

Практическое руководство Общества экстремальной медицины (WMS) по профилактике и лечению острой высотной болезни: обновление 2014 года.

[Andrew M. Luks](#), MD
[Scott E. McIntosh](#), MD, MPH
[Colin K. Grissom](#), MD
[Paul S. Auerbach](#), MD, MS
[George W. Rodway](#), PhD, APRN
[Robert B. Schoene](#), MD
[Ken Zafren](#), MD
[Peter H. Hackett](#), MD

Оригинал статьи - [http://www.wemjournal.org/article/S1080-6032\(14\)00257-9/fulltext](http://www.wemjournal.org/article/S1080-6032(14)00257-9/fulltext)

Перевод - Шишкин К.Г.

Стремясь повысить уровень квалификации врачей-клиницистов, общество экстремальной медицины (Wilderness Medical Society, WMS) собрало рабочую группу экспертов для разработки научно-обоснованного руководства по профилактике и лечению острой горной болезни, высотного отека головного мозга и высотного отека легких. В данном руководстве представлены основные диагностические и лечебные методики, применяемые в отношении каждого из патологических состояний, а также даны рекомендации в отношении каждой из методик с учетом ее роли в лечении заболевания. Рекомендации классифицированы на основании подкрепляющей их доказательной базы и соотношения выгоды и риска, согласно критериям, выдвинутым Американской коллегией врачей-специалистов по заболеваниям грудной клетки (American College of Chest Physicians, ACCP). Также в руководстве озвучены рекомендуемые общие подходы к диагностике и лечению каждого из патологических состояний, включающие данные рекомендации. Это обновленная версия оригинального консенсусного руководства WMS по профилактике и лечению горной болезни, опубликованного в журнале Wilderness & Environmental Medicine 2010; 21(2): 146-155.

Ключевые слова: high altitude, acute mountain sickness, high altitude pulmonary edema, high altitude cerebral edema, acetazolamide, dexamethasone.

ВВЕДЕНИЕ

Пребывание на высоте больше 2500 м связано с риском развития одной или более форм острой высотной болезни: острой горной болезни (ОГБ), высотного отека головного мозга (ВОГМ) и высотного отека легких (ВОЛ). Ввиду того, что большое число людей путешествуют на таких высотах, многие клиницисты вынуждены отвечать на вопросы пациентов, как наилучшим образом предотвратить эти состояния. В дополнение к этому, многие медики, работающие в учреждениях, которые находятся в высокогорных регионах, а также в составе туристических групп и экспедиций, путешествующих в такой местности, могут столкнуться с развитием этих состояний у пациентов и должны быть ознакомлены с методами профилактики и соответствующими лечебными протоколами.

С целью повышения практического опыта врачей-клиницистов и распространения необходимых знаний о наиболее эффективных методиках на соответствующих территориях Общество экстремальной медицины (Wilderness Medical Society, WMS) собрало рабочую группу для создания научно-обоснованного руководства по профилактике и лечению высотной болезни. Для каждого патологического состояния представлены профилактические и лечебные методы, а также даны рекомендации в отношении каждого из них в соответствии с ролью в лечении заболевания. Рекомендации классифицированы в соответствии с доказательной базой и соотношения выгоды и риска в отношении каждой из методик.

МЕТОДЫ

Изначально рабочая группа была собрана в 2009 году на Ежегодной встрече WMS в Сноумассе, штат Колорадо. Участники были подобраны WMS в соответствии с клиническим или исследовательским опытом. Соответствующие теме статьи идентифицировались через базу данных MEDLINE по ключевым словам acute mountain sickness, high altitude pulmonary edema, high altitude cerebral edema, treatment, prevention, acetazolamide, dexamethasone, ibuprofen, nifedipine, tadalafil, sildenafil, salmeterol. Найденные статьи, относящиеся к теме профилактики и лечения высотной болезни, включая результаты контролируемых рандомизированных исследований, обсервационных исследований, а также серии случаев, были тщательно проработаны с оценкой уровня доказательности в поддержку каждой из профилактических или лечебных методик. Статьи, включающие только краткое описание, в обзор не включались. Заключение к обзорным статьям не рассматривались при формулировке рекомендаций, но цитировались для донесения общей информации по различным патологическим состояниям и их лечению. Рабочая группа использовала консенсусный подход для формирования каждой из рекомендаций и классифицировала каждую из них в соответствии с критериями, изложенными в классификации градации значимости и степени доказательности клинических рекомендаций Американской коллегии врачей-специалистов по заболеваниям грудной клетки (American College of Chest Physicians, ACCP) (Таблица 1) [1].

Таблица 1. Классификационная схема оценки доказательности клинических рекомендаций АССР

Степень	Описание	Оценка "эффект-риски"	Методологическая основа доказательной базы
1A	Сильная рекомендация, высокий уровень доказательности	Эффект значимо преобладает над рисками и возможными осложнениями или наоборот	РКИ без существенных ограничений или неопровержимые доказательства полученных данных
1B	Сильная рекомендация, средний уровень доказательности	Эффект значимо преобладает над рисками и возможными осложнениями или наоборот	РКИ со значимыми ограничениями или убедительные доказательства полученных данных
1C	Сильная рекомендация, низкий уровень доказательности	Эффект значимо преобладает над рисками и возможными осложнениями или наоборот	Результаты наблюдений или серии случаев
2A	Слабая рекомендация, высокий уровень доказательности	Эффект сопоставим с рисками и возможными осложнениями	РКИ без существенных ограничений или неопровержимые доказательства полученных данных
2B	Слабая рекомендация, средний уровень доказательности	Эффект сопоставим с рисками и возможными осложнениями	РКИ доведения со значимыми ограничениями или убедительные доказательства полученных данных
2C	Слабая рекомендация, низкий уровень доказательности	Эффект сопоставим с рисками и возможными осложнениями	Результаты наблюдений или серии случаев

РКИ - рандомизированные контролируемые исследования

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВЫСОТНОГО ПОРОГА ЗАБОЛЕВАНИЯ И ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ДАННЫХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Риск развития высотной болезни возникает, когда человек без предшествующей акклиматизации поднимается выше 2500 м. В то же время проведенные исследования и большой клинический опыт позволяют ожидать у некоторых людей с повышенной предрасположенностью развитие ОГБ и, возможно, ВОЛ при подъеме на высоту всего 2000 м [2-4]. Отчасти трудность определения пороговой высоты, на которой может развиваться высотная болезнь, заключается в том, что симптомы ОГБ, наиболее характерной формы высотной болезни, весьма неспецифичны, что было продемонстрировано в нескольких исследованиях, где исследователи встречали диагностические критерии ОГБ без подъема на высоту [5-7]. Как результат этого, исследования, изучающие случаи ОГБ на умеренных высотах, могут охватывать случаи якобы развития высотной болезни, в то время как фактически симптомы были связаны с другими нарушениями, что в итоге приводит к ошибкам в оценке заболеваемости на данной конкретной высоте.

