

# Белодробна хипертония (част 1)

Д-р Борислав Георгиев, д-р Елена Костова

Национална кардиологична болница

*През месец април бе публикуван Експертния консенсен документ на Американския колеж по кардиология и на Американската сърдечна асоциация за поведение при болните с белодробна хипертония. В изработването на документа са взели участие представители на Американската гръдна асоциация, на Асоциацията по белодробна хипертония, на Американския колеж на гръдните лекари и на Американската асоциация по ревматология. В следващите няколко броя ще ви запознаем с някои постановки от този документ, както и с основните принципни концепции на тези научни организации.*

Белодробната хипертония е комплексно, мултидисциплинарно заболяване. Напредъкът на науката в тази област доведе до по-цялостно разбиране и разработване на нови терапевтични стратегии за тази болест. Някои от данните стоят в основата на препоръките за лечение на болестта, други области обаче все още са недостатъчно проучени.

## Патогенеза

Белодробната артериална хипертония (БАХ) е синдром, дължащ се на рестрикция на кръвотока през белодробната артериална циркулация поради повишена белодробна съдова резистентност, а по-късно и десностранна сърдечна недостатъчност. Множество патогенетични пътища са въввлечени в развитието на БАХ, включително на молекулно и генетично ниво, касаещи гладкомускулните клетки, ендотелните клетки и адвентицията. Дисбалансът между вазоконстрикторите и вазодилаторите е обект на настоящите терапевтични стратегии, въпреки че вече е известно, че към патогенезата на БАХ има отношение и дисбалансът между пролиферацията и апоптозата (в полза на пролиферативните процеси).

## Класификация и епидемиология

Смятана доскоро за рядко заболяване, по нови данни от френските регистри заболеваемостта от БАХ възлиза на 15/1 000 000. Идиопатичната белодробна артериална хипертония е по-разпространена сред жените и е най-често срещаната форма на мутация на рецептор-2 за костния морфогенетичен протеин (BMPR2), като се унаследява по аутозомно-доминантен механизъм с непълна пенетранност и генетична

антиципация. БАХ се установява и при вродени сърдечни заболявания, заболявания на съединителната тъкан, интоксикации, HIV-инфекция, портална хипертония, хемоглобинопатии и миелопролиферативни заболявания. Тези заболявания формират първа група на БАХ по класификацията на Световната здравна организация (СЗО). Във II група на тази класификация се включва белодробната хипертония при заболяване на лявата сърдечна половина, в III група – белодробна хипертония при белодробно заболяване, в IV група – белодробна хипертония, дължаща се на хронични тромботични и/или емболични заболявания, в V група – белодробна хипертония с множествена етиология (табл. 1).

## Естествено развитие и прогноза

Прогнозата за БАХ е лоша, 1-годишната смъртност при съвременната терапия възлиза на 15%. Прогностични фактори за влошена прогноза са напредналият функционален клас, пониженият физически капацитет при 6-минутен тест с ходене (6MWT) или кардио-пулмонарен тест, високо деснопредсърдно налягане, наличие на деснокамерна дисфункция, нисък сърдечен индекс, повишено ниво на мозъчен натриуретичен пептид и анамнеза за заболяване от групата на склеродермитите.

## Скрининг и диагностична оценка

Пациентите с повишен риск за развитие на БАХ подлежат на периодичен контрол, заедно с пациентите с установена мутация на BMPR2, склеродермия и портална хипертония с индикации за бъбречна трансплантация. Най-целесъобразното изследване на пациентите, суспектни за наличие на белодробна хипертония на базата на анамнестични, физикални, рентгенографски и електрокардиографски данни, е електрокардиограмата (ЕКГ). Изследването за други потенциални етиологични фактори, като тромбоемболично заболяване, също е целесъобразно при всички пациенти с подозрение за БАХ. Диагнозата БАХ изисква потвърждение чрез десностранна катетеризация. Настоящата хемодинамична дефиниция на БАХ включва средно белодробно артериално налягане >25 mmHg, пулмо-капиларно налягане, левопредсърдно артериално налягане или левокамерно артериално налягане ≤15 mmHg и белодробна съдова резистентност над 3 единици по Wood. Острият вазодилатативен тест, който се основава на приложението на медикаментозен агент за

изследване на белодробната съдова реактивност, има прогностична стойност и трябва да бъде изпълняван при всички пациенти с идиопатична БАХ, които могат да бъдат смятани за потенциални кандидати за дългосрочна терапия с калциеви антагонисти. Пациентите с клинично изявена десностранна сърдечна недостатъчност или хемодинамична нестабилност не трябва да бъдат подлагани на остър вазодилатативен тест. Отговор на острия вазодилатативен тест се отчита при редукция на средното белодробно артериално налягане с  $\geq 10$  mmHg или абсолютна редукция с  $\geq 40$  mmHg без понижение на сърдечния дебит. Този тест трябва да бъде провеждан в центрове, оторизирани за приложението му и интерпретацията на резултатите.

