

## Wytyczne ESC/ERS 2022 dotyczące rozpoznawania i leczenia nadciśnienia płucnego

Opracowane przez Grupę Roboczą do spraw rozpoznawania i leczenia nadciśnienia płucnego Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) i Europejskiego Towarzystwa Oddechowego (ERS, *European Respiratory Society*)

Poparte przez Międzynarodowe Towarzystwo Transplantacji Serca i Płuc (ISHLT, *International Society for Heart and Lung Transplantation*) oraz *European Reference Network on rare respiratory diseases* (ERN-LUNG)

**Autorzy/Członkowie Grupy Roboczej:** Marc Humbert (Francja), Gabor Kovacs (Austria), Marius M. Hoeper (Niemcy), Roberto Badagliacca (Włochy), Rolf M.F. Berger (Holandia), Margarita Brida (Chorwacja), Jørn Carlsen (Dania), Andrew J.S. Coats (Wielka Brytania), Pilar Escribano-Subias (Hiszpania), Pisana Ferrari (Włochy), Diogenes S. Ferreira (Brazylia), Hossein Ardeschir Ghofrani (Niemcy), George Giannakoulas (Grecja), David G. Kiely (Wielka Brytania), Eckhard Mayer (Niemcy), Gergely Meszaros (Węgry), Blin Nagavci (Niemcy), Karen M. Olsson (Niemcy), Joanna Pepke-Zaba (Wielka Brytania), Jennifer K. Quint (Wielka Brytania), Göran Rådegran (Szwecja), Gerald Simonneau (Francja), Olivier Sitbon (Francja), Thomy Tonia (Szwajcaria), Mark Toshner (Wielka Brytania), Jean-Luc Vachiery (Belgia), Anton Vonk Noordegraaf (Holandia), Marion Delcroix\*<sup>†</sup> (Przewodnicząca z ramienia ERS; Belgia), Stephan Rosenkranz\*<sup>†</sup> (Przewodniczący z ramienia ESC; Niemcy), oraz Grupa ds. dokumentów naukowych ESC/ERS (*ESC/ERS Scientific Document Group*)

**Recenzenci dokumentu:** Markus Schwerzmann (Koordynator Recenzji z ramienia ESC; Szwajcaria), Anh-Tuan Dinh-Xuan (Koordynator Recenzji z ramienia ERS; Francja), Andy Bush (Wielka Brytania), Magdy Abdelhamid (Egipt), Victor Aboyans (Francja), Eloisa Arbustini (Włochy), Riccardo Asteggiano (Włochy), Joan-Albert Barberà (Hiszpania), Maurice Beghetti (Szwajcaria), Jelena Čelutkienė (Litwa), Maja Cikes (Chorwacja), Robin Condliffe (Wielka Brytania), Frances de Man (Holandia), Volkmar Falk (Niemcy), Laurent Fauchier (Francja), Sean Gaine (Irlandia), Nazzareno Galié (Włochy), Wendy Gin-Sing (Wielka Brytania), John Granton (Kanada), Ekkehard Grünig (Niemcy), Paul M. Hassoun (Stany Zjednoczone), Merel Hellemons (Holandia), Tiny Jaarsma (Szwecja), Barbro Kjellström (Szwecja), Frederikus A. Klok (Holandia), Aleksandra Konradi (Federacja Rosyjska), Konstantinos C. Koskinas (Szwajcaria), Dipak Kotecha (Wielka Brytania), Irene Lang (Austria), Basil S. Lewis (Izrael), Ales Linhart (Republika Czeska), Gregory Y.H. Lip (Wielka Brytania), Maja-Lisa Løchen (Norwegia), Alexander G. Mathioudakis (Wielka Brytania), Richard Mindham (Wielka Brytania), Shahin Moledina1 (Wielka Brytania), Robert Naeije (Belgia), Jens Cosedis Nielsen (Dania), Horst Olschewski (Austria), Isabelle Opitz (Szwajcaria), Steffen E. Petersen (Wielka Brytania), Eva Prescott (Dania), Amina Rakisheva (Kazachstan), Abilio Reis (Portugalia), Arsen D. Ristić (Serbia), Nicolas Roche (Francja), Rita Rodrigues (Portugalia), Christine Selton-Suty (Francja), Rogerio Souza (Brazylia), Andrew J. Swift (Wielka Brytania), Rhian M. Touyz (Kanada/Wielka Brytania), Silvia Ulrich (Szwajcaria), Martin R. Wilkins (Wielka Brytania) i Stephen John Wort (Wielka Brytania)

Wszyscy eksperci uczestniczący w opracowaniu niniejszych wytycznych złożyli deklaracje dotyczące konfliktów interesów. Zostały one zebrane w jednym raporcie i opublikowane jako uzupełniający dokument jednocześnie z wytycznymi. Raport ten jest również dostępny na stronie internetowej ESC pod adresem [www.escardio.org/Guidelines](http://www.escardio.org/Guidelines).

Na stronie internetowej czasopisma „European Heart Journal” dostępny jest Suplement (*Supplementary Data*), zawierający informacje wprowadzające oraz szczegółowe omówienie danych, które są podstawą niniejszych wytycznych.

\*Autorzy, do których należy kierować korespondencję: Stephan Rosenkranz, Clinic III for Internal Medicine (Department of Cardiology, Pulmonology and Intensive Care Medicine), and Cologne Cardiovascular Research Center (CCRC), Heart Center at the University Hospital Cologne, Kerpener Str. 62, 50937 Köln, Germany, tel.: +49 22 147 832 356, e-mail: [stephan.rosenkranz@ukkoeln.de](mailto:stephan.rosenkranz@ukkoeln.de)

Marion Delcroix, Clinical Department of Respiratory Diseases, Centre of Pulmonary Vascular Diseases, University Hospitals of Leuven, Herestraat 49, 3000 Leuven, Belgium, tel.: +32 16 346 813, e-mail: [marion.delcroix@uzleuven.be](mailto:marion.delcroix@uzleuven.be)

†Oboje przewodniczących w równym stopniu przyczyniło się do powstania tego dokumentu i są wspólnie autorami korespondencyjnymi.

### **Afiliacje autorów/członków Grupy Roboczej wymieniono w Informacji o Autorach.**

<sup>1</sup>Przedstawiciel *Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC)*.

### **Członków Komisji Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego ds. Wytycznych dotyczących Praktyki Klinicznej (CPG, ESC Clinical for Practice Guidelines Committee) wymieniono w Dodatku.**

### **W opracowaniu tego dokumentu uczestniczyły również inne subspecjalistyczne agendy ESC:**

**Asocjacje ESC:** *Association of Cardiovascular Nursing & Allied Professions (ACNAP)*, *European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI)*, *Heart Failure Association (HFA)*.

**Rady (Councils) ESC:** *Council on Cardiovascular Genomics*.

**Grupy robocze (Working Groups) ESC:** ds. wad wrodzonych serca u dorosłych (*Adult Congenital Heart Disease*), ds. krążenia płucnego oraz czynności prawej komory (*Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function*), ds. zakrzepicy (*Thrombosis*).

### **Forum Pacjentów (Patient Forum)**

Treść tych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC)/Europejskiego Towarzystwa Oddechowego (ERS) została opublikowana tylko do użytku osobistego i edukacyjnego. Nie zezwala się na wykorzystywanie w celach komercyjnych. Żadna część wytycznych ESC/ERS nie może być tłumaczona ani reprodukowana w dowolnej postaci bez wcześniejszej pisemnej zgody ESC i ERS. Zgodę można uzyskać, zwracając się z pisemną prośbą do wydawnictwa Oxford University Press, wydawcy czasopisma „European Heart Journal” i strony upoważnionej do wydawania takich zezwoleń w imieniu ESC ([journal.permissions@oup.com](mailto:journal.permissions@oup.com)).

**Zastrzeżenie:** Wytyczne ESC/ERS wyrażają stanowisko tego towarzystwa i opracowano je po uważnym rozważeniu wiedzy naukowej i medycznej oraz dowodów dostępnych w momencie publikacji tego dokumentu. ESC/ERS nie ponosi odpowiedzialności w przypadku jakichkolwiek sprzeczności, rozbieżności i/lub niejednoznaczności między wytycznymi ESC/ERS a jakimikolwiek innymi oficjalnymi zaleceniami lub wytycznymi wydanymi przez odpowiednie instytucje zdrowia publicznego, zwłaszcza w odniesieniu do właściwego wykorzystywania strategii opieki zdrowotnej lub leczenia. Zachęca się pracowników opieki zdrowotnej, aby w pełni uwzględniali te wytyczne ESC/ERS, kiedy dokonują oceny klinicznej, a także kiedy określają i realizują medyczne strategie prewencji, diagnostyki lub leczenia. Wytyczne ESC/ERS nie znoszą jednak w żaden sposób indywidualnej odpowiedzialności pracowników opieki zdrowotnej za podejmowanie właściwych i dokładnych decyzji z uwzględnieniem stanu zdrowia danego pacjenta i po konsultacji z danym pacjentem oraz, jeżeli jest to właściwe i/lub konieczne, z opiekunem pacjenta. Wytyczne ESC/ERS nie zwalniają też pracowników opieki zdrowotnej z konieczności pełnego i dokładnego rozważenia odpowiednich oficjalnych uaktualnionych zaleceń lub wytycznych wydanych przez kompetentne instytucje zdrowia publicznego w celu odpowiedniego postępowania z każdym pacjentem w świetle naukowo akceptowanych danych odnoszących się do ich zobowiązań etycznych i zawodowych. Na pracownikach opieki zdrowotnej spoczywa również odpowiedzialność za weryfikację zasad i przepisów odnoszących się do leków i urządzeń w momencie ich przepisania/stosowania.