Осознавая всю трудность определения конкретного высотного порога, рабочая группа рекомендует подходить к профилактике и лечению высотной болезни без строгой привязки к

высоте, на которой находится человек. Высотная болезнь более характерна для высоты больше 2500 м, но может наблюдаться и при более низких ее значениях. В результате профилактические меры должны отталкиваться не только от конкретной высоты, на которой находится человек, но и включать в себя индивидуальные факторы, такие как предшествующий анамнез пребывания на высоте, скорость набора высоты и доступность дней отдыха для акклиматизации (более детально описано в тексте ниже). В то же время диагноз ОГБ, ВОГМ или ВОЛ не должен исключаться только исходя из факта возникновения заболевания на высоте менее 2500 м. При постановке диагноза должна проводиться тщательная оценка сопутствующих клинических проявлений для исключения других патологических состояний, таких как тяжелая дегидратация, гипонатриемия, пневмония или гипогликемия, которые могут протекать с похожими симптомами.

ОСТРАЯ ГОРНАЯ БОЛЕЗНЬ И ВЫСОТНЫЙ ОТЕК ГОЛОВНОГО МОЗГА

Информация по эпидемиологии, клиническим проявлениям и патофизиологии ОГБ и ВОГМ представлена в нескольких объемных обзорах [8-11]. С клинической точки зрения, ВОГМ представляет собой крайнюю степень ОГМ, и, таким образом, профилактические и лечебные меры для этих двух состояний могут быть озвучены совместно.

ПРОФИЛАКТИКА

Ниже представлены меры профилактики ОГБ и ВОГМ, доказательная база в поддержку этих методов и уровни рекомендации. Дополнительная информация о том, как применять данные методы, представлена в описанном далее предлагаемом общем подходе к профилактике.

Постепенный набор высоты

Контролируемый набор высоты, выражаемый в количестве метров в день, - высокоэффективное средство для профилактики высотной болезни. Однако, помимо двух недавних исследований [12, 13], эта стратегия в большей степени оценивалась ретроспективно [14]. При планировании графика подъема высота, на которой планируется спать, имеет большее значение, чем высота, на которой планируется ходить в течение дня. *Уровень рекомендации – 1B.*

Ацетазолamid (Диакарб)

Множественные исследования оценивали роль ацетазоламида в профилактике ОГБ [15-18]. Рекомендуемая доза для взрослых с целью профилактики составляет 125 мг дважды в день (Таблица 2). Несмотря на то, что более высокие дозы до 750 мг в сутки эффективны для профилактики ОГБ, в сравнении с плацебо, их применение связано с большей частотой развития побочных эффектов, не приносит более выраженного эффекта, и поэтому они не могут быть рекомендованы для профилактики. *Уровень рекомендации – 1A.* Детская доза ацетазоламида – 2,5 мг/кг (максимум 125 мг однократно) каждые 12 часов [19]. *Уровень рекомендации – 1C.*

Дексаметазон

Проспективные исследования выявили положительный эффект дексаметазона в профилактике ОГБ [20, 21]. Рекомендованные дозы для взрослых – 2 мг каждые 6 часов или 4 мг каждые 12 часов. Очень высокие дозы (4 мг каждые 6 часов) могут применяться в ситуациях высокого риска, таких как в случае с военным или поисково-спасательным персоналом, доставленным по воздуху на высоту более 3500 м с последующей незамедлительной физической нагрузкой, но неприменимы в других, менее экстремальных, чем подобные, ситуациях. Продолжительность

приема препарата не должна превышать 10 дней, во избежание глюкокортикоидной интоксикации или подавлении функции надпочечников. *Уровень рекомендации – 1А.* Дексаметазон не следует использовать у детей в связи со специфичными для них побочными эффектами и доступностью более безопасных альтернативных методов, а именно дозированного набора высоты и ацетазоламида.

Таблица 2. Рекомендованные дозы препаратов, используемых для профилактики высотной болезни

Препарат	Показания	Путь введения	Дозы
Ацетазоламид (Диакарб)	Профилактика ОГБ, ВОГМ	перорально	125 мг дважды в день Дети: 2,5 мг/кг каждые 12 ч
	Лечение ОГБ ^а	перорально	250 мг дважды в день Дети: 2,5 мг/кг каждые 12 ч
Дексаметазон	Профилактика ОГБ, ВОГМ	перорально	2 мг каждые 6 ч или 4 мг каждые 12 ч Дети: не следует использовать для профилактики
	Лечение ОГБ, ВОГМ	перорально, в/в, в/м	ОГБ: 4 мг каждые 6 ч
			ВОГМ: 8 мг однократно, затем 4 мг каждые 6 ч Дети: 0,15 мг/кг каждые 6 ч
Нифедипин	Профилактика ВОЛ	перорально	30 мг в ретардной форме каждые 6 ч
	Лечение ВОЛ	перорально	30 мг в ретардной форме каждые 6 ч
Тадалафил	Профилактика ВОЛ	перорально	10 мг дважды в день
Силденафил	Профилактика ВОЛ	перорально	50 мг каждые 8 ч
Сальметерол	Лечение ВОЛ	ингаляционно	125 мкг дважды в день ^б

ОГБ - острая горная болезнь, ВОГМ - высотный отек головного мозга, ВОЛ - высотный отек легких

^а Ацетазоламид также может использоваться в этой дозе в добавление к дексаметазону при лечении ВОГМ, но дексаметазон остается предпочтительным препаратом в лечении этого состояния

^б Не должен использоваться в варианте монотерапии, следует применять его в сочетании с другими препаратами

Гинкго двудольная

Несмотря на то, что несколько исследований продемонстрировали положительный эффект гинкго для профилактики ОГБ [22, 23], в некоторых опубликованных исследованиях получен обратный результат [24, 25]. Это несоответствие, вероятно, связано с использованием различных кулинарных форм гинкго. Ацетазоламид обеспечивает гораздо более выраженный профилактический эффект в отношении ОГБ. *Уровень рекомендации – 2С.*

Ибупрофен

Два исследования продемонстрировали, что ибупрофен (600 мг 3 раза в сутки) более эффективен, чем плацебо, для профилактики ОГБ [27, 28]. В то же время, эти исследования не включали в себя прямого сравнения с ацетазоламидом. Это сравнение проведено в другом исследовании, которое показало одинаковую частоту возникновения «высотной» головной боли и ОГБ при сравнении 2-х групп [29]. Исследований по сравнению ибупрофена с дексаметазоном не проводилось.