### **Терапевтичен алгоритъм, базиран на медицината на доказателствата**

Цел на терапията е подобрене на симптоматиката, качеството и продължителността на живота на пациента. Обективни критерии за оценка на подобренето, настъпило в резултат от терапията, са подобренето на физическия капацитет (6-минутен тест с ходене или тредмил-тест), хемодинамиката и преживяемостта.

Общите терапевтични средства включват диета, режим на физическо натоварване, подходящи ваксини и предотвратяване на бременност. Антикоагулация с варфарин се препоръчва при всички пациенти с идиопатична форма на БАХ (тази препоръка е базирана на резултатите от едно проспективно и две ретроспективни обсервационни, неконтролирани проучвания). Диуретиците намират приложение при симптоматична терапия на деснокамерно обемно свръхобременяване. Приложение на кислород е препоръчително за поддържане на кислородната сатурация  $>90\%$ . Индикации за приложението на калциеви антагонисти има само при пациенти с позитивен остър вазодилатативен отговор. Пациентите на терапия с калциеви антагонисти трябва да бъдат стриктно проследявани по отношение на сигурността и ефективността на тази медикация. Продължителното интравенозно вливане на епопростенол подобрява физическия капацитет, хемодинамичните параметри и преживяемостта при идиопатична БАХ и е предпочитана терапевтична стратегия при пациентите в най-критично състояние. Макар че приложението му е скъпо и неудобно, епопростенол е единственият медикамент за терапия на БАХ, който доказано удължава продължителността на живота. Трестропинил, простаноидно производно, може да бъде прилаган чрез непрекъсната интравенозна или подкожна инфузия. Илопрост, също простаноидно производно, се прилага чрез адаптирана аерозолна форма, 6 пъти дневно. Формата на приложение и страничните ефекти на простаноидите трябва да бъдат преценени правилно при оценката на пациент, кандидат за терапия с простаноиди. Антагонистите на ендотелиновите рецептори са медикаменти за перорално приложение, които подобряват физическия капацитет при БАХ. Изисква се проследяването на чернодроб-

ните параметри веднъж месечно. Инхибиторите на фосфодиестераза 5 (ФДЕ-5) също подобряват физическия капацитет и хемодинамиката при БАХ.

По правило при пациентите с лоши прогностични индекси трябва да бъде започната парентерална терапия, а при пациентите със симптоматика от клас II или начален клас III терапията може да започне с приложение на ендотелиновите рецепторни антагонисти или инхибитори на ФДЕ-5. Поради множествените патогенетични механизми, има целесъобразност провеждането на комбинирана терапия за лечението на БАХ, което в момента се изучава активно. Началните резултати от тези проучвания са окуражителни и понастоящем се провеждат много проучвания за оценка на комбинираната терапия. Белодробната трансплантация е възможност на избор при селектирани пациенти с прогресия на заболяването въпреки оптималната медикаментозна терапия.

#### **1. Белодробна артериална хипертония**

1.1. идиопатична

1.2. фамилна

1.3. асоциирана с:

1.3.1. съединително-тъканно заболяване

1.3.2. Вродени системно-белодробни шънтови

1.3.3. портална хипертония

1.3.4. HIV-инфекция

1.3.5. медикаменти и токсини

1.3.6. други (тиреоидни заболявания, нарушения

на гликогенните резерви, болест на Гоше, наследствена хеморагична теленагиектазия, хемоглобинопатии, хронични миелопролиферативни заболявания, спленектомия)