Niniejszy artykuł został jednocześnie opublikowany w czasopismach „European Heart Journal” oraz „European Respiratory Journal”. ©European Society of Cardiology and the European Respiratory Society 2022. Wszystkie prawa zastrzeżone. Artykuły są identyczne, z wyjątkiem drobnych różnic stylistycznych i różnic pisowni zgodnie ze stylami każdego z czasopism. Cytując niniejszy artykuł, można się posłużyć dowolną z tych publikacji. Prośby o zezwolenia proszę kierować na adres e-mail: [journals.permissions@oup.com](mailto:journals.permissions@oup.com).

Przetłumaczono z artykułu: 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension (European Heart Journal; 2022 — doi: 10.1093/eurheartj/ehac237).

Przetłumaczone przez Polskie Towarzystwo Kardiologiczne, ESC nie ponosi odpowiedzialności za treść przetłumaczonego dokumentu.

**Tłumaczenie:** Karolina Kalisz

**Konsultacja merytoryczna wersji polskiej:** prof. dr hab. n. med. Alicja Dąbrowska-Kugacka, dr hab. n. med. Michał Farkowski, prof. dr hab. n. med. Grzegorz Kopeć, prof. dr hab. n. med. Marcin Kurzyna, prof. dr hab. n. med. Piotr Pruszczyk, prof. dr hab. n. med. Katarzyna Stolarz-Skrzypek, prof. dr hab. n. med. Anetta Undas

## SPIS TREŚCI

1. Preambuła	10	5.1.12.4. Próba obciążenia płynami	36
2. Wprowadzenie	11	5.1.13. Poradnictwo i badania genetyczne	37
2.1. Co nowego w wytycznych?	11	5.2. Algorytm diagnostyczny	37
2.2. Metody	23	5.2.1. Krok 1 (podejrzanie)	37
3. Definicje i klasyfikacje	24	5.2.2. Krok 2 (wykrywanie)	37
3.1. Definicje	24	5.2.3. Krok 3 (potwierdzenie)	37
3.2. Klasyfikacja	25	5.3. Badania przesiewowe i wczesne wykrywanie	41
4. Epidemiologia i czynniki ryzyka	26	5.3.1. Twardzina układowa	42
4.1. Grupa 1. Tętnicze nadciśnienie płucne	27	5.3.2. Nosiciele mutacji BMPR2	43
4.2. Grupa 2. Nadciśnienie płucne związane z chorobami lewego serca	27	5.3.3. Nadciśnienie wrotne	43
4.3. Grupa 3. Nadciśnienie płucne związane z chorobami płuc i/lub hipoksją	27	5.3.4. Zatorowość płucna	43
4.4. Grupa 4. Nadciśnienie płucne związane z przewlekłym zawężaniem tętnic płucnych	27	6. Tętnicze nadciśnienie płucne (grupa 1.)	45
4.5. Grupa 5. Nadciśnienie płucne o niewyjaśnionym i/lub wieloczynnikowym patomechanizmie	28	6.1. Charakterystyka kliniczna	45
5. Rozpoznawanie nadciśnienia płucnego	28	6.2. Nasilenie choroby i ocena ryzyka	45
5.1. Rozpoznanie	28	6.2.1. Parametry kliniczne	45
5.1.1. Obraz kliniczny	28	6.2.2. Badania obrazowe	45
5.1.2. Elektrokardiogram	28	6.2.2.1. Echokardiografia	45
5.1.3. Radiogram klatki piersiowej	29	6.2.2.2. Rezonans magnetyczny serca	46
5.1.4. Badania czynnościowe płuc i gazometria tętnicza	30	6.2.3. Parametry hemodynamiczne	48
5.1.5. Badanie echokardiograficzne	30	6.2.4. Wydolność wysiłkowa	48
5.1.6. Scyntygrafia wentylacyjno-perfuzyjna płuc	32	6.2.5. Markery biochemiczne	49
5.1.7. Tomografia komputerowa klatki piersiowej bez kontrastu i z kontrastem oraz cyfrowa angiografia subtrakcyjna	32	6.2.6. Kwestionariusze oceniające wyniki leczenia z perspektywy pacjenta	49
5.1.8. Obrazowanie serca za pomocą rezonansu magnetycznego	33	6.2.7. Kompleksowa ocena rokownicza, oszacowanie ryzyka i cele leczenia	49
5.1.9. Badania krwi i badania immunologiczne	34	6.3. Leczenie	51
5.1.10. Ultrasonografia jamy brzusznej	34	6.3.1. Postępowanie ogólne	51
5.1.11. Sercowo-płucna próba wysiłkowa	34	6.3.1.1. Aktywność fizyczna i rehabilitacja nadzorowana	51
5.1.12. Cewnikowanie prawego serca, test wazoreaktywności, próby wysiłkowe i próba obciążenia płynami	34	6.3.1.2. Leczenie przeciwkrzepliwie	52
5.1.12.1. Cewnikowanie prawego serca	34	6.3.1.3. Leki moczopędne	52
5.1.12.2. Test wazoreaktywności	35	6.3.1.4. Tlenoterapia	52
5.1.12.3. Wysiłkowe badanie hemodynamiczne	35	6.3.1.5. Leki działające na układ krążenia	52
		6.3.1.6. Niedokrwistość i gospodarka żelazowa	53
		6.3.1.7. Szczepienia	53
		6.3.1.8. Wsparcie psychospołeczne	53
		6.3.1.9. Przestrzeganie zaleceń terapeutycznych	53
		6.3.2. Okoliczności szczególne	54
		6.3.2.1. Ciąża i antykoncepcja	54
		6.3.2.1.1. Ciąża	54
		6.3.2.1.2. Antykoncepcja	54

6.3.2.2. Zabiegi chirurgiczne	54	6.3.10. Rozpoznanie i leczenie powikłań	
6.3.2.3. Podróże i przebywanie		tętniczego nadciśnienia płucnego	68
na wysokościach	54	6.3.10.1. Zaburzenia rytmu serca	68
6.3.3. Leczenie tętniczego nadciśnienia		6.3.10.2. Krwioplucie	68
płucnego	57	6.3.10.3. Powikłania mechaniczne	68
6.3.3.1. Antagoniści wapnia	57	6.3.11. Opieka pod koniec życia i zagadnienia	
6.3.3.2. Antagoniści receptora		etyczne	69
endoteliny	59	6.3.12. Nowe leki na zaawansowanych	
6.3.3.2.1. Ambrysentan	59	etapach badań klinicznych	
6.3.3.2.2. Bosentan	59	(badania fazy III)	69
6.3.3.2.3. Macytentan	59	7. Specyficzne podtypy tętniczego nadciśnienia	
6.3.3.3. Inhibitory fosfodiesterazy		płucnego	69
typu 5 i stymulatory cyklazy		7.1. Tętnicze nadciśnienie płucne związane	
guanylowej	59	z działaniem leków lub toksyn	69
6.3.3.3.1. Sylденаfil	59	7.2. Tętnicze nadciśnienie płucne związane	
6.3.3.3.2. Tadalafil	59	z chorobami układowymi tkanki łącznej	70
6.3.3.3.3. Riocycuat	59	7.2.1. Epidemiologia i rozpoznanie	70
6.3.3.4. Analogi prostacyklin i agoniści		7.2.2. Leczenie	71
receptora prostacykliny	60	7.3. Tętnicze nadciśnienie płucne związane	
6.3.3.4.1. Epoprostenol	60	z zakażeniem ludzkim wirusem niedoboru	
6.3.3.4.2. Iloprost	60	odporności	71
6.3.3.4.3. Treprostynil	60	7.3.1. Rozpoznanie	72
6.3.3.4.4. Beraprost	60	7.3.2. Leczenie	72
6.3.3.4.5. Seleksypag	60	7.4. Tętnicze nadciśnienie płucne związane	
6.3.4. Strategie terapeutyczne u pacjentów		z nadciśnieniem wrotnym	73
z tętnicznym nadciśnieniem płucnym		7.4.1. Rozpoznanie	73
idiopatycznym, dziedzicznym,		7.4.2. Leczenie	73
związanym z działaniem leków		7.4.2.1. Przeszczepienie wątroby	74
lub chorobą układową tkanki		7.5. Tętnicze nadciśnienie płucne związane	
łącznej	61	z wrodzonymi wadami serca u dorosłych	74
6.3.4.1. Decyzja o początkowym leczeniu		7.5.1. Rozpoznanie i ocena ryzyka	75
chorych bez sercowo-płucnych		7.5.2. Leczenie	75
chorób współistniejących	61	7.6. Tętnicze nadciśnienie płucne związane	
6.3.4.2. Decyzje dotyczące sposobu		ze schistosomatozą	77
leczenia w okresie obserwacji		7.7. Tętnicze nadciśnienie płucne z cechami	
u chorych bez współistniejących		zajęcia naczyń żylnych/włosowatych	78
chorób sercowo-płucnych	63	7.7.1. Rozpoznanie	78
6.3.4.3. Tętnicze nadciśnienie płucne		7.7.2. Leczenie	78
u pacjentów z sercowo-płucnymi		7.8. Nadciśnienie płucne u dzieci	79
chorobami współistniejącymi	63	7.8.1. Epidemiologia i klasyfikacja	79
6.3.5. Interakcje lekowe	65	7.8.2. Rozpoznanie i ocena ryzyka	79
6.3.6. Leczenie interwencyjne	65	7.8.3. Leczenie	81
6.3.6.1. Balonowa septostomia		8. Nadciśnienie płucne związane z chorobami	
przedsionkowa i zespolenie		lewego serca (grupa 2.)	83
Potts'a	65	8.1. Definicja, rokowanie i patofizjologia	83
6.3.6.2. Denerwacja tętnicy płucnej	65	8.2. Rozpoznanie	85
6.3.7. Zaawansowana niewydolność		8.2.1. Rozpoznanie i kontrola podstawowej	
prawokomorowa	66	choroby lewego serca	85
6.3.7.1. Postępowanie na oddziale		8.2.2. Diagnostyka w kierunku nadciśnienia	
intensywnej opieki medycznej	66	płucnego i określenie fenotypu	
6.3.7.2. Mechaniczne wspomaganie		pacjenta	85
krążenia	66	8.2.3. Inwazyjna diagnostyka	
6.3.8. Przeszczepienie płuc i przeszczepienie		hemodynamiczna	86
serca i płuc	67	8.3. Leczenie	87
6.3.9. Algorytm terapeutyczny oparty		8.3.1. Nadciśnienie płucne związane	
na dowodach	68	z niewydolnością lewego serca	87