Клинический опыт использования ибупрофена для профилактики ОГБ недостаточен, поэтому ибупрофен не может быть рекомендован вместо ацетазоламида или дексаметазона для профилактики ОГБ. *Уровень рекомендации – 2В.*

Преакклиматизация и ступенчатый набор высоты

Несколько исследований показали, что повторное пребывание в условиях гипобарической или нормобарической гипоксии перед путешествием в высокогорье (обозначаемое как преакклиматизация) или пребывание в течение 6-7 дней на средних высотах (примерно 2200-3000 м) перед подъемом на большую высоту (обозначаемое как ступенчатый набор высоты) снижает риск развития ОГБ, улучшает вентиляцию и оксигенацию, а также уменьшает степень увеличения давления в легочной артерии при последующем наборе высоты [30-32]. Следование этим стратегиям может быть затруднено ввиду сложностей логистики. Поскольку оптимальные методы преакклиматизации и ступенчатого набора высоты не определены, рабочая группа рекомендует использовать данные подходы, но не может дать четких и развернутых инструкций касаясь их применения. В целом, кратковременное пребывание в условиях гипоксии (15-60 минут пребывания или несколько часов в состоянии гипоксии за несколько часов до начала подъема) малоэффективно, в то время как длительное пребывание (>8 часов в день в течение >7 дней) с большей вероятностью даст положительный эффект. *Уровень рекомендации – 1С.*

Другие методы

Жевание листьев коки, чай с кокой или употребление других продуктов, получаемых из коки, с целью профилактики высотной болезни часто рекомендуют путешественникам в Андах. Согласно эпизодическим отчетам, коку в аналогичных целях используют также в Азии и Африке. Тем не менее, польза от использования продуктов коки для профилактики высотной болезни никогда не исследовалась, поэтому ее применение не может поставлено в один ряд с другими профилактическими мерами, описанными в настоящем руководстве. Многочисленные исследования оценивали, могут ли использоваться для предупреждения ОГБ другие препараты, такие как антиоксиданты, блокаторы рецепторов лейкотриена, ингибиторы фосфодиэстеразы, салициловая кислота, спиронолактон и суматриптан, однако на настоящий момент не получено доказательств положительной роли какого либо из этих веществ в профилактике ОГБ. «Усиленный» питьевой режим или гипергидратация не продемонстрировала положительного эффекта в профилактике высотной болезни, при этом может повышать риск развития гипонатриемии. Но в то же время поддержание адекватной гидратации имеет большое значение, поскольку симптомы дегидратации могут маскировать проявления ОГБ.

Рекомендуемый общий подход к профилактике ОГБ/ВОГМ

Поскольку физиологический ответ на пребывание в условиях высокогорья и скорость акклиматизации сильно варьирует у разных индивидуумов, клиницистам следует осознавать, что нижеприведенные рекомендации, даже если они эффективны в целом, не гарантируют успешного предотвращения высотной болезни у всех путешественников. Подход к профилактике ОГБ и ВОГМ должен включать индивидуальную оценку степени риска для каждого путешественника, собирающегося на большую высоту (Таблица 3). В ситуациях низкого риска нет необходимости в профилактическом приеме препаратов, и участникам следует полагаться на график постепенного набора высоты. На высотах более 3000 метров участникам следует не повышать высоту ночлега более чем на 500 метров в день и устраивать день отдыха (или не подниматься выше высоты ночлега) каждые 3-4 дня. Увеличение высоты ночлега должно быть менее 500 метров на каждый

день похода. Во многих районах рельеф и другие факторы логистики часто не позволяют четко следовать этому правилу и требуют большего набора высоты для ночлега за один день. В таких случаях настоятельно рекомендуется запланировать день отдыха непосредственно до или сразу после такого большого набора высоты, или же где-то в ближайшей точке маршрута, с тем расчетом, что общая скорость набора высоты за маршрут (общий набор высоты, поделенный на количество дней подъема на маршруте) будет ниже порога в 500 метров в день.

Таблица 3. Степени риска развития высотной болезни

Степень риска	Описание
Низкая	<ul style="list-style-type: none"> Лица без высотной болезни в анамнезе, поднявшиеся на высоту ≤ 2800 м Лица, которые провели ≥ 2 дней на высоте 2500-3000 м с последующим подъемом до высоты ночлега < 500 м/день и с дополнительным днем на акклиматизацию на каждые 1000 м
Средняя	<ul style="list-style-type: none"> Лица с ОГБ в анамнезе, поднявшиеся на высоту 2500-2800 в первый день Лица без ОГБ в анамнезе, поднявшиеся на высоту > 2800 м в первый день Все лица, поднимающиеся со скоростью > 500 м/день (увеличение высоты ночлега) на высоте более 3000 м, но с дополнительным днем на акклиматизацию на каждые 1000 м
Высокая	<ul style="list-style-type: none"> Лица с ОГБ в анамнезе, поднявшиеся на высоту > 2800 м в первый день Все лица с ВОГБ в анамнезе Все лица, поднявшиеся на высоту > 3500 м в первый день Все лица, поднимающиеся со скоростью > 500 м/день (увеличение высоты ночлега) выше 3000 м без дополнительных дней на акклиматизацию Очень быстрый набор высоты (например, подъем на Калиманджаро в сроки < 7 дней)

ОГБ - острая горная болезнь, ВОГБ - высотный отек головного мозга

Примечания:

- Высота, указанная в таблице, обозначает высоту, на которой человек спит
- Подразумевается подъем с высоты < 1200 м
- Категории, описанные выше, относятся к лицам без акклиматизации

Решение о профилактическом приеме препаратов в дополнение к ступенчатому набору высоты должно приниматься в ситуациях среднего и высокого риска. Ацетазоламид является предпочтительным препаратом, однако дексаметазон может использоваться в качестве альтернативы у участников с непереносимостью или аллергическими реакциями на ацетазоламид в анамнезе. В редких случаях (например, в случае военных или поисково-спасательных отрядов, от которых требуется быстрый подъем и физическая работа на высотах > 3500 метров) возможно принятие решения о совместном использовании ацетазоламида и дексаметазона. Следует избегать подобной стратегии, за исключением этих конкретных или подобных экстренных ситуаций, требующих быстрого подъема на высоту.

Риск развития перекрестных реакций на ацетазоламид у пациентов с аллергией на сульфаниламиды незначителен, однако лицам с известной аллергией на сульфаниламидные препараты следует под контролем врача пройти пробу на переносимость ацетазоламида еще до поездки, особенно если планируемое путешествие будет проходить в районах с ограниченной доступностью для медицинской помощи [33]. Анафилаксия на сульфаниламиды в анамнезе должна рассматриваться как противопоказание к применению ацетазоламида. Прием ацетазоламида и дексаметазона следует начинать за день до подъема (но положительный эффект

будет и в том случае, если прием начат в день подъема). Лицам, поднявшимся и остающимся на определенной высоте более чем на несколько дней, можно прекратить медикаментозную профилактику после 2-х дней пребывания на целевой высоте. Лицам, набравшим высоту быстрее рекомендуемой скорости подъема, следует продолжать медикаментозную профилактику в течение 4-х суток после подъема на целевую высоту. *Уровень рекомендации – 2С.* У лиц, достигших высочайшей точки и уже спускающихся вниз по тропе (например, спускающихся с вершины Калиманджаро) профилактический прием препаратов следует прекратить с момента начала спуска.