1.4. асоциирана със сигнификантно ангажиране на венозните и капилярните съдове

1.4.1. белодробна вено-оклузивна болест

1.4.2. белодробна капилярна хемангиоматоза

1.5. персистираща белодробна артериална хипертония на новороденото

#### **2. Белодробна хипертония с левостранно сърдечно заболяване**

2.1. левостранно предсърдно или камерно сърдечно заболяване

2.2. левостранно заболяване на сърдечните клапи

#### **3. Белодробна хипертония, асоциирана с белодробно заболяване и/или хипоксемия**

3.1. хронична обструктивна белодробна болест

3.2. интерстициална белодробна болест

3.3. сънна апнея

3.4. алвеоларна хиповентилация

3.5. хронична експозиция на повишена нагморска височина

3.6. аномалии, настъпили по време на развитието

#### **4. Белодробна хипертония, дължаща се на хронична тромботична и/или емболична болест**

4.1. тромбемболична обструкция на проксималните белодробни артерии

4.2. тромбемболична обструкция на дисталните белодробни артерии

4.3. не-тромботичен белодробен емболизъм (тумори, паразити, чужди тела)

#### **5. Други форми – саркоидоза, хистиоцитоза X, лимфангиоматоза, компресия на белодробните съдове (агенопатия, тумори, фиброзиращ медустинит)**

Табл. 1. Класификация на белодробната хипертония, ревизирана от СЗО

### **Преценка на състоянието на пациентите: как да проследяваме пациентите**

Поради комплексната природа на заболяването и методите за лечението му, пациентите с БАХ трябва да бъдат под стриктен лекарски контрол. По правило контролните прегледи трябва да бъдат по-чести за пациентите с напреднало развитие на болестта, деснокамерна недостатъчност и изяви хемодинамични нарушения, а така също и при пациентите на парентерална или комбинирана терапия. Контролите при тези пациенти обикновено се провеждат на всеки 3 месеца (или по-често). Пациентите с по-слабо изразена симптоматика и пациентите на перорална терапия трябва да бъдат проследявани веднъж на всеки 3-6 месеца. Повечето експерти препоръчват оценка на функционалния клас и физическия капацитет (6-минутен тест с ходене или степенен тредмил-тест) на всеки контролен преглед. Клиничните сестри с опит в терапията на БАХ са неделима част от екипа за амбулаторна терапия на заболяването.

### **Не-белодробна артериална хипертония при пациентите с белодробна хипертония**

Кардиолозите и пулмолозите установяват много често белодробна хипертония, асоцирана с повишено левостранно налягане на пълнене, отколкото белодробна артериална хипертония. Всяко нарушение, което повишава левостранното налягане на пълнене, включително систолна дисфункция, диастолна дисфункция и клапна болест на сърцето, може да доведе до повишено белодробно артериално налягане. Терапията трябва да бъде насочена към подлежащото сърдечно заболяване. В редки случаи може да се предприеме специфична за БАХ терапия – при оптимално лечение на сърдечното заболяване, нормално или минимално повишено пулмокапиларно налягане, сигнификантно повишение на транспулмонарния градиент и белодробната съдова резистентност и данни, че специфичната за БАХ терапия може да има благоприятен клиничен ефект. Тази популация пациенти може да бъде характеризирани с „диспропорционална“ белодробна хипертония (по-висока от очакваната въз основа на повишеното левостранно сърдечно налягане) или белодробното заболяване. Експертите се обявяват против терапията на не-БАХ белодробната хипертония, докато не бъдат получени клинични доказателства за нейните благоприятни ефекти. Потенциалните странични ефекти на БАХ-специфичната терапия при тези пациенти включват задръжка на течности, белодробен оток и нарушения на вентилацията и перфузията.

### **Белодробна артериална хипертония при вродено сърдечно заболяване**

Честотата на вродените сърдечни заболявания възлиза на около 8/1000 живородени и около 30% от децата, които не се подлагат на хирургична интервенция, развиват белодробна съдова болест. Пациентите с БАХ при вродено сърдечно заболяване, при които не се предвижда хирургична интервенция, се лекуват както пациентите

с идиопатична БАХ. Прогнозата за тези пациенти е по-добра в сравнение с пациентите с други форми на БАХ.

### **Белодробна артериална хипертония в детска възраст**

Персистиращата белодробна хипертония на новороденото е синдром, характеризира се с повишена белодробна съдова резистентност, дясно-ляв шънт и тежка хипоксемия. Терапевтичните възможности тук са инхалационно приложение на азотен оксид или екстракорпорална мембранна оксигенация. Идиопатичната БАХ в детска възраст се лекува както и при възрастни. Остър отговор се установява при по-висок процент деца спрямо възрастните и по-високо е процентното отношение на децата, нуждаещи се от терапия с калциеви антагонисти.