8.3.1.1. Niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową	87	12. Definicja ośrodka zajmującego się leczeniem nadciśnienia płucnego	102
8.3.1.2. Niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową	87	12.1. Zaplecze i umiejętności ośrodka zajmującego się leczeniem nadciśnienia płucnego	102
8.3.1.3. Urządzenia do wytworzenia sztucznej przetoki przez przegrodę międzyprzedsionkową	87	12.2. Europejska Sieć Referencyjna	104
8.3.1.4. Zdalne monitorowanie ciśnienia w tętnicy płucnej u chorych z niewydolnością serca	88	12.3. Stowarzyszenia pacjentów i upodmiotowienie pacjentów	104
8.3.2. Nadciśnienie płucne związane z wadą zastawkową serca	88	13. Główne przesłania	104
8.3.2.1. Wady zastawki mitralnej	88	14. Luki w dowodach	105
8.3.2.2. Zwężenie zastawki aortalnej	88	14.1. Tętnicze nadciśnienie płucne (grupa 1.)	105
8.3.2.3. Niedomykalność zastawki trójdzielnej	88	14.2. Nadciśnienie płucne związane z chorobami lewego serca (grupa 2.)	106
8.3.3. Zalecenia dotyczące stosowania leków zarejestrowanych do leczenia PAH u chorych z PH-LHD	88	14.3. Nadciśnienie płucne związane z chorobami płuc i/lub hipoksją (grupa 3.)	106
9. Nadciśnienie płucne związane z chorobami płuc i/lub hipoksją (grupa 3.)	89	14.4. Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (grupa 4.)	106
9.1. Rozpoznanie	91	14.5. Nadciśnienie płucne o niewyjaśnionym i/lub wieloczynnikowym patomechanizmie (grupa 5.)	106
9.2. Leczenie	91	15. „Co robić” oraz „czego nie robić” — podsumowanie najważniejszych zaleceń	106
9.2.1. Nadciśnienie płucne związane z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc lub rozedmą płuc	91	16. Wskaźniki jakości	112
9.2.2. Nadciśnienie płucne związane ze śródmiąższową chorobą płuc	92	17. Suplement	112
9.2.3. Zalecenia dotyczące stosowania leków zarejestrowanych do leczenia PAH u pacjentów z PH związanym z chorobami płuc	92	18. Oświadczenie dotyczące dostępności danych	112
10. Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (grupa 4.)	92	19. Informacja o Autorach	112
10.1. Rozpoznanie	93	20. Dodatek	113
10.2. Leczenie	95	21. Piśmiennictwo	114
10.2.1. Leczenie chirurgiczne	97		
10.2.2. Leczenie farmakologiczne	97		
10.2.3. Leczenie interwencyjne	97		
10.2.4. Terapia multimodalna	98		
10.2.5. Badania kontrolne	99		
10.3. Zespoły leczące chorych z przewlekłym zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniem płucnym i kryteria dotyczące doświadczenia	99		
11. Nadciśnienie płucne o niewyjaśnionym i/lub wieloczynnikowym patomechanizmie (grupa 5.)	99		
11.1. Zaburzenia hematologiczne	100		
11.2. Choroby układowe	100		
11.3. Zaburzenia metaboliczne	101		
11.4. Przewlekła choroba nerek	101		
11.5. Nowotworowa mikroangiopatia zakrzepowa płuc	101		
11.6. Włókniejące zapalenie śródpiersia	101		
		<b>TABELE Z ZALECENIAMI</b>	
		<b>Tabela zaleceń 1.</b> Zalecenia dotyczące cewnikowania prawego serca i testu wazoreaktywności	36
		<b>Tabela zaleceń 2.</b> Zalecenia dotyczące strategii diagnostycznej	42
		<b>Tabela zaleceń 3.</b> Zalecenia dotyczące badań przesiewowych i skuteczniejszego wykrywania tętniczego nadciśnienia płucnego oraz przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego	44
		<b>Tabela zaleceń 4.</b> Zalecenia dotyczące oceny nasilenia choroby i ryzyka zgonu u pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym	51
		<b>Tabela zaleceń 5.</b> Zalecenia dotyczące postępowania ogólnego oraz w okolicznościach szczególnych	55
		<b>Tabela zaleceń 6.</b> Zalecenia dotyczące kobiet zdolnych do posiadania potomstwa	55
		<b>Tabela zaleceń 7.</b> Zalecenia dotyczące leczenia pacjentów z idiopatycznym, dziedzicznym lub polekowym tętnicznym nadciśnieniem płucnym i zachowaną wazoreaktywnością	56
		<b>Tabela zaleceń 8.</b> Zalecenia dotyczące leczenia pacjentów z idiopatycznym, dziedzicznym lub polekowym tętnicznym nadciśnieniem płucnym bez współistniejących chorób sercowo-płucnych i ujemnym wynikiem testu wazoreaktywności	61
		<b>Tabela zaleceń 9.</b> Zalecenia dotyczące początkowej terapii skojarzonej u pacjentów z idiopatycznym,	

dziedzicznym lub polekowym tętnicznym nadciśnieniem  
płucnym bez współistniejących chorób  
sercowo-płucnych 62

**Tabela zaleceń 10.** Zalecenia dotyczące sekwencyjnej  
terapii skojarzonej u pacjentów z idiopatycznym,  
dziedzicznym lub polekowym tętnicznym  
nadciśnieniem płucnym 64

**Tabela zaleceń 11.** Zalecenia dotyczące  
leczenia pacjentów z ujemnym wynikiem testu  
wazoreaktywności, u których idiopatyczne,  
dziedziczne lub polekowe tętniczne nadciśnienie  
płucne współistnieje z chorobami  
sercowo-płucnymi 65

**Tabela zaleceń 12.** Zalecenia dotyczące leczenia  
pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym  
w oddziałach intensywnej opieki medycznej 66

**Tabela zaleceń 13.** Zalecenia dotyczące  
przeszczepienia płuc 67

**Tabela zaleceń 14.** Zalecenia dotyczące tętniczego  
nadciśnienia płucnego związanego z działaniem  
leków lub toksyn 70

**Tabela zaleceń 15.** Zalecenia dotyczące tętniczego  
nadciśnienia płucnego związanego z chorobami  
układowymi tkanki łącznej 71

**Tabela zaleceń 16.** Zalecenia dotyczące tętniczego  
nadciśnienia płucnego związanego z zakażeniem  
ludzkim wirusem niedoboru odporności 72