ЛЕЧЕНИЕ

Потенциальные лечебные возможности при ОГБ и ВОГМ включают следующее:

Сброс высоты

Если сброс высоты возможен, он остается единственным наилучшим методом лечения ОГБ и ВОГМ. В то же время он не является необходимым во всех ситуациях (обсуждается ниже). Участникам следует сбрасывать высоту до исчезновения симптомов, насколько это возможно с учетом рельефа. Симптомы обычно купируются после сброса высоты от 300 до 1000 метров, однако требуемые значения сброса высоты варьируются для разных людей. Участникам не следует спускаться в одиночку, особенно в случае ВОГМ. *Уровень рекомендации – 1А.*

Кислородотерапия

Кислород, подаваемый через назальную канюлю с малой скоростью потока, необходимой для поднятия SpO₂ до значений >90%, представляет собой достойную альтернативу сбросу высоты. Его использование не является обязательным во всех ситуациях и обычно держится в резерве для тяжелых случаев, когда сброс высоты невозможен. В отличие от госпиталей и крупных клиник, использование кислорода в условиях высотных клиник или в экспедициях может быть ограничено, что требует бережного применения этой методики. *Уровень рекомендации – 1С.*

Портативные гипербарические камеры

Данные устройства эффективны для лечения тяжелой высотной болезни [34, 35], но требуют постоянного пристального внимания со стороны медицинского персонала и с трудом применимы у пациентов с рвотным рефлексом или у людей, страдающих клаустрофобией. Симптомы могут появляться вновь после извлечения из камеры [36]. Использование портативной гипербарической камеры не должно задерживать сброс высоты в ситуациях, когда сброс высоты реализуем. *Уровень рекомендации – 1В.*

Ацетазоламид

Только одно исследование оценивало эффект ацетазоламида в лечении ОГБ. Доза, оценивавшаяся в исследовании, составляла 250 мг два раза в день, и не известно, будет ли достаточно более низких доз [37]. *Уровень рекомендации – 1В.* Не было исследований, оценивавших лечение ОГБ у детей, но эпизодические отчеты говорят о его положительной роли в лечении. Педиатрическая лечебная доза составляет 2,5 мг/кг на прием дважды в день, но не более 250 мг за один прием. *Уровень рекомендации – 1С.*

Дексаметазон

Дексаметазон является весьма эффективным препаратом для лечения ОГБ [38-40]. Препарат не способствует акклиматизации, и дальнейший набор высоты следует отложить до тех пор, пока пациента не перестанут беспокоить симптомы уже после прекращения приема препарата.

Уровень рекомендации – 1B. Обширный клинический опыт подтверждает целесообразность использования дексаметазона у пациентов с ВОГМ. Он назначается в дозе 8 мг (внутримышечно, внутривенно или перорально), а затем по 4 мг каждые 6 часов до купирования симптомов.

Педиатрическая доза составляет 0,15 мг/кг за один прием каждые 6 часов. *Уровень рекомендации – 1C.*

Рекомендуемый общий подход к лечению ОГБ/ВОГМ

Следует принять меры для исключения патологических состояний, признаки и симптомы которых схожи с таковыми при ОГБ и ВОГМ, таких как обезвоживание, переутомление, гипогликемия, гипотермия или гипонатриемия [8]. Лицам с высотной болезнью, вне зависимости от ее степени тяжести, следует прекратить подъем и, возможно, в отношении них придется принимать решение о сбросе высоты, в зависимости от клинической ситуации или тяжести заболевания (Таблица 4).

Пациенты с ОГБ могут оставаться на достигнутой высоте и принимать ненаркотические анальгетики при головной боли и противорвотные препараты для купирования гастроинтестинальных симптомов. Возможно, этим все ограничится. Ацетазоламид поможет в лечении ОГБ путем обеспечения акклиматизации за счет увеличения объема дыхания и диуреза, но эти его эффекты лучше себя проявляют в профилактике, нежели чем при лечении. Несмотря на то, что ацетазоламид эффективен для лечения легких форм заболевания, опытные клиницисты находят дексаметазон более достоверно эффективным в лечении среднетяжелых и тяжелых форм заболевания., которые также часто требуют сброса высоты. Лица с развившейся ОГБ могут продолжить набор высоты с момента исчезновения симптомов, но не следует осуществлять дальнейший подъем или повторный подъем на достигнутую ранее высоту на фоне имеющихся симптомов. После купирования симптомов ОГБ повторный подъем разумнее осуществлять на фоне приема ацетазоламида.

Таблица 4. Классификация острой горной болезни

Степень	Легкая ОГБ	Среднетяжелая и тяжелая ОГБ	Высотный отек головного мозга (ВОГБ)
Симптомы	Головная боль + один и более дополнительный симптом (тошнота/рвота, усталость, слабость, головокружение, бессонница) Степень выраженности симптомов слабая	Головная боль + один и более дополнительный симптом (тошнота/рвота, слабость, вялость, головокружение, бессонница) Степень выраженности симптомов средняя или сильная	Усиление симптомов, выявляемых при среднетяжелой или тяжелой ОГБ
Признаки	Нет	Нет	Атаксия, выраженная слабость, нарушение сознания, энцефалопатия
Шкала ОГБ Lake Louise ^a	2-4	5-15	Не применима

^aОписание шкалы ОГБ - [43]

ВОГМ отличается от тяжелой ОГБ наличием неврологических симптомов, таких как атаксия, спутанность сознания, нарушения ментального статуса, на фоне быстрого подъема на большую высоту и может развиваться как следствие ОГБ или проявляться совместно с ВОЛ. Лицам с ВОГМ в населенных районах в условиях доступности госпиталей или специальных клиник следует начинать кислородотерапию и введение дексаметазона. В отдаленных районах, вдали от медицинских ресурсов, следует начинать сброс высоты во всех случаях подозрения на ВОГМ у пострадавшего, или если симптомы ОГБ не купируются в ответ на консервативные меры или на лечение ацетазоламидом или дексаметазоном. Если сброс высоты невозможен ввиду трудностей, связанных с логистикой, следует принять решение о кислородотерапии и использовании портативной гипербарической камеры. Также лицам с ВОГМ следует начать лечение дексаметазоном. Не должно предприниматься никаких попыток подъема до тех пор, пока симптомы полностью не исчезнут и пациент не перестанет принимать дексаметазон.

ВЫСОТНЫЙ ОТЕК ЛЕГКИХ (ВОЛ)

Информация по эпидемиологии, клиническим проявлениям и патофизиологии ВОЛ, большая часть которой получена в исследованиях на взрослых, представлена в нескольких обширных обзорах [10, 11, 41, 42]. Несмотря на то, что профилактические и лечебные методы при ВОЛ аналогичны таковым при ОГБ и ВОГМ, важные отличия в патофизиологии этого состояния определяют иной подход к лечению и ведению таких пациентов.

