозентана на мацитентан в связи с установленным межлекарственным взаимодействием рекомендуется у пациентов, получающих силденафил, варфарин, гормональные контрацептивы [98].	IIb	C
Прием мацитентана рекомендуется через 24 часа после приема последней дозы бозентана или амбризентана [98].	IIb	C
Переключение с силденафила на риоцигуат не рекомендуется у пациентов с высоким риском летальности, клинически нестабильных пациентов или при развитии клинического ухудшения [3].	III	C
Переключение с др. АРЭ на мацитентан не рекомендуется у пациентов с высоким риском летальности, клинически нестабильных пациентов или при развитии клинического ухудшения [3].	III	C

7.2.2.9. Потенциальные лекарственные взаимодействия

ЛП	Механизм взаимодействия	Взаимодействующее лекарство	Результат взаимодействия и рекомендации
Амбризентан	?	Циклоспорин А	Соблюдать осторожность при совместном назначении. Доза амбризентана должна быть ↓ до 5мг.
Бозентан	Индуктор CYP3A4	Силденафил	Концентрация Силденафила ↓ на 50%., бозентана- ↑ на 50%. Не требуется коррекция доз др. любых лекарств.
	Субстрат CYP3A4	Циклоспорин	Концентрация Циклоспорина ↓ на 50%., концентрация бозентана- ↑ в 4 раза.
	Субстрат CYP3A4	Эритромицин	↑ концентрация Бозентана. При кратковременном назначении коррекция дозы может не потребоваться.
	Субстрат CYP3A4	Кетоконазол	Концентрация Бозентана ↑ в 2 раза.
	Субстрат CYP3A4+ингибитор помпы желчных солей	Глибенкламид	↑ вероятность повышения трансаминаз. Потенциальный риск ↓ гипогликемического эффекта глибенкламида. Сочетание противопоказано.
	Субстрат CYP2C9 и CYP3A4	Флуконазол, Амиодарон	Значительно ↑ концентрация Бозентана. Сочетание потенциально противопоказано.
	Индукторы CYP2C9 и CYP3A4	Рифампицин, фенитоин	Концентрация Бозентана ↓ на 58%. Потребность в коррекции дозы не установлена.
	Индукторы CYP2C9	Ингибиторы ГМГКоАредуктазы	Концентрация Симвастатина ↓ на 50%. Эффект вероятен при назначении Аторвастатина. Необходим контроль за уровнем холестерина.
	Индукторы CYP2C9	Варфарин	↑ метаболизм Варфарина → потребность в коррекции дозы препарата. В начале терапии контроль МНО, в дальнейшем коррекция дозы, как правило, не требуется.
	Индукторы CYP2C9 и CYP3A4	Гормональные контрацептивы	↓ концентрация гормонов. Надежность контрацепции снижается.



7.3. Хирургическое лечение

7.3.1. Предсердная септостомия

Предсердная септостомия должна проводиться в экспертных центрах, располагающих соответствующим опытом [7].	IIa	B
Проведение предсердной септостомии рекомендуется больным ЛАГ с ФК IV с частыми синкопе и/или рефрактерной правожелудочковой сердечной недостаточностью, несмотря на проводимую терапию, при недоступности ЛАГ-специфической терапии; в том числе перед трансплантацией легких [2,7].	IIa	B
Проведение предсердной септостомии противопоказано при среднем давлении в правом предсердии выше 20 мм рт.ст., сатурации O ₂ при дыхании атмосферным воздухом менее 85% в покое [2,7].	III	B

7.3.2. Трансплантация легких или комплекса сердце-легкие

Рекомендуется включать в лист ожидания трансплантации билатеральной трансплантации легких или комплекса сердце-легкие, пациентов с высоким риском летальности, несмотря на максимально возможную специфическую терапию [7,105].	I	C
---	---	---



7.4. Целевая стратегия и алгоритм лечения пациентов с ЛАГ

ФК (ВОЗ)	I-II
ЭхоКГ/ МРТ	Нормальные или почти нормальные размеры и функция ПЖ
Гемодинамика	Нормализация функции ПЖ (ДПП <8 мм рт.ст. и СИ> 2.5 - 3.0 л/мин/м²)
Тест 6-минутной ходьбы	Дистанция > 380-440 м
Кардиопульмональный нагрузочный тест	Пиковое потребление O₂ > 15 мл/мин/кг и Вентиляционный эквивалент CO₂ < 45л/мин/л/мин
BNP	В норме



7.5. Перечень ЛАГ-специфических препаратов

в странах Евразийского содружества

Лекарственный препарат	Форма	Дозировки	Страна	Показания к применению	ФК (ВОЗ)
Риоцигуат	Табл.	0,5 мг 1,0 мг 1,5 мг 2,0 мг 2,5 мг	Россия, Казахстан	<ul style="list-style-type: none">ХТЭЛГ Для лечения взрослых пациентов с целью увеличения переносимости физических нагрузок, при: <ul style="list-style-type: none">- неоперабельной ХТЭЛГ,- персистирующей или рецидивирующей ХТЭЛГ после оперативного лечения. <ul style="list-style-type: none">ЛАГ Для лечения взрослых пациентов с целью увеличения переносимости физических нагрузок: <ul style="list-style-type: none">- в монотерапии,- в комбинированной терапии с антагонистами рецепторов эндотелина	II-III
Силденафил	Табл.	20мг	Армения, Беларусь, Казахстан, Кыргызстан, Россия, Узбекистан	ЛАГ с целью улучшения толерантности к физической нагрузке	II-III