**Tabela zaleceń 17.** Zalecenia dotyczące tętniczego  
nadciśnienia płucnego związanego z nadciśnieniem  
wrotnym 73

**Tabela zaleceń 18.** Zalecenia dotyczące zamknięcia  
ubytku u pacjentów, u których stosunek przepływu  
płucnego do systemowego określony na podstawie  
wyliczonego naczyniowego oporu płucnego wynosi  
>1,5:1 77

**Tabela zaleceń 19.** Zalecenia dotyczące tętniczego  
nadciśnienia płucnego związanego z wrodzonymi  
wadami serca u dorosłych 77

**Tabela zaleceń 20.** Zalecenia dotyczące tętniczego  
nadciśnienia płucnego z cechami zajęcia naczyń  
żylnych/włosowatych 78

**Tabela zaleceń 21.** Zalecenia dotyczące  
nadciśnienia płucnego u dzieci 83

**Tabela zaleceń 22.** Zalecenia dotyczące  
nadciśnienia płucnego związanego  
z chorobami lewego serca 89

**Tabela zaleceń 23.** Zalecenia dotyczące  
nadciśnienia płucnego związanego  
z chorobami płuc i/lub hipoksją 93

**Tabela zaleceń 24.** Zalecenia dotyczące przewlekłego  
zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego  
i przewlekłej choroby zakrzepowo-zatorowej  
bez nadciśnienia płucnego 98

**Tabela zaleceń 25.** Zalecenia dotyczące  
ośrodków zajmujących się leczeniem  
nadciśnienia płucnego 104

## SPIS TABEL

<b>Tabela 1.</b> Siła zaleceń według systemu klasyfikacji zaleceń GRADE	23
<b>Tabela 2.</b> Poziomy jakości dowodów oraz ich definicje	23
<b>Tabela 3.</b> Klasy zaleceń	23
<b>Tabela 4.</b> Poziom wiarygodności danych naukowych	24
<b>Tabela 5.</b> Definicje hemodynamiczne nadciśnienia płucnego	25
<b>Tabela 6.</b> Klasyfikacja kliniczna nadciśnienia płucnego	25
<b>Tabela 7.</b> Leki i toksyny związane z występowaniem tętniczego nadciśnienia płucnego	27
<b>Tabela 8.</b> Nieprawidłowości w badaniu elektrokardiograficznym u pacjentów z nadciśnieniem płucnym	29
<b>Tabela 9.</b> Radiologiczne objawy nadciśnienia płucnego i zaburzeń współistniejących	30
<b>Tabela 10.</b> Dodatkowe objawy echokardiograficzne wskazujące na występowanie nadciśnienia płucnego	32
<b>Tabela 11.</b> Parametry hemodynamiczne mierzone w trakcie cewnikowania prawego serca	35
<b>Tabela 12.</b> Droga podania, okres półtrwania, dawkowanie i czas podawania leków zalecanych w teście wazoreaktywności u pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym	35
<b>Tabela 13.</b> Cechy fenotypowe związane z mutacjami warunkującymi wystąpienie tętniczego nadciśnienia płucnego	38
<b>Tabela 14.</b> Charakterystyczne cechy diagnostyczne pacjentów z różnymi postaciami nadciśnienia płucnego	40
<b>Tabela 15.</b> Klasyfikacja stanu czynnościowego pacjentów z nadciśnieniem płucnym według Światowej Organizacji Zdrowia	47
<b>Tabela 16.</b> Kompleksowa ocena ryzyka w tętnicznym nadciśnieniu płucnym (model trójpoziomowy)	47
<b>Tabela 17.</b> Proponowane badania i schemat wizyt u chorych z tętnicznym nadciśnieniem płucnym	48
<b>Tabela 18.</b> Zmienne wykorzystywane do obliczenia poziomu ryzyka w uproszczonym narzędziu do czteropoziomowej oceny ryzyka	50
<b>Tabela 19.</b> Dawkowanie leków stosowanych w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego u dorosłych	57
<b>Tabela 20.</b> Kryteria kierowania na kwalifikację do zabiegu przeszczepienia płuca oraz umieszczenia na liście transplantacyjnej u chorych z tętnicznym nadciśnieniem płucnym	67
<b>Tabela 21.</b> Klasyfikacja kliniczna tętniczego nadciśnienia płucnego związanego z wrodzonymi wadami serca	74
<b>Tabela 22.</b> Dawkowanie leków stosowanych w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego u dzieci	82
<b>Tabela 23.</b> Fenotyp pacjenta a prawdopodobieństwo związku przyczynowego nadciśnienia płucnego z chorobą lewego serca	86
<b>Tabela 24.</b> Nadciśnienie płucne o niewyjaśnionym i/lub wieloczynnikowym patomechanizmie	100
<b>Tabela zaleceń 25.</b> Zalecenia dotyczące ośrodków zajmujących się leczeniem nadciśnienia płucnego	104

**SPIS RYCIN**

<b>Rycina 1.</b> Ilustracja główna	26	ASD	( <i>atrial septal defect</i> ), ubytek przegrody międzyprzedsionkowej
<b>Rycina 2.</b> Objawy podmiotowe u chorych z nadciśnieniem płucnym	28	ASIG	<i>Australian Scleroderma Interest Group</i>
<b>Rycina 3.</b> Objawy przedmiotowe u chorych z nadciśnieniem płucnym	29	BNP	( <i>brain natriuretic peptide</i> ), peptyd natriuretyczny typu B
<b>Rycina 4.</b> Parametry oceniane w echokardiograficznym badaniu przezklatkowym u chorych z nadciśnieniem płucnym	31	BPA	( <i>balloon pulmonary angioplasty</i> ), balonowa angioplastyka tętnic płucnych
<b>Rycina 5.</b> Prawdopodobieństwo echokardiograficzne nadciśnienia płucnego i zalecenia dotyczące dalszej diagnostyki	33	BPD	( <i>bronchopulmonary dysplasia</i> ), dysplazja oskrzelowo-płucna
<b>Rycina 6.</b> Algorytm diagnostyki chorych z niewyjaśnioną dusznością i/lub podejrzeniem nadciśnienia płucnego	39	CCB	( <i>calcium channel blocker</i> ), antagonistą wapnia
<b>Rycina 7.</b> Patofizjologia i bieżące cele terapeutyczne w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego (grupa 1.)	46	CDH	( <i>congenital diaphragmatic hernia</i> ), wrodzona przepuklina przepony
<b>Rycina 8.</b> Algorytm testu wazoreaktywności u chorych ze wstępnym rozpoznaniem tętniczego nadciśnienia płucnego idiopatycznego, dziedzicznego lub związanego z działaniem leków	56	cGMP	( <i>cyclic guanosine monophosphate</i> ), cykliczny monofosforan guanozyny
<b>Rycina 9.</b> Algorytm terapeutyczny oparty na dowodach, opracowany dla chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym idiopatycznym, dziedzicznym, związanym z działaniem leków lub chorobą układową tkanki łącznej	58	CHD	( <i>congenital heart disease</i> ), wrodzona wada serca
<b>Rycina 10.</b> Nadciśnienie płucne u noworodków, dzieci i dorosłych	80	CI	( <i>confidence interval</i> ), przedział ufności
<b>Rycina 11.</b> Patofizjologia nadciśnienia płucnego związanego z chorobami lewego serca (grupa 2.)	84	CMR	( <i>cardiac magnetic resonance</i> ), rezonans magnetyczny serca
<b>Rycina 12.</b> Patofizjologia nadciśnienia płucnego związanego z chorobami płuc (grupa 3.)	90	cmRI	( <i>cardiac magnetic resonance imaging</i> ), obrazowanie serca za pomocą rezonansu magnetycznego
<b>Rycina 13.</b> Strategia diagnostyczna dla chorych z przewlekłym zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniem płucnym	94	CO	( <i>cardiac output</i> ), rzut serca
<b>Rycina 14.</b> Strategia leczenia chorych z przewlekłym zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniem płucnym	95	COMPERA	<i>Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for PH</i>
<b>Rycina 15.</b> Nakładanie się metod leczenia/postępowanie multimodalne w przewlekłym zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniu płucnym	96	COPD	( <i>chronic obstructive pulmonary disease</i> ), przewlekła obturacyjna choroba płuc
<b>Rycina 16.</b> Schemat ośrodka zajmującego się leczeniem nadciśnienia płucnego	103	CpcPH	( <i>combined post- and pre-capillary pulmonary hypertension</i> ), złożone pozawłóscinkowo-przedwłóscinkowe nadciśnienie płucne