### **Прогресия на болестта и преживяемост**

Прогнозата на БАХ и определящите я фактори бяха представени наскоро в един преглед. Регистърът на Националният здравен институт (National Institutes of Health, NIH) предоставя данни за 194 пациенти с идиопатична БАХ от 32 клинични центъра за периода 1981–1985 г. Средната преживяемост възлиза на 2.8 години, с 1-годишна, 3-годишна и 5-годишна стойност съответно 68%, 48% и 34%. Проучвания от Япония, Индия и Мексико показаха подобни резултати, със средна продължителност на живота в границите на 2–3 години.

Прогнозата за развитието на болестта се определя и от етиологичния фактор (фиг. 1). Прогнозата за пациентите с БАХ, асоцирана със заболявания от групата на склеродермията, е по-лоша в сравнение с идиопатичната БАХ и 2-годишната преживяемост при липса на лечение е по-ниска от 40%. Дори при терапия с епопростенол изходът за пациентите с БАХ, свързана със склеродермия, е по-лош. Данните от две проучвания (проспективно и ретроспективно) показват, че преживяемостта на пациентите с БАХ, асоцирана с HIV-инфекция, е съпоставима с тази за идиопатичната БАХ и смъртността в този сектор най-често се дължи на БАХ. Прогнозата за пациентите с вродено сърдечно заболяване е по-добра в сравнение с идиопатичната БАХ, макар да не е известно дали това е свързано с по-младата възраст на тези пациенти, по-добрата деснокамерна функция или потенциално предимство на резидуалния шънт. Проучване, изследващо 100 възрастни пациенти с тежка БАХ, установява синдром на Айзенменгер при 37 от тях и хирургична интервенция по повод на вроден сърдечен дефект при 6. Статистическата преживяемост на пациентите към 1, 2 и 3 година възлиза на 97%, 89% и 77% в сравнение с 77%, 69% и 35% за идиопатичната БАХ.<sup>75</sup>

### **Медикаментозна терапия при белодробна артериална хипертония: влияние върху преживяемостта**

Позитивното въздействие на терапията с епопростенол върху преживяемостта на идиопатичната БАХ е документирано от едно рандомизирано, контролирано проучване и 2 обсервационни, неконтролирани проучва-

ния. Дългосрочната терапия с епопростенол подобрява хемодинамиката и качеството на живота при пациентите с БАХ и вродено сърдечно заболяване, при които конвенционалната терапия няма успех. Дългосрочни обсервационни проучвания с босентан и трепростинил показват подобрена преживяемост при БАХ, въпреки че липсват данни от контролирани проучвания. Калциевите антагонисти повлияват благоприятно преживяемостта в малка популация от пациенти с идиопатична БАХ със сигнификантен вазодилатативен отговор. Антикоагулантната терапия е свързана с подобрена преживяемост при идиопатична БАХ, а така също и при медикаментозно-индуцирана БАХ.

### Фактори, повлияващи преживяемостта и улесняващи оценката на прогнозата

Наскоро бяха описани важни прогностични фактори, които ще бъдат описани накратко.

#### Функционален клас

Кохортно проучване на NIH показва, че при 194 пациенти с диагностицирана идиопатична БАХ в периода 1981-1985 г. по-висока е смъртността при пациентите с функционален клас III-IV по NYHA в сравнение с пациентите с функционален клас I-II. Средната преживяемост възлиза на 6 години при I-II функционален клас, на 2.5 години при III клас и на само 5 месеца при IV функционален клас. Смъртността е по-висока, независимо от провеждането на терапия, при функционален клас III и особено при функционален клас IV. Пациентите, при които е установено подобрение на функционалния клас до I или II при терапия с епопростенол, имат по-добра прогноза в сравнение с пациентите от III и IV клас.

#### Физически толеранс

В ключово проучване при пациенти с идиопатична БАХ на терапия с епопростенол е установено, че физическият капацитет (оценен чрез 6-минутен тест с ходене) е независим прогностичен фактор за преживяемост, което наложи този тест като първичен критерий за оценка в много проспективни проучвания.