ПРОФИЛАКТИКА

Потенциальные профилактические меры в отношении ВОЛ включают следующее:

Постепенный набор высоты

Исследований, проспективно оценивающих, предотвращает ли развитие ВОЛ ограничение скорости набора высоты до уровня ночлега, не проводилось. Но в то же время есть четкая зависимость между скоростью набора высоты и развитием патологического состояния [14, 43, 44].
Уровень рекомендации – 1С.

Нифедипин

Данные одного рандомизированного плацебо-контролируемого исследования [45] и обширный клинический опыт утвердили роль нифедипина в профилактике ВОЛ у лиц, находящихся в группе риска его развития. Рекомендуемая доза – 30 мг в ретардной (медленного освобождения) форме, принимаемая 2 раза в день. *Уровень рекомендации – 1А.*

Сальметерол

По данным одного рандомизированного плацебо-контролируемого исследования, ингаляционный β -агонист длительного действия сальметерол показал снижение частоты возникновения ВОЛ на 50% у лиц, находящихся в группе риска его развития [46]. В исследовании применялись очень высокие дозы (125 мкг дважды в день), которые часто сопровождаются побочными эффектами. Клинический опыт по использованию препарата на большой высоте ограничен. Как результат, сальметерол не рекомендуется в качестве монотерапии, но может рассматриваться как дополнение к нифедипину. *Уровень рекомендации – 2В.*

Тадалафил

По данным одного рандомизированного плацебо-контролируемого исследования, прием тадалафила в дозе 10 мг дважды в день показал эффект в профилактике ВОЛ у лиц, находящихся в группе риска его развития [47]. Количество испытуемых в исследовании было невелико, из них двое страдали тяжелой ОГБ. Клинический опыт использования тадалафила в сравнении с нифедипином незначителен. Как результат, необходимо больше данных для подтверждения этих результатов. *Уровень рекомендации – 1С.*

Дексаметазон

В том же исследовании, где оценивалась роль тадалафила в профилактике ВОЛ, дексаметазон (16 мг/день с дроблением дозы) также показал хороший эффект в профилактике ВОЛ у лиц, находящихся в группе риска его развития. Механизм этого эффекта не понятен, и клинический опыт использования дексаметазона с данной целью чрезвычайно мал, если он вообще существует. Необходимо больше данных для подтверждения этих результатов. *Уровень рекомендации – 1С.*

Ацетазоламид

Поскольку ацетазоламид ускоряет акклиматизацию, он должен быть эффективен в профилактике любых форм острой высотной болезни. Он показал замедление развития гипоксической легочной вазоконстрикции при моделировании на животных [48, 49] и в одном исследовании на людях [50], однако нет конкретных данных в поддержку роли препарата в профилактике ВОЛ. Клинические наблюдения позволяют предположить, что ацетазоламид может предотвращать возвратный ВОЛ, состояние, наблюдаемое у детей, которые живут на большой высоте, спускаются на малую высоту, а потом демонстрируют ВОЛ при быстром подъеме на высоту своего постоянного проживания. *Уровень рекомендации – 2С.*

Преакклиматизация и ступенчатый набор высоты

Не проводилось исследований, изучающих, насколько стратегия преакклиматизации полезна в профилактике ВОЛ. Ступенчатый набор высоты, с пребыванием на средних высотах (примерно 2200 м) в течение 7 дней показал замедление развития индуцированного гипоксией увеличения давления в легочной артерии, ключевого элемента патофизиологии развития ВОЛ [31]. В то же время, до сих пор нет уверенных данных относительно необходимых значений высот и времени пребывания на средних высотах для достижения эффекта, а также не проводилось исследований, конкретно изучавших, какая стратегия профилактики будет иметь положительный эффект у лиц, заведомо известных предрасположенных к развитию ВОЛ. Несмотря на то, что возможные риски при преакклиматизации и ступенчатом подъеме незначительны, осуществимость их является проблемой для большого количества людей, путешествующих на больших высотах. На данный момент невозможно сформировать специфические рекомендации относительно правильной преакклиматизации или ступенчатого набора высоты. *Уровень рекомендации – 2С.*

Рекомендуемый общий подход к профилактике ВОЛ

Как отмечено выше, поскольку физиологический ответ и скорость акклиматизации очень вариабельна у разных индивидуумов, нижеприведенные рекомендации, даже эффективные у большинства, не будут гарантировать успешную профилактику у всех путешественников на большой высоте. Ступенчатый график набора высоты – ведущий рекомендованный метод

профилактики ВОЛ. Скорость набора высоты, рекомендованная для профилактики ОГБ и ВОГМ также применима и для профилактики ВОЛ. Решение о проведении медикаментозной профилактики должно приниматься только в отношении лиц с ВОЛ в анамнезе, особенно при множественных эпизодах, и предпочтительным препаратом в данных ситуациях является нифедипин. Его прием должен начинаться за день до подъема и продолжаться или до начала спуска, или после того, как человек провел 4 дня на целевой высоте. Длительность приема препарата на целевой высоте следует увеличить до 7 дней у лиц, поднимавшихся со скоростью, превышающей рекомендуемую скорость набора высоты. *Уровень рекомендации – 2С.* У лиц, достигших высочайшей точки и уже спускающихся вниз по тропе (например, спускающихся с вершины Калиманджаро) профилактический прием препаратов следует прекратить с момента начала спуска. Требуются дополнительные исследования в отношении тадалафила или дексаметазона, прежде чем рекомендовать их в качестве профилактики ВОЛ. Ацетазоламид является рациональным выбором для профилактики ВОЛ, и клинический опыт подтверждает это, однако данных по этому вопросу недостаточно. Сальметерол может рассматриваться только как дополнение к нифедипину у лиц, относящихся к группе риска, с повторными эпизодами ВОЛ в анамнезе.