7.5. Перечень ЛАГ-специфических препаратов в странах Евразийского содружества

Лекарственный препарат	Форма	Дозировки	Страна	Показания к применению	ФК (ВОЗ)
Бозентан	Табл.	62,5; 125мг	Беларусь, Казахстан, Россия	легочная артериальная гипертензия	II-IV
Амбризента н	Табл.	5; 10мг	Россия, Казахстан	легочная артериальная гипертензия	II-IV
Мацитентан	Табл.	10мг	Россия	легочная артериальная гипертензия	II-III
Илопрост	Ингал.	10 мкг/мл	Россия	— идиопатическая (первичная)/ семейная ЛАГ, ЛАГ, обусловленная заболеванием соединительной ткани или действием лекарственных средств или токсинов; — ЛГ вследствие хронических тромбозов и/или эмболии легочной артерии при отсутствии возможности хирургического лечения	III-IV
	Ингал.	10 мкг/мл	Казахстан	лечение идиопатической (первичной) ЛГ у взрослых пациентов для улучшения переносимости физической нагрузки и симптомов	III
Селексипаг	Табл.	200мкг, 800мкг	Россия	ЛАГ	-



8. Особенности диагностики и лечения пациентов с различными формами ЛАГ и ЛГ

Рекомендации по лечению ассоциированных форм ЛАГ (группа I)

При отсутствии клинически значимого кровохарканья у больных с ассоциированными формами ЛАГ могут рассматриваться ОАК при наличии тромбозов или признаков ХСН [3,7].	IIb	C
Больным с портоЛГ назначение оральных антикоагулянтов не рекомендуется [3,7].	III	C
Бозентан рекомендуется больным с синдромом Эйзенменгера ФК III [3,7].	I	B
Для лечения больных с синдромом Эйзенменгера может рассматриваться назначение других АРЭ, ИФДЭ5 и простаноидов [3,7].	IIa	C
Для лечения больных с синдромом Эйзенменгера может рассматриваться назначение комбинированной терапии [3,7].	IIb	C
Назначение БКК не рекомендуется больным с синдромом Эйзенменгера [3,7].	III	C
Трансплантация печени может рассматриваться у больных портоЛГ, достигающим улучшения при назначении специфической терапии [7].	IIb	C
Трансплантация печени не рекомендуется больным с тяжелой, неконтролируемой портоЛГ [7].	III	C
Выбор специфической терапии при ЛАГ-СЗСТ, портоЛГ, ЛАГ-ВИЧ рекомендуется осуществлять с учетом сопутствующей патологии и возможных межлекарственных взаимодействий [7].	IIa	C
Пациенты с ЛВОБ/ЛКГА должны наблюдаться в экспертных центрах с учетом высокого риска развития отека легких при назначении специфической терапии [7].	IIa	C



Рекомендации по лечению ЛГ группы II и III

II	Больным с ЛГ группы II рекомендуется назначение терапии основной патологии [7].	I	C
	Назначение ЛАГ-специфической терапии не рекомендуется больным с ЛГ группы II [7].	III	C
III	Больных с тяжелой ЛГ вследствие патологии легких и/или выраженной дисфункцией ПЖ рекомендуется направлять в экспертные центры с целью тщательного обследования и выбора индивидуальной тактики лечения [3].	I	C
	Назначение ЛАГ-специфической терапии не рекомендуется больным с с ЛГ группы III [7].	III	C

Высокогорная легочная гипертензия

- Наиболее эффективным и безопасным методом лечения ВЛГ является спуск больных на низкогорье [15,107]. В случае невозможности переезда больного для проживания на более низкие высоты методом выбора является *длительная оксигенотерапия (более 18 часов в сутки с обязательным охватом ночного периода)*.
- Опыт лечения ВЛГ весьма ограничен. Максимальная длительность применения ЛП в КИ составила от 2-3 недель до 3-6 месяцев [107-109].
- Для лечения ВЛГ рекомендуется использование: БКК (дилтиазем, амлодипин) [110], ИФДЭ5 (силденафил), ингибиторов карбоангидразы (ацетазоламид) [109].



Рекомендации по лечению ЛГ группы IV

Всем больным с ХТЭЛГ рекомендуется пожизненная антикоагулянтная терапия [3,5,7].	I	C
Легочная тромбэндартерэктомия в условиях глубокой гипотермии и ИК рекомендуется пациентам с верифицированным диагнозом при доказанном тромбоэмболическом генезе патологии, величине ЛСС ≥ 300 дин/см/с⁻⁵ и ср.ДЛА ≥ 25 мм рт. ст. [3,5].	I	C
Больным с неоперабельной или резидуальной ХТЭЛГ с ФК II-IV рекомендуется терапия риоцигуатом [3,5].	I	B
Больным с неоперабельной или резидуальной ХТЭЛГ с ФК II-IV рекомендуется терапия другими ЛАГ-специфическими препаратами [3,5].	IIb	C
При технической возможности рекомендуется проведение БАП легочных артерий больным с неоперабельной или резидуальной ХТЭЛГ с ФК II-IV, несмотря на проводимую специфическую терапию [3,5].	IIa	B