Максималната кислородна консумация (пиково ниво на  $VO_2$ ), определена чрез прогресивен физически тест, се оказва независим прогностичен фактор по отношение на преживяемостта при проучване, изследващо пациенти

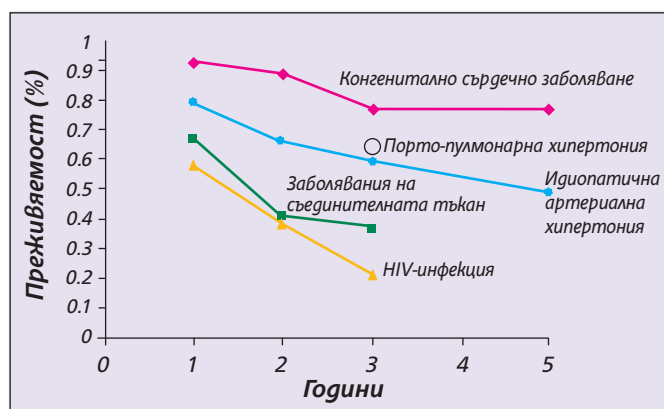
с идиопатична БАХ. Каплан-Майеров анализ на данните от това проучване показва сигнификантно повишена 1-годишна преживяемост при пациентите с пиково ниво на  $VO_2 > 10.4$  mL/kg/min в сравнение с пациентите с по-ниско ниво. Средната 1-годишна преживяемост е по-висока и при пациентите с пиково системно артериално налягане  $> 120$  mmHg в сравнение с по-ниска пикова стойност. При пациентите с идиопатична БАХ на терапия с епопростенол времето на издръжливост при тредмил-тест също има предиктивна стойност по отношение на прогнозата. Тредмил-тестът по Naughton-Balke с резултати, представени в метаболитни еквиваленти, е полезно средство за оценка на функционалния капацитет при БАХ.

#### Хемодинамика

Всички публикувани големи проучвания посочват хемодинамичните параметри като важни фактори за прогноза на преживяемостта. По данни от регистъра на NIH, 3 важни хемодинамични параметри са асоциирани с повишен риск за настъпване на смърт: повишено средно белодробно артериално налягане (честотно отношение OR 1.16; 95% доверителен интервал: 1.05–1.28), повишено деснопредсърдно налягане (OR 1.99; 95% доверителен интервал: 1.47–2.69) и понижен сърдечен индекс (OR 0.62; 95% доверителен интервал: 0.46–0.82). Тези фактори имат предиктивна стойност и при мултивариантен анализ. Данните от регистъра на NIH са използвани за формулировка на регресионно уравнение, в което тези 3 фактора се използват за прогнозиране на преживяемостта. Данните от Мексико потвърждават валидността на това уравнение и посочват важността и на други предиктори, като понижено кислородно ниво във венната кръв и повишена сърдечна честота.

Въз основа на наличните днес данни се приема, че средното белодробно артериално налягане, деснопредсърдното налягане и сърдечният индекс са прогностични фактори за преживяемостта, с уточнението, че влошаването на деснокамерната функция води до понижение на средното белодробно артериално налягане. Експертите използват деснопредсърдното налягане и сърдечния индекс съвместно с други клинични параметри за оценка на прогнозата.

Прогнозата е много добра при добър отговор към вазодилатативния тест – 5-годишна преживяемост до 95%. Въпреки че основната цел на острия вазодилатативен тест е да идентифицира пациентите, които отговарят на пероралния прием на калциеви антагонисти, резултатите от този тест имат и прогностична стойност. Прогностичната стойност на теста при пациенти на терапия с други медикаменти е противоречива. Калциевите антагонисти обаче не трябва да бъдат смятани за БАХ-специфична терапия, ако липсва остър отговор при приложение на кратко-действащ вазодилататор. В голяма популация от пациенти с идиопатична БАХ на дългосрочна интравенозна терапия с епопростенол острата промяна на белодробната артериална резистентност при приложение на аденозин е предиктор на преживяемостта при инвариантен анализ.



Фиг. 1. Средна преживяемост на пациентите с БАХ в зависимост от етиологията

Детерминанти на риска	Нисък риск/Добра прогноза	Висок риск/Лоша прогноза
Клинични данни за деснокамерна недостатъчност	Не	Да
Прогресия на симптомите	Степенна	Бърза
Функционален клас по СЗО <sup>†</sup>	II, III	IV
Разстояние при 6MW-тест <sup>‡</sup>	>400 m	<300 m
Кардио-пулмонарен физически тест	Пиково $VO_2$ > 10.4 mL/kg/min	Пиково $VO_2$ < 10.4 mL/kg/min
Ехокардиография	Минимална деснокамерна дисфункция	Перикарден излив, сигнификантно деснокамерно разширение/дисфункция, деснопредсърдно разширение
Хемодинамични параметри	RAP < 10 mmHg CI > 2.5 L/min/m <sup>2</sup>	RAP > 20 mmHg CI < 2.0 L/min/m <sup>2</sup>
Мозъчен натриуретичен пептид <sup>§</sup>	Минимално повишено ниво	Сигнификантно повишено ниво

<sup>†</sup> Функционалният клас по СЗО функционална класификация на БАХ и представлява модификация на функционалния клас по дефиницията на Нюйоркската сърдечна асоциация (NYHA)

<sup>‡</sup> Разстоянието, изминато за 6 минути ходене, зависи от възрастта, пола и ръста.