ЛЕЧЕНИЕ

Потенциальные лечебные методики при ВОЛ включают следующее:

Сброс высоты

Как и в случае с ОГБ и ВОГМ, сброс высоты остается единственным наилучшим методом лечения ВОЛ, но он не является необходимостью во всех ситуациях. Пострадавшие должны сбрасывать высоту хотя бы на 1000 метров или до исчезновения симптомов. Им следует тратить как можно меньше сил при спуске (например, идти без рюкзака или передвигаться верхом на животных), поскольку утомление может способствовать дальнейшему подъему давления в легочной артерии и способствовать развитию отека легких. *Уровень рекомендации – 1А.*

Кислородотерапия

Кислород, подаваемый через назальную канюлю или лицевую маску с низкой скоростью потока для поддержания целевого SpO₂ более 90%, представляет собой достойную альтернативу сбросу высоты, особенно когда пациент может быть доставлен в медицинское учреждение и ему может быть обеспечен тщательный мониторинг [51, 52]. *Уровень рекомендации – 1В.*

Портативные гипербарические камеры

Как и в случае с ОГБ и ВОГМ, портативные гипербарические камеры могут использоваться для лечения ВОЛ. Системных исследований в отношении этой их роли не проводилось, но в литературе есть много отчетов по их использованию при ВОЛ [53]. Использование портативной гипербарической камеры не должно задерживать сброс высоты в ситуациях, когда сброс высоты возможен. *Уровень рекомендации – 1В.*

Нифедипин

Одно нерандомизированное не слепое исследование продемонстрировало положительный эффект нифедипина при лечении ВОЛ, когда кислород или сброс высоты недоступны [54]. Других исследований в отношении лечения не проводилось, однако существует обширный клинический

опыт по его использованию в дополнение к кислородотерапии и сбросу высоты. 30 мг в ретардной (длительного высвобождения) форме назначается дважды в день без увеличения дозы. Не следует на него полагаться как на единственное средство лечения, если сброс высоты не возможен, а кислород или портативная гипербарическая камера недоступны. *Уровень рекомендации – 1С (для использования в качестве дополнительного лечения).*

β-агонисты

Несмотря имеющиеся отчеты об использовании β-агонистов в лечении ВОЛ [55], нет данных, подтверждающих положительный эффект сальметерола или альбутерола у пациентов, страдающих ВОЛ. *Уровень рекомендации – 2С.*

Ингибиторы фосфодиэстеразы

Благодаря их способности вызывать вазодилатацию в легких и снижать давление в легочной артерии, существует разумное физиологическое объяснение применения ингибиторов фосфодиэстеразы в лечении ВОЛ. Несмотря на имеющиеся отчеты об их применении с данной целью [55], системных исследований, оценивающих роль тадалафила или силденафила в лечении ВОЛ, не проводилось. *Уровень рекомендации – 2С.*

Вентиляция с постоянным положительным давлением

Небольшое исследование показало, что вентиляция с положительным давлением в конце выдоха (ПДКВ), при котором система с маской используется для создания повышенного давления только во время выдоха, улучшает газообмен у пациентов с ВОЛ [56]. В то же время, не было исследований, подтверждающих, что этот метод или более распространенная методика вентиляции с постоянным положительным давлением (Continuous positive airway pressure, CPAP), при которой создается повышенное давление в дыхательных путях на протяжении всего дыхательного цикла, улучшают результаты лечения пациентов. Поскольку риски, связанные с проведением такого лечения не велики, оно может рассматриваться как дополнение к кислородотерапии в госпитальных условиях, применяемое у пациентов с сохраненным ментальным статусом, и которые нормально переносят ингаляции через маску. Эти методики обычно неприменимы в полевых условиях в настоящее время, но, возможно, они будут более доступны в будущем, по мере совершенствования технологий, когда меньшие по размеру, питающиеся от батареек устройства будут более распространены. *Уровень рекомендации – 2В.*

Диуретики

Несмотря на наличие литературных данных об их применении [29], диуретики не играют роли в лечении ВОЛ, главным образом, потому что многие пациенты с ВОЛ, имеют сопутствующий дефицит внутрисосудистого объема. *Уровень рекомендации – 2С.*

Дексаметазон

Принимая во внимание его положительную роль в профилактике ВОЛ, описанную выше, и данные исследований, демонстрирующих эффект на максимальный переносимый объем физической нагрузки [57], легочное воспаление и функцию транспорта ионов при гипоксии [58], дексаметазон может играть положительную роль в лечении ВОЛ. Несмотря на наличие отчетных документов о его клиническом использовании [59], исследований, изучавших, эффективен ли он в данных случаях, не проводилось. *Уровень рекомендации – 2С.*

Рекомендуемый общий подход к лечению ВОЛ

Перед началом лечения следует принять меры для исключения других причин развития респираторных симптомов на большой высоте, таких как пневмония, острая респираторная вирусная инфекция, слизистые пробки, бронхоспазм или инфаркт миокарда [8]. Сброс высоты является первым приоритетом в лечении пострадавших с ВОЛ. Если сброс высоты не может быть предпринят ввиду каких-то факторов логистики, следует использовать кислородотерапию или портативную гипербарическую камеру. Пациенты, которые имеют доступ к кислороду (например, в госпитале или высотной медицинской клинике) могут не требовать спуска на меньшую высоту и продолжать лечение с применением кислорода на текущей высоте. В полевых условиях, где ресурсы ограничены и нет права на ошибочные действия, нифедипин может использоваться как дополнение к сбросу высоты, кислородотерапии или гипербарической терапии. Он может использоваться в качестве главного метода лечения только в том случае, если ни одна из перечисленных мер недоступна. Ингибиторы фосфодиэстеразы могут использоваться, если нифедипин недоступен, но совместное применение нескольких легочных вазодилататоров не рекомендуется. В госпитальных условиях в дополнение к обычной кислородотерапии может проводиться вентиляция с постоянным положительным давлением (CPAP), а также можно добавить к лечению нифедипин, если пациент не отвечает на монотерапию кислородом. Выборочно у некоторых пациентов (с адекватной поддержкой семьи или друзей, адекватные жилищные условия) целесообразна выписка на домашнее лечение с кислородотерапией, нежели содержание их в условиях медицинского учреждения. Подтверждений роли ацетазоламида, β -агонистов или диуретиков в лечении ВОЛ не получено.

Лица с развившимся ВОЛ могут принять решение о дальнейшем подъеме на большую высоту или о возвращении на достигнутую ранее высоту для присоединения к своей группе, только если симптомы заболевания купируются полностью и они будут демонстрировать стабильную оксигенацию в покое и при небольшой нагрузке при отсутствии кислородной поддержки и не принимая вазодилататоры. Возможно принятие решения о приеме нифедипина или другого легочного вазодилататора при возобновлении набора высоты.

Рекомендуемый общий подход для пациентов с одновременным развитием ВОЛ и ВОГМ

У пациентов с одновременным развитием ВОЛ и ВОГМ следует к лечению добавить дексаметазон в дозировке, указанной выше для ВОГМ. Некоторые пациенты с ВОЛ могут иметь скорее неврологическую дисфункцию, вызванную гипоксической энцефалопатией, чем настоящий ВОГМ, однако отличить ВОГМ от гипоксической энцефалопатии в полевых условиях может быть затруднительно, и, как результат, дексаметазон следует добавлять к лечению у пациентов с ВОЛ с неврологической дисфункцией, которая не купируется сразу после начала кислородотерапии и улучшения сатурации кислорода. Нифедипин или другие легочные вазодилататоры могут применяться у пациентов с одновременным развитием ВОЛ и ВОГМ, но следует принять меры для предотвращения снижения среднего артериального давления, поскольку это может привести к снижению давления церебральной перфузии и, как результат, увеличить риск развития церебральной ишемии.