**SKRÓTY I AKRONIMY**

6MWT	( <i>6-minute walking test</i> ), test 6-minutowego marszu	CTPA	( <i>computed tomography pulmonary angiography</i> ), angiografia płucna metodą tomografii komputerowej
ABG	( <i>arterial blood gas analysis</i> ), gazometria tętnicza	DECT	( <i>dual-energy computed tomography</i> ), dwuźródłowa tomografia komputerowa
ACEi	( <i>angiotensin-converting enzyme inhibitor</i> ), inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę	DLCO	( <i>lung diffusion capacity for carbon monoxide</i> ), zdolność dyfuzyjna płuc dla tlenku węgla
ALAT	( <i>alanine aminotransferase</i> ), aminotransferaza alaninowa	DPAH	( <i>drug- or toxin-associated pulmonary arterial hypertension</i> ), tętnicze nadciśnienie płucne związane z przyjmowaniem leków
ARB	( <i>angiotensin receptor blocker</i> ), antagonistą receptora angiotensynowego	dPAP	( <i>diastolic pulmonary arterial pressure</i> ), ciśnienie rozkurczowe w tętnicy płucnej
ARNI	( <i>angiotensin receptor-neprilysin inhibitor</i> ), antagonistą receptora angiotensynowego i inhibitor neprylizyny		

DPG	( <i>diastolic pressure gradient</i> ), gradient przez-płucny rozkurczowy	ILD	( <i>interstitial lung disease</i> ), śródmiąższowa cho-roba płuc
DSA	( <i>digital subtraction angiography</i> ), cyfrowa angiografia subtrakcyjna	IPAH	( <i>idiopathic pulmonary arterial hypertension</i> ), idiopatyczne tętnicze nadciśnienie płucne
ECMO	( <i>extracorporeal membrane oxygenation</i> ), żylno-tętnicze pozaustrojowe wspomaganie utle-nowania	lpcPH	( <i>isolated post-capillary pulmonary hyperten-sion</i> ), izolowane pozawłośniczkowe nadciśnie-nie płucne
EIJ	<i>European Heart Journal</i>	IPF	( <i>idiopathic pulmonary fibrosis</i> ), idiopatyczne włóknienie płuc
EKG	elektrokardiogram	IP receptor	( <i>prostacyclin I2 receptor</i> ), receptor dla prosta-cykliny I2
EMA	( <i>European Medicines Agency</i> ), Europejska Agencja Leków	ISWT	( <i>incremental shuttle walking test</i> ), stopniowany wahadłowy test marszowy
EOV	( <i>exercise oscillatory ventilation</i> ), wysiłkowa oscylacja wentylacyjna	i.v.	( <i>intravenous</i> ), dożylnie
ERA	( <i>endothelin receptor antagonist</i> ), antagonist receptoru endotelinowego	LA	( <i>left atrium/left atrial</i> ), lewy przedsionek
ERJ	<i>European Respiratory Journal</i>	LAS	( <i>lung allocation score</i> ), punktowy system alo-kacji płuc
ERN	( <i>European Reference Network</i> ), Europejska Sieć Referencyjna	LHD	( <i>left heart disease</i> ), choroby lewego serca
ERN-LUNG	( <i>European Reference Network on rare respiratory diseases</i> ), Europejska Sieć Referencyjna do spraw chorób rzadkich układu oddechowego	LTx	( <i>lung transplantation</i> ), przeszczepienie płuc
ERS	( <i>European Respiratory Society</i> ), Europejskie Towarzystwo Oddechowe	LV	( <i>left ventricle/left ventricular</i> ), lewa komora
ESC	( <i>European Society of Cardiology</i> ), Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne	LVAD	( <i>left ventricular assist device</i> ), urządzenie wspo-magające pracę lewej komory
EtD	<i>Evidence to Decision</i> , metodologia	mPAP	( <i>mean pulmonary arterial pressure</i> ), średnie ciśnienie w tętnicy płucnej
FVC	( <i>forced vital capacity</i> ), natężona pojemność życiowa	MR	( <i>magnetic resonance</i> ), rezonans magnetyczny
GRADE	<i>Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations</i> , metodologia	NOAC	( <i>non vitamin K oral anticoagulant</i> ), doustny lek przeciwkrzepliwy niebędący antagonistą witaminy K
HAART	( <i>highly active antiretroviral therapy</i> ), wysoce aktywna terapia antyretrowirusowa	NT-proBNP	( <i>N-terminal pro-B-type natriuretic peptide</i> ), N-końcowy fragment propeptydu natriure-tycznego typu B
Hb	( <i>hemoglobin</i> ), hemoglobina	OR	( <i>odds ratio</i> ), iloraz szans
HF	( <i>heart failure</i> ), niewydolność serca	PA	( <i>pulmonary artery</i> ), tętnica płucna
HFmrEF	( <i>heart failure with mildly reduced ejection frac-tion</i> ), niewydolność serca z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową	PAC	( <i>pulmonary arterial compliance</i> ), podatność tętnic płucnych
HFpEF	( <i>heart failure with preserved ejection fraction</i> ), niewydolność serca z zachowaną frakcją wy-rzutową	PaCO <sub>2</sub>	( <i>partial pressure of arterial carbon dioxide</i> ), ciśnienie parcjale dwutlenku węgla we krwi tętniczej
HFREF	( <i>heart failure with reduced ejection fraction</i> ), nie-wydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową	PADN	( <i>pulmonary artery denervation</i> ), zabieg dener-wacji tętnicy płucnej
HIV	( <i>human immunodeficiency virus</i> ), ludzki wirus nabytego niedoboru odporności	PAH	( <i>pulmonary arterial hypertension</i> ), tętnicze nadciśnienie płucne
HPAH	( <i>heritable pulmonary arterial hypertension</i> ), dziedziczne tętnicze nadciśnienie płucne	PAH-CTD	( <i>pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease</i> ), tętnicze nadciśnienie płucne związane z chorobami tkanki łącznej
HPS	( <i>hepatopulmonary syndrome</i> ), zespół płucno-wątrobowy	PAH-SSc	( <i>pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis</i> ), tętnicze nadciśnienie płucne związane z twardziną układową
HR	( <i>hazard ratio</i> ), współczynnik ryzyka	PaO <sub>2</sub>	( <i>partial pressure of arterial oxygen</i> ), ciśnienie parcjale tlenu we krwi tętniczej
HR-QoL	( <i>health-related quality of life</i> ), jakość życia uwarunkowania stanem zdrowia	PAP	( <i>pulmonary arterial pressure</i> ), ciśnienie w tętnicy płucnej
ICU	( <i>intensive care unit</i> ), oddział intensywnej opieki medycznej	PAVM	( <i>pulmonary arteriovenous malformation</i> ), płu-cne malformacje tętniczo-żylnie
IgG4	immunoglobulina G4	PAWP	( <i>pulmonary arterial wedge pressure</i> ), ciśnienie zaklinowania tętnicy płucnej
IIP	( <i>idiopathic interstitial pneumonia</i> ), idiopatyczne śródmiąższowe zapalenie płuc		