<sup>§</sup> Има ограничени данни по отношение на влиянието на мозъчния натриуретичен пептид върху прогнозата. Много фактори – бъбречна функция, телесно тегло, възраст, пол, могат да окажат влияние върху нивото на мозъчния натриуретичен пептид 6MW – 6-минутен тест на ходене; CI – сърдечен индекс; пиково  $VO_2$  – средно пиково ниво на кислороден прием по време на физическо натоварване; RAP – деснопредсърдно налягане

Табл. 2. Белодробна артериална хипертония: \*прогноза

\* Повечето налични данни се отнасят до идиопатичната БАХ. Малко данни са налични за другите форми на БАХ. Оценката на риска не трябва да се базира на стойностите на отделни фактори

#### Ехокардиография

Ехокардиографията е ключов скринингов тест при БАХ, но проучванията, оценяващи прогностичната стойност на ехокардиографските параметри, са ограничени до относително малки серии. Оценени са разширението на дясното предсърдие и дясната камера, регулираната деснокамерна функция, изместването на междукамерната преграда, трикуспидалната регургитация, Tei-индекса и перикарден излив. Наличието на перикарден излив (независимо от степента) се смята за сигурен предиктор за смъртност. Доплер-ехокардиографският индекс (Tei-индекс или индекс на миокардната ефективност) отчита деснокамерната систолна и диастолна функция и се получава чрез сумата от времената на изоволуметрична контракция и релаксация, разделена на времето на изтласкване. Този индекс има негативна предиктивна стойност по отношение на изхода при инвариантен и мултивариантен регресионен анализ.

#### Ядрено-магнитен резонанс

Магнитно-резонансната техника за изображение на сърцето позволява прецизна оценка на размера и функцията на дясната камера с висока степен на възпроизводимост. Деснокамерната функция е важен прогностичен индикатор при пациенти с БАХ и магнитно-резонансни данни за нарушение на функцията на дясната камера. Ударен обем  $\leq 25$  mL/m<sup>2</sup>, деснокамерен краен диастолен обем  $\geq 84$  mL/m<sup>2</sup> и левокамерен краен диастолен обем  $\leq 40$  mL/m<sup>2</sup> са независими предиктори за неуспех на терапията и настъпване на смърт, показва проучване, включващо 64 пациенти. Ригидността на белодробните артерии, оценена чрез площта на напречния срез с помощта на магнитен резонанс, има предиктивна стойност по отношение на преживяемостта в кохорта от 86 пациенти с БАХ. Пациентите

с площ на напречното сечение <16% са с повишен риск за настъпване на смърт в сравнение с пациентите със стойност на сечението >16%.

#### Биомаркери

Нивата на предсърдния и мозъчния натриуретичен пептид корелират с преживяемостта при идиопатична БАХ и с други предиктори за преживяемостта. Мозъчният натриуретичен пептид и N-терминалният про-мозъчен натриуретичен пептид са най-силните прогностични фактори. Нивото на пикочната киселина, което може да бъде маркер за нарушение на окислителния метаболизъм, се повишава с тежестта на функционалния клас и хемодинамичните параметри при идиопатична БАХ и е в независима корелация със смъртността. Сърдечният тропонин Т също е лош прогностичен фактор, което се дължи на ефекта му върху деснокамерната исхемия. От споменатите биомаркери все по-често се използва про-мозъчния натриуретичен пептид, който корелира с увеличението на дясната камера и дисфункция.

#### Препоръки

Прогнозата за преживяемостта е критична стъпка в избора на правилна терапия – медикация или трансплантация. Най-важните прогностични фактори са представени в табл. 2. Тази схема позволява комплексна оценка на индивидуалния статус на пациента.

Следва продължение

По материали на  
ACCF/AHA 2009 Expert Consensus Document on Pulmonary Hypertension A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association  
Developed in Collaboration With the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc. and the Pulmonary Hypertension Association