ЗАКЛЮЧЕНИЯ

Для того, чтоб помочь практикующим врачам оказывать помощь людям, планирующим свое путешествие или уже находящимся на больших высотах, мы создали научно-обоснованное руководство по профилактике и лечению острой высотной болезни, включающее основные

профилактические и лечебные мероприятия при ОГБ, ВОМ и ВОЛ, а также рекомендации в соответствии с их ролью в лечении заболевания. Несмотря на то, что данное руководство покрывает большинство важных моментов, касающихся профилактики и лечения высотной болезни, остается еще несколько важных вопросов, которые должны стать предметом дальнейших исследований. Такие исследования будут охватывать оптимальную для предотвращения высотной болезни скорость набора высоты, роль ацетазоламида в профилактике и лечении ВОЛ, правильную дозировку препаратов для профилактики и лечения высотной болезни у детей и роль ступенчатого набора высоты и преаκлиматизации в профилактике высотной болезни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Guyatt G, Gutterman D, Baumann MH, et al. Grading strength of recommendations and quality of evidence in clinical guidelines: report from an American College of Chest Physicians task force. *Chest*. 2006;129:174–181.
2. Montgomery AB, Mills J, Luce JM. Incidence of acute mountain sickness at intermediate altitude. *JAMA*. 1989; 261:732–734.
3. Honigman B, Theis MK, Koziol-McLain J, et al. Acute mountain sickness in a general tourist population at moderate altitudes. *Ann Intern Med*. 1993;118:587–592.
4. Gabry AL, Ledoux X, Mozziconacci M, Martin C. Highaltitude pulmonary edema at moderate altitude (o2,400 m; 7,870 feet): a series of 52 patients. *Chest*. 2003;123:49–53.
5. Southard A, Niermeyer S, Yaron M. Language used in Lake Louise Scoring System underestimates symptoms of acute mountain sickness in 4- to 11-year-old children. *High Alt Med Biol*. 2007;8:124–130.
6. Muhm JM, Rock PB, McMullin DL, et al. Effect of aircraft-cabin altitude on passenger discomfort. *N Engl J Med*. 2007;357:18–27.
7. Theis MK, Honigman B, Yip R, McBride D, Houston CS, Moore LG. Acute mountain sickness in children at 2835 meters. *Am J Dis Child*. 1993;147:143–145.
8. Hackett PH, Roach RC. High-altitude illness. *N Engl J Med*. 2001;345:107–114.
9. Hackett PH, Roach RC. High altitude cerebral edema. *High Alt Med Biol*. 2004;5:136–146.
10. Schoene RB. Illnesses at high altitude. *Chest*. 2008;134: 402–416.
11. Bärtsch P, Swenson ER. Clinical practice: Acute highaltitude illnesses. *N Engl J Med*. 2013;368:2294–2302.
12. Bloch KE, Turk AJ, Maggiorini M, et al. Effect of ascent protocol on acute mountain sickness and success at Muztagh Ata, 7546 m. *High Alt Med Biol*. 2009;10:25–32.
13. Beidleman BA, Fulco CS, Muza SR, et al. Effect of six days of staging on physiologic adjustments and acute mountain sickness during ascent to 4300 meters. *High Alt Med Biol*. 2009;10:253–260.
14. Hackett PH, Rennie D, Levine HD. The incidence, importance, and prophylaxis of acute mountain sickness. *Lancet*. 1976;2:1149–1155.

15. Forward SA, Landowne M, Follansbee JN, Hansen JE. Effect of acetazolamide on acute mountain sickness. *N Engl J Med*. 1968;279:839–845.
16. Basnyat B, Gertsch JH, Holck PS, et al. Acetazolamide 125 mg BD is not significantly different from 375 mg BD in the prevention of acute mountain sickness: the prophylactic acetazolamide dosage comparison for efficacy (PACE) trial. *High Alt Med Biol*. 2006;7:17–27.
17. van Patot MC, Leadbetter G III, Keyes LE, Maakestad KM, Olson S, Hackett PH. Prophylactic low-dose acetazolamide reduces the incidence and severity of acute mountain sickness. *High Alt Med Biol*. 2008;9: 289–293.
18. Low EV, Avery AJ, Gupta V, Schedlbauer A, Grocott MP. Identifying the lowest effective dose of acetazolamide for the prophylaxis of acute mountain sickness: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012;345:e6779.
19. Pollard AJ, Niermeyer S, Barry P, et al. Children at high altitude: an international consensus statement by an ad hoc committee of the International Society for Mountain Medicine, March 12, 2001. *High Alt Med Biol*. 2001;2: 389–403.
20. Ellsworth AJ, Larson EB, Strickland D. A randomized trial of dexamethasone and acetazolamide for acute mountain sickness prophylaxis. *Am J Med*. 1987;83:1024–1030.
21. Ellsworth AJ, Meyer EF, Larson EB. Acetazolamide or dexamethasone use versus placebo to prevent acute mountain sickness on Mount Rainier. *West J Med*. 1991; 154:289–293. S12 Luks et al
22. Roncin JP, Schwartz F, D'Arbigny P. EGb 761 in control of acute mountain sickness and vascular reactivity to cold exposure. *Aviat Space Environ Med*. 1996;67:445–452.
23. Moraga FA, Flores A, Serra J, Esnaola C, Barriento C. Ginkgo biloba decreases acute mountain sickness in people ascending to high altitude at Ollagüe (3696 m) in northern Chile. *Wilderness Environ Med*. 2007;18:251–257.
24. Chow T, Browne V, Heilesen HL, Wallace D, Anholm J, Green SM. Ginkgo biloba and acetazolamide prophylaxis for acute mountain sickness: a randomized, placebocontrolled trial. *Arch Intern Med*. 2005;165:296–301.
25. Gertsch JH, Basnyat B, Johnson EW, Onopa J, Holck PS. Randomised, double blind, placebo controlled comparison of ginkgo biloba and acetazolamide for prevention of acute mountain sickness among Himalayan trekkers: the Prevention of High Altitude Illness Trial (PHAIT). *BMJ*. 2004;328:797.
26. Leadbetter G III, Keyes LE, Maakestad KM, Olson S, Tissot van Patot MC, Hackett PH. Ginkgo biloba does— and does not—prevent acute mountain sickness. *Wilderness Environ Med*. 2009;20:66–71.
27. Gertsch JH, Corbett B, Holck PS, et al. Altitude Sickness in Climbers and Efficacy of NSAIDs Trial (ASCENT): randomized, controlled trial of ibuprofen versus placebo for prevention of altitude illness. *Wilderness Environ Med*. 2012;23:307–315.
28. Lipman GS, Kanaan NC, Holck PS, Constance BB, Gertsch JH, PAINS Group. Ibuprofen prevents altitude illness: a randomized controlled trial for prevention of altitude illness with nonsteroidal anti-inflammatories. *Ann Emerg Med*. 2012;59:484–490.