PCH	( <i>pulmonary capillary haemangiomatosis</i> ), hemangiomatoza kapilarna płucna	SARS-CoV-2	( <i>severe acute respiratory syndrome coronavirus-2</i> ), koronawirus ciężkiego ostrego zespołu oddechowego 2
PDA	( <i>patent ductus arteriosus</i> ), przetrwały przewód tętniczy	s.c.	( <i>subcutaneous</i> ), podskórnie
PDE5i	( <i>phosphodiesterase 5 inhibitor</i> ), inhibitor fosfodiesterazy typu 5	SCD	( <i>sickle cell disease</i> ), niedokrwistość sierpowato-krwinkowa
PE	( <i>pulmonary embolism</i> ), zatorowość płucna	sGC	( <i>soluble guanylate cyclase</i> ), rozpuszczalna cykloaza guanylowa
PEA	( <i>pulmonary endarterectomy</i> ), endarterektomia tętnic płucnych	SGLT-2i	( <i>sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor</i> ), inhibitor kotransportera sodowo-glukozowego typu 2
PET	( <i>positron emission tomography</i> ), pozytonowa tomografia emisyjna	SLE	( <i>systemic lupus erythematosus</i> ), toczeń rumieniowaty układowy
$P_{ET}CO_2$	( <i>end-tidal partial pressure of carbon dioxide</i> ), końcowydechowe ciśnienie parcjalne dwutlenku węgla	SPAHR	<i>Swedish Pulmonary Arterial Hypertension Registry</i>
PFT	( <i>pulmonary function test</i> ), badania czynnościowe płuc	SPAP	( <i>systolic pulmonary arterial pressure</i> ), ciśnienie skurczowe w tętnicy płucnej
PH	( <i>pulmonary hypertension</i> ), nadciśnienie płucne	SPECT	( <i>single-photon emission computed tomography</i> ), tomografia emisyjna pojedynczych fotonów
PH-LHD	( <i>pulmonary hypertension associated with left heart disease</i> ), nadciśnienie płucne związane z chorobami lewego serca	SSc	( <i>systemic sclerosis</i> ), twardzina układowa
PICO	( <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> ), Populacja, Interwencja, Kontrola, Wynik	SV	( <i>stroke volume</i> ), objętość wyrzutowa serca
PoPH	( <i>porto-pulmonary hypertension</i> ), nadciśnienie wrotno-płucne	SVI	( <i>stroke volume index</i> ), wskaźnik objętości wyrzutowej serca
PPHN	( <i>persistent pulmonary hypertension of the newborn</i> ), przetrwałe nadciśnienie płucne u noworodków	SvO <sub>2</sub>	( <i>mixed venous oxygen saturation</i> ), saturacja tlenem mieszanej krwi żyłnej
PROM	( <i>patient-reported outcome measure</i> ), wyniki leczenia z perspektywy pacjenta	TAPSE	( <i>tricuspid annular plane systolic excursion</i> ), skurczowa amplituda ruchu pierścienia trójdzielnego
PVD	( <i>pulmonary vascular disease</i> ), choroba naczyń płucnych	TPR	( <i>total pulmonary resistance</i> ), całkowity opór płucny
PVOD	( <i>pulmonary veno-occlusive disease</i> ), choroba zarostowa żył płucnych	TR	( <i>tricuspid regurgitation</i> ), niedomykalność trójdzielna
PVR	( <i>pulmonary vascular resistance</i> ), naczyniowy opór płucny	TRPG	( <i>tricuspid regurgitation pressure gradient</i> ), gradient ciśnienia fali zwrotnej trójdzielnej
PVRI	( <i>pulmonary vascular resistance index</i> ), wskaźnik naczyniowego oporu płucnego	TRV	( <i>tricuspid regurgitation velocity</i> ), prędkość strumienia fali zwrotnej trójdzielnej
QI	( <i>quality indicator</i> ), wskaźnik jakości	TSH	( <i>thyroid-stimulating hormone</i> ), hormon tyreotropowy
Qp/Qs	( <i>pulmonary blood flow/systemic blood flow</i> ), stosunek przepływu płucnego do systemowego	V/Q	( <i>ventilation/perfusion</i> ), scyntygrafia wentylacyjno-perfuzyjna płuc
RA	( <i>right atrium/right atrial</i> ), prawy przedsionek	VE/VCO <sub>2</sub>	( <i>ventilatory equivalent for carbon dioxide</i> ), równoważnik wentylacyjny dla dwutlenku węgla
RAP	( <i>right atrial pressure</i> ), ciśnienie w prawym przedsionku	VKA	( <i>vitamin K antagonist</i> ), antagonisty witaminy K
RCT	( <i>randomized controlled trial</i> ), badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną	VO <sub>2</sub>	( <i>oxygen uptake</i> ), szczytowe pochłanianie tlenu
REVEAL	<i>Registry to Evaluate Early and Long-Term PAH Disease Management</i>	VO <sub>2</sub> /HR	( <i>oxygen pulse</i> ), puls tlenowy
RHC	( <i>right heart catheterization</i> ), cewnikowanie prawego serca	VSD	( <i>ventricular septal defect</i> ), ubytek przegrody międzykomorowej
RR	( <i>relative risk</i> ), ryzyko względne	VTE	( <i>venous thrombo-embolism</i> ), żylna choroba zakrzepowo-zatorowa
RV	( <i>right ventricle/right ventricular</i> ), prawa komora	WHO-FC	( <i>World Health Organization functional class</i> ), klasa czynnościowa według Światowej Organizacji Zdrowia
RVEF	( <i>right ventricular ejection fraction</i> ), frakcja wyrzutowa prawej komory	WSPH	( <i>World Symposium on Pulmonary Hypertension</i> ), Światowe Sympozjum Nadciśnienia Płucnego
SaO <sub>2</sub>	( <i>arterial oxygen saturation</i> ), saturacja krwi tętniczej tlenem	WU	( <i>Wood units</i> ), jednostki Wooda

**Słowa kluczowe:** wytyczne, nadciśnienie płucne, tętnicze nadciśnienie płucne, przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne, choroby lewego serca, wrodzone wady serca, choroby płuc, choroby układowe tkanki łącznej, antagoniści receptora endoteliny, inhibitory fosfodiesterazy typu 5, stymulatory rozpuszczalnej cyklicznej guanylowej, analogi prostacykliny, agoniści receptora prostacykliny, endarterektomia tętnic płucnych, balonowa angioplastyka tętnic płucnych, przeszczepienie płuca

## 1. PREAMBUŁA

Wytyczne są dokumentami podsumowującymi i oceniającymi wszystkie dowody z badań naukowych dotyczących danego zagadnienia, które są dostępne w momencie ich przygotowywania, a ich celem jest ułatwienie lekarzom wyboru najlepszych strategii postępowania u poszczególnych pacjentów z danym stanem. Wytyczne i zalecenia powinny pomagać lekarzom w podejmowaniu decyzji w codziennej praktyce, nie zastępują one jednak relacji między pacjentem a specjalistą prowadzącym leczenie. Ostateczne decyzje dotyczące indywidualnych pacjentów muszą być podejmowane przez lekarza odpowiedzialnego za leczenie, biorąc pod uwagę postępowanie, które uważa on za najwłaściwsze w danych okolicznościach, po konsultacji z pacjentem lub — w razie potrzeby — jego opiekunem.

Wytyczne są przeznaczone dla lekarzy. W celu zapewnienia wszystkim lekarzom dostępu do najnowszych wytycznych Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ESC, *European Society of Cardiology*) i Europejskie Towarzystwo Oddechowe (ERS, *European Respiratory Society*) udostępniają wytyczne bezpłatnie w wydawanych przez siebie czasopismach. Oba towarzystwa przestrzegają czytelników niebędących lekarzami o możliwości błędnej interpretacji języka specjalistycznego, jakim napisane są niniejsze wytyczne, i zrzekają się odpowiedzialności w tym zakresie.

W ostatnich latach ESC i ERS opublikowały wiele wytycznych. Ze względu na wpływ wytycznych na praktykę kliniczną opracowano kryteria jakości odnoszące się do opracowywania wytycznych, aby wszystkie decyzje stały się przejrzyste dla użytkowników tych dokumentów. Wytyczne dotyczące formułowania i wydawania zaleceń klinicznych ERS i ESC można znaleźć na stronach internetowych obu towarzystw lub wydawanych przez nie czasopism (<https://www.escardio.org/Guidelines> oraz <https://openres.ersjournals.com/content/8/1/00655-2021>). Wytyczne ESC i ERS wyrażają oficjalne stanowisko obu towarzystw na dany temat i są systematycznie uaktualniane.

Panel ekspertów opracowujący niniejsze wytyczne składał się w równej liczbie z członków ERS i ESC, włączając przedstawicieli odnośnych podspecjalizacji zajmujących się leczeniem pacjentów z omawianymi jednostkami chorobowymi.

Eksperti wchodzący w skład zespołów piszących i recenzujących wytyczne wypełnili formularze deklaracji interesów w odniesieniu do wszystkich powiązań, które mogłyby być postrzegane jako rzeczywiste lub potencjalne

źródła konfliktów interesów. Zgodnie z zasadami deklaracji interesów ESC dostępnymi na stronie internetowej towarzystwa (<http://www.escardio.org/Guidelines>) dokonano przeglądu nadesłanych formularzy deklaracji interesów. Nadesłane formularze skompilowano w postaci raportu, który opublikowano jako dodatek do niniejszych wytycznych. Proces ten zapewnia transparentność działań i zapobiega potencjalnym przypadkom stronniczości w trakcie opracowywania i aktualizacji wytycznych. Wszelkie zmiany deklaracji interesów, które nastąpiły w okresie przygotowywania wytycznych, muszą być zgłaszane do ESC, a formularze — odpowiednio uaktualniane. Grupa Robocza otrzymała wsparcie finansowe wyłącznie od ESC i ERS, bez żadnego zaangażowania przemysłu medycznego.

Komisja ds. wytycznych dotyczących praktyki klinicznej (CPG, *Clinical Practice Guidelines*) w ESC oraz dyrektor ds. wytycznych w ERS, podlegający Radzie Naukowej ERS, nadzorują i koordynują przygotowywanie nowych wytycznych. Niniejsze wytyczne zostały starannie przeanalizowane i zrecenzowane przez komisję CPG, Grupę Roboczą ds. wytycznych w ERS, oraz ekspertów zewnętrznych. Wytyczne opracowano po wnikliwym rozważeniu wiedzy naukowej i medycznej oraz dowodów dostępnych w momencie opracowywania tego dokumentu. Po naniesieniu niezbędnych poprawek wszyscy eksperci Grupy Roboczej zaakceptowali ostateczną treść wytycznych. Opracowany dokument został następnie zatwierdzony przez komisję CPG ESC i uzyskał poparcie Komitetu Wykonawczego ERS przed jego jednoczasową publikacją w „*European Heart Journal*” i „*European Respiratory Journal*”. Decyzja o opublikowaniu wytycznych w czasopismach obu towarzystw podyktowana była troską o wystarczające upowszechnienie wytycznych wśród zarówno kardiologów, jak i pulmonologów.