29. Gertsch JH, Lipman GS, Holck PS, et al. Prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled comparison of acetazolamide versus ibuprofen for prophylaxis against high altitude headache: the Headache Evaluation at Altitude Trial (HEAT). *Wilderness Environ Med.* 2010;21: 236–243.
30. Beidleman BA, Muza SR, Fulco CS, et al. Intermittent altitude exposures reduce acute mountain sickness at 4300 m. *Clin Sci (Lond).* 2004;106:321–328.
31. Baggish AL, Fulco CS, Muza S, et al. The impact of moderate-altitude staging on pulmonary arterial hemodynamics after ascent to high altitude. *High Alt Med Biol.* 2010;11:139–145.
32. Fulco CS, Muza SR, Beidleman BA, et al. Effect of repeated normobaric hypoxia exposures during sleep on acute mountain sickness, exercise performance, and sleep during exposure to terrestrial altitude. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2011;300:R428–R436.
33. Luks AM, Swenson ER. Medication and dosage considerations in the prophylaxis and treatment of high-altitude illness. *Chest.* 2008;133:744–755.
34. Bärtsch P, Merki B, Hofstetter D, Maggiorini M, Kayser B, Oelz O. Treatment of acute mountain sickness by simulated descent: a randomised controlled trial. *BMJ.* 1993;306:1098–1101.
35. Keller HR, Maggiorini M, Bärtsch P, Oelz O. Simulated descent v dexamethasone in treatment of acute mountain sickness: a randomised trial. *BMJ.* 1995;310:1232–1235.
36. Taber RL. Protocols for the use of portable hyperbaric chambers for the treatment of high altitude disorders. *J Wilderness Med.* 1990;1:181–192.
37. Grissom CK, Roach RC, Sarnquist FH, Hackett PH. Acetazolamide in the treatment of acute mountain sickness: clinical efficacy and effect on gas exchange. *Ann Intern Med.* 1992;116:461–465.
38. Ferrazzini G, Maggiorini M, Kriemler S, Bärtsch P, Oelz O. Successful treatment of acute mountain sickness with dexamethasone. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1987;294:1380–1382.
39. Hackett PH, Roach RC, Wood RA, et al. Dexamethasone for prevention and treatment of acute mountain sickness. *Aviat Space Environ Med.* 1988;59:950–954.
40. Levine BD, Yoshimura K, Kobayashi T, Fukushima M, Shibamoto T, Ueda G. Dexamethasone in the treatment of acute mountain sickness. *N Engl J Med.* 1989;321:1707–1713.
41. Stream JO, Grissom CK. Update on high-altitude pulmonary edema: pathogenesis, prevention, and treatment. *Wilderness Environ Med.* 2008;19:293–303.
42. Bärtsch P, Mairbörl H, Maggiorini M, Swenson ER. Physiological aspects of high-altitude pulmonary edema. *J Appl Physiol.* 2005;98:1101–1110.
43. Bärtsch P, Maggiorini M, Mairbörl H, Vock P, Swenson ER. Pulmonary extravascular fluid accumulation in climbers. *Lancet.* 2002;360:571; author reply 571–572.
44. Singh I, Kapila CC, Khanna PK, Nanda RB, Rao BD. Highaltitude pulmonary oedema. *Lancet.* 1965;191:229–234.
45. Bärtsch P, Maggiorini M, Ritter M, Noti C, Vock P, Oelz O. Prevention of high-altitude pulmonary edema by nifedipine. *N Engl J Med.* 1991;325:1284–1289.

46. Sartori C, Allemann Y, Duplain H, et al. Salmeterol for the prevention of high-altitude pulmonary edema. *N Engl J Med*. 2002;346:1631–1636.
47. Maggiorini M, Brunner-La Rocca HP, Peth S, et al. Both tadalafil and dexamethasone may reduce the incidence of high-altitude pulmonary edema: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2006;145:497–506.
48. Höhne C, Krebs MO, Seiferheld M, Boemke W, Kaczmarczyk G, Swenson ER. Acetazolamide prevents hypoxic pulmonary vasoconstriction in conscious dogs. *J Appl Physiol*. 2004;97:515–521.
49. Shimoda LA, Luke T, Sylvester JT, Shih HW, Jain A, Swenson ER. Inhibition of hypoxia-induced calcium responses in pulmonary arterial smooth muscle by acetazolamide is independent of carbonic anhydrase inhibition. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2007;292:L1002–L1012.
50. Teppema LJ, Balanos GM, Steinback CD, et al. Effects of acetazolamide on ventilatory, cerebrovascular, and pulmonary vascular responses to hypoxia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175:277–281.
51. Marticorena E, Hultgren HN. Evaluation of therapeutic methods in high altitude pulmonary edema. *Am J Cardiol*. 1979;43:307–312. WMS Practice Guidelines for Altitude Illness S13
52. Zafren K, Reeves JT, Schoene R. Treatment of highaltitude pulmonary edema by bed rest and supplemental oxygen. *Wilderness Environ Med*. 1996;7:127–132.
53. Freeman K, Shalit M, Stroh G. Use of the Gamow Bag by EMT-basic park rangers for treatment of high-altitude pulmonary edema and high-altitude cerebral edema. *Wilderness Environ Med*. 2004;15:198–201.
54. Oelz O, Maggiorini M, Ritter M, et al. Nifedipine for high altitude pulmonary oedema. *Lancet*. 1989;2: 1241–1244.
55. Fagenholz PJ, Gutman JA, Murray AF, Harris NS. Treatment of high altitude pulmonary edema at 4240 m in Nepal. *High Alt Med Biol*. 2007;8:139–146.
56. Schoene RB, Roach RC, Hackett PH, Harrison G, Mills WJ Jr. High altitude pulmonary edema and exercise at 4,400 meters on Mount McKinley. Effect of expiratory positive airway pressure. *Chest*. 1985;87:330–333.
57. Siebenmann C, Bloch KE, Lundby C, Nussbamer-Ochsner Y, Schoeb M, Maggiorini M. Dexamethasone improves maximal exercise capacity of individuals susceptible to high altitude pulmonary edema at 4559 m. *High Alt Med Biol*. 2011;12:169–177.
58. Urner M, Herrmann IK, Booy C, Roth-Z' Graggen B, Maggiorini M, Beck-Schimmer B. Effect of hypoxia and dexamethasone on inflammation and ion transporter function in pulmonary cells. *Clin Exp Immunol*. 2012;169:119–128.
59. Jones BE, Stokes S, McKenzie S, Nilles E, Stoddard GJ. Management of high altitude pulmonary edema in the Himalaya: a review of 56 cases presenting at Pheriche medical aid post (4240 m). *Wilderness Environ Med*. 2013;24:32–36.