Zadanie opracowywania wytycznych ESC/ERS obejmowało również stworzenie narzędzi edukacyjnych oraz programów wdrażania zaleceń, w tym skróconych wersji kieszonkowych, prezentacji podsumowujących wytyczne, karty podsumowującej dla niespecjalistów, a także wersji elektronicznych dostosowanych do wymagań aplikacji cyfrowych (na smartfonach itd.). Są to wersje skrócone, w związku z czym w razie potrzeby należy się zawsze odnosić do pełnego tekstu wytycznych, dostępnego bezpłatnie i bez ograniczeń na stronach internetowych ESC i ERS, oraz na stronach internetowych „*European Heart Journal*” i „*European Respiratory Journal*”. Krajowe towarzystwa naukowe należące do ESC zachęca się do popierania, propagowania, tłumaczenia oraz wdrażania wytycznych ESC. Krajowe towarzystwa pulmonologiczne zachęca się do udostępniania niniejszych wytycznych swoim członkom oraz do opracowania wersji skróconej wytycznych lub artykułów omawiających ich treść we własnych językach. Programy wdrażania wytycznych są potrzebne, ponieważ wykazano, że dokładne zastosowanie zaleceń może korzystnie wpływać na kliniczne wyniki leczenia.

Zachęca się pracowników opieki zdrowotnej, aby w pełni uwzględniali te wytyczne ESC/ERS, podejmując

decyzje kliniczne oraz określając i wdrażając strategie postępowania profilaktycznego, diagnostycznego lub leczniczego. Wytyczne ESC/ERS nie znoszą jednak w żaden sposób indywidualnej odpowiedzialności pracowników opieki zdrowotnej za podejmowanie właściwych i dokładnych decyzji z uwzględnieniem stanu zdrowia danego pacjenta i po konsultacji z danym pacjentem oraz, jeżeli jest to właściwe i/lub konieczne, z opiekunem pacjenta. Na pracownikach opieki zdrowotnej spoczywa również odpowiedzialność za weryfikację zasad i przepisów odnoszących się do leków i urządzeń medycznych w momencie ich przepisywania, jak również, jeżeli jest to właściwe, za poszanowanie zasad etycznych odnoszących się w danym kraju do wykonywanego przez nich zawodu.

Niniejsze wytyczne mogą rekomendować pozarejestrowane stosowanie leków w przypadku, gdy dowody naukowe adekwatnej jakości wspierają zasadność takiego postępowania w określonym schorzeniu oraz wykazują korzyści dla pacjentów wynikające z zalecanej metody leczenia. Ostateczne decyzje dotyczące indywidualnych pacjentów muszą być jednak podejmowane przez lekarza odpowiedzialnego za leczenie, ze szczególnym uwzględnieniem:

- Specyfiki sytuacji danego pacjenta. W tym zakresie, uznaje się, że o ile przepisy miejscowe nie stanowią inaczej, pozarejestrowane stosowanie leku powinno być ograniczone do sytuacji, gdy leży ono w interesie pacjenta w odniesieniu co do jakości, bezpieczeństwa i skuteczności leczenia oraz wyłącznie po udzieleniu pacjentowi wyczerpujących informacji i uzyskaniu jego zgody na takie postępowanie.
- Obowiązujących w poszczególnych krajach przepisów regulujących opiekę zdrowotną, wskazań zatwierdzonych przez rządowe agencje regulacyjne ds. leków oraz zasad etyki zawodu, którym podlegają pracownicy opieki zdrowotnej.

## 2. WPROWADZENIE

Patofizjologia nadciśnienia płucnego (PH, *pulmonary hypertension*) może obejmować wiele stanów klinicznych i może się wiązać z licznymi chorobami układu krążenia i układu oddechowego. Złożoność leczenia PH wymaga podejścia wieloaspektowego, holistycznego i wielospecjalistycznego, z aktywnym zaangażowaniem pacjentów z PH w partnerską współpracę z personelem medycznym. Usprawnianie opieki nad pacjentami z PH w codziennej praktyce klinicznej stanowi wyzwanie, jest jednak niezbędnym warunkiem skutecznego leczenia PH. W ostatnich latach poczyniono istotny postęp w wykrywaniu i leczeniu PH. Dowody z najnowszych badań naukowych uwzględniono w niniejszym, czwartym wydaniu wytycznych ESC/ERS dotyczących rozpoznawania i leczenia nadciśnienia płucnego. W celu odzwierciedlenia wielospecjalistycznego podejścia do leczenia pacjentów z PH i interpretacji nowych dowodów w skład Grupy Roboczej weszli kardiolog, pulmonolog, torakochirurg, specja-

liści z dziedziny metodyki oraz pacjenci. Niniejsze wszechstronne wytyczne dotyczące praktyki klinicznej obejmują pełne spektrum PH, z naciskiem na diagnostykę i leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (PAH, *pulmonary arterial hypertension*) oraz przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego (CTEPH, *chronic thrombo-embolic pulmonary hypertension*).

### 2.1. Co nowego w wytycznych?

Jedną z najważniejszych propozycji VI Światowego Sympozjum Nadciśnienia Płucnego (WSPH, *World Symposium on Pulmonary Hypertension*) dotyczyła ponownego rozważenia definicji hemodynamicznej PH [1]. Po starannym przeanalizowaniu niniejsze wytyczne popierają i rozszerzają nowe definicje PH, w tym zrewidowany punkt odcięcia wartości naczyniowego oporu płucnego (PVR, *pulmonary vascular resistance*) oraz nową definicję wysiłkowego PH.

Zaktualizowano klasyfikację PH, dokonując reklasyfikacji pacjentów z wazoreaktywnym idiopatycznym tętniczym nadciśnieniem płucnym (IPAH, *idiopathic pulmonary arterial hypertension*) i dodatnim wynikiem testu wazoreaktywności oraz zrewidowano grupę 5. PH, dokonując przesunięcia PH w przebiegu limfangioleiomiomatozy do grupy 3.

W celu wcześniejszego wykrywania PH w społeczeństwie opracowano nowy algorytm diagnostyczny PH. Ponadto w przypadkach wysokiego ryzyka lub złożonych zaleca się wydawanie skierowania w trybie pilnym. Proponowane są strategie badań przesiewowych.

Tabela stratyfikacji ryzyka została poszerzona o dodatkowe wskaźniki prognostyczne z echokardiografii oraz obrazowania rezonansem magnetycznym (cMRI, *cardiac magnetic resonance imaging*). Opierając się na zrewidowanym, trójpoziomym, wieloparametrycznym modelu ryzyka, który zastąpił klasyfikację czynnościową, uproszczono zalecenia dotyczące rozpoczynania leczenia. Do zastosowania w badaniach kontrolnych proponowane jest czteropozomowe narzędzie oceny ryzyka oparte na doprecyzowanych poziomach odcięcia dla klas czynnościowych według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO-FC), wynikach testu 6-minutowego marszu (6MWT, *6-minute walking test*) oraz oznaczenia N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP, *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*), które kategoryzuje pacjentów do grup niskiego, pośredniego niskiego, pośredniego wysokiego oraz wysokiego ryzyka.

Zmodyfikowano algorytm leczenia PAH, podkreślając znaczenie współistniejących chorób sercowo-płucnych, oceny ryzyka w momencie rozpoznania oraz w trakcie wizyt kontrolnych, jak również istotną rolę leczenia skojarzonego. Strategie terapeutyczne w okresie obserwacji są oparte na modelu czteropozomowym, co zwiększa precyzję podejmowania decyzji.

Uaktualniono zalecenia dotyczące leczenia PH związanego z chorobami lewego serca (PH-LHD, *pulmonary*

*hypertension associated with left heart disease*) i chorobami płuc, dodając nową definicję hemodynamiczną ciężkiego PH u pacjentów z chorobami płuc.

W grupie 4. PH wprowadzono zwrot „przewlekła zakrzepowo-zatorowa choroba płuc (CTEPD, *chronic thrombo-embolic pulmonary disease*) ze współistniejącym/bez współistniejącego PH”, uznając obecność zbliżonych objawów, ubytków perfuzji i będących przyczyną niedrożności zorganizowanych struktur włóknistych u pacjentów z lub bez PH w spoczynku. Algorytm leczenia CTEPH poszerzono o leczenie interwencyjne metodą balonowej angioplastyki tętnic płucnych (BPA, *balloon pulmonary angioplasty*) w skojarzeniu z farmakoterapią.

Zaprezentowano nowe standardy dla ośrodków referencyjnych zajmujących się leczeniem PH. Po raz pierwszy przedstawiciele pacjentów byli czynnie zaangażowani w opracowanie tych wytycznych.

Wybrano pytania dotyczące każdej podgrupy z klasyfikacji PH, odniesiono się do nich, a odpowiedzi na nie składają się bezpośrednio na konsekwencje dla praktyki klinicznej. Dotyczyły one wytycznych odnośnie do: strategii

leczenia wstępnego u pacjentów z grupy 1. PH (Populacja, Interwencja, Kontrola, Wynik [PICO] I); zastosowania doustnych inhibitorów fosfodiesterazy typu 5 (PDE5i, *phosphodiesterase 5 inhibitor*) w leczeniu pacjentów z grupy 2. PH (PICO II); zastosowania doustnych PDE5i w leczeniu pacjentów z grupy 3. PH (PICO III); oraz zastosowania leków na PH przed BPA w leczeniu pacjentów z grupy 4. PH (PICO IV). Pytania te uznano za ważne, ponieważ: w większości współczesnych rejestrów PH opisuje się zróżnicowane zastosowanie wstępnego leczenia farmakologicznego (zarówno w monoterapii, jak i terapii skojarzonej); duże serie przypadków wskazują na powszechne zastosowanie PDE5i u pacjentów z grupy 2. PH, pomimo rekomendacji klasy III w wytycznych ESC/ERS dotyczących rozpoznawania i leczenia nadciśnienia płucnego z 2015 roku; duże serie przypadków wskazują na powszechne zastosowanie PDE5i u pacjentów z grupy 3. PH, pomimo rekomendacji klasy III w wytycznych ESC/ERS dotyczących rozpoznawania i leczenia nadciśnienia płucnego z 2015 roku; brakuje również jasnych wytycznych dotyczących stosowania leków na PH u pacjentów z nieoperacyjnym CTEPH przed BPA.

Nowe (N) lub zrewidowane (R)	Rekomendacja w wydaniu z 2015 r.	Klasa <sup>a</sup>	Rekomendacja w wydaniu z 2022 r.	Klasa <sup>a</sup>
<b>Cewnikowanie prawego serca i test wazoreaktywności — tabela zaleceń 1</b>				
N			Zaleca się, by RHC było wykonywane według wystandaryzowanych protokołów i obejmowało uzyskanie pełnego zestawu parametrów hemodynamicznych	I
R	Alternatywnie, do testu wazoreaktywności należy rozważyć zastosowanie adenozynty jako wazodylatatora. Alternatywnie, do testu wazoreaktywności można rozważyć zastosowanie wziewnego iloprostu jako wazodylatatora	Ila	Wziewny tlenek azotu (NO), wziewny iloprost lub epoprostenol <i>i.v.</i> są zalecane jako wazodylatatory w teście wazoreaktywności	I
<b>Strategia diagnostyczna — tabela zaleceń 2</b>				
N			Zaleca się określenie echokardiograficznego prawdopodobieństwa PH, opierając się na nieprawidłowej wartości TRV przy obecności innych objawów wskazujących na PH w echokardiografii (patrz tab. 10)	I
N			Zaleca się utrzymanie obecnie zalecanej wartości TRV >2,8 m/s jako progu echokardiograficznego prawdopodobieństwa wystąpienia PH zgodnie z uaktualnioną definicją hemodynamiczną	I
N			Biorąc pod uwagę echokardiograficzne prawdopodobieństwo wystąpienia PH, należy rozważyć dalszą diagnostykę w kontekście klinicznym objawów i czynników ryzyka lub schorzeń związanych z PAH/CTEPH	Ila
N			U pacjentów objawowych z pośrednim echokardiograficznym prawdopodobieństwem wystąpienia PH można rozważyć CPET w celu uszczegółowienia prawdopodobieństwa wystąpienia PH	IIb

→

<b>Badania przesiewowe i skuteczniejsze wykrywanie tętniczego nadciśnienia płucnego oraz przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego — tabela zaleceń 3</b>				
N			U pacjentów z SSc zaleca się doroczną ocenę ryzyka obecności PAH	I
R	Echokardiografia spoczynkowa jest zalecana jako badanie przesiewowe u bezobjawowych pacjentów z SSc do powtarzania co roku wraz z oznaczeniem DLCO i biomarkerów	I	W celu identyfikacji pacjentów bezobjawowych z PAH w populacji dorosłych z SSc >3 lat od wystąpienia pierwszych objawów, FVC $\geq$ 40% oraz DLCO <60% zaleca się stosowanie algorytmu DETECT	I
N			U pacjentów z SSc z dusznością o etiologii niemożliwej do ustalenia w badaniach nieinwazyjnych zaleca się RHC w celu wykluczenia PAH	I
N			U pacjentów z SSc należy rozważyć ocenę ryzyka obecności PAH, opierając się na występowaniu duszności, w skojarzeniu z echokardiografią lub PFT i BNP/NT-proBNP	Ila
N			W szpitalach sprawujących opiekę nad pacjentami z SSc należy rozważyć wdrożenie procedur oceny ryzyka obecności PAH	Ila
R	We wszystkich przypadkach podejrzenia PAH związanego z CTD zaleca się wykonanie RHC	I	U objawowych pacjentów z SSc można rozważyć wykonanie echokardiografii wysiłkowej, CPET lub CMR w celu podjęcia decyzji o wskazaniach do RHC	Ilb
N			U pacjentów z CTD ze współistniejącymi cechami SSc można rozważyć coroczną ocenę ryzyka obecności PAH	Ilb
R	U pacjentów z dusznością wysiłkową utrzymującą się po incydencie PE należy rozważyć diagnostykę CTEPH	Ila	U chorych, którzy przebyli ostrą zatorowość płucną (PE) z przetrwałą lub nową dusznością bądź ograniczeniem wydolności wysiłkowej, zalecana jest diagnostyka w kierunku CTEPH/CTEPD	I
N			U pacjentów objawowych, którzy przebyli ostrą zatorowość płucną (PE, <i>pulmonary embolism</i> ), z segmentowymi zaburzeniami perfuzji płuc niepokrywającymi się z zaburzeniem wentylacji utrzymującymi się po upływie 3 mies. leczenia przeciwkrzepliwego, zaleca się skierowanie do ośrodka specjalistycznego zajmującego się leczeniem PH/CTEPH, uwzględniając wyniki echokardiografii, BNP/NT-proBNP i/lub CPET	I
N			U osób ze stwierdzonymi mutacjami wywołującymi PAH oraz krewnych pierwszego stopnia chorych z HPAH zaleca się poradnictwo dotyczące ryzyka wystąpienia PAH oraz doroczne badania przesiewowe	I
N			U pacjentów kierowanych na zabieg przeszczepienia wątroby zaleca się echokardiografię w ramach badania przesiewowego w kierunku PH	I
			U pacjentów objawowych z CTD, nadciśnieniem wrotnym lub zakażonych wirusem HIV należy rozważyć pogłębioną diagnostykę (echokardiografia, BNP/NT-proBNP, PFT i/lub CPET) w ramach badania przesiewowego w kierunku PAH	Ila
<b>Ocena nasienia choroby i ryzyka zgonu u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym — tabela zaleceń 4</b>				
N			W celu stratyfikacji ryzyka w momencie postawienia rozpoznania zaleca się stosowanie modelu trójpoziomowego (niskie, pośrednie, wysokie ryzyko), przy uwzględnieniu wszystkich dostępnych danych, w tym parametrów hemodynamicznych	I

→

N			W celu stratyfikacji ryzyka w okresie obserwacji zaleca się stosowanie modelu czteropoziomowego (niskie, pośrednie niskie, pośrednie wysokie i wysokie ryzyko), biorąc pod uwagę WHO-FC, 6MWT i BNP/NT-proBNP i po uwzględnieniu dodatkowych zmiennych, gdy zachodzi taka potrzeba	I
R	Osiągnięcie/utrzymanie profilu pośredniego ryzyka powinno być uznane jako niewystarczająca odpowiedź na leczenie u większości chorych z PAH	IIa	W niektórych etiologiach PAH oraz u pacjentów z chorobami współistniejącymi należy rozważyć optymalizację leczenia po przeanalizowaniu indywidualnej sytuacji danego pacjenta, uznając jednak, że nie zawsze możliwe jest osiągnięcie profilu niskiego ryzyka	IIa
<b>Postępowanie ogólne i okoliczności szczególne — tabela zaleceń 5</b>				
R	U chorych z PAH w słabej kondycji fizycznej leczonych farmakologicznie należy rozważyć zastosowanie nadzorowanego treningu fizycznego	IIa	U chorych z PAH leczonych farmakologicznie zaleca się stosowanie nadzorowanego treningu fizycznego	I
R	Zaleca się szczepienia pacjentów z PAH przeciwko grypie oraz pneumokokowemu zapaleniu płuc	I	Zaleca się szczepienia pacjentów z PAH przeciwko SARS-CoV-2, grypie oraz <i>Streptococcus pneumoniae</i>	I
R	U chorych z PAH należy rozważyć skorygowanie niedokrwistości i/lub niedoboru żelaza	IIb	W przypadku niedokrwistości z niedoboru żelaza u chorych z PAH zaleca się skorygowanie niedoboru żelaza	I
N			W przypadku niedoboru żelaza u chorych z PAH, u których nie stwierdza się niedokrwistości, można rozważyć suplementację żelaza	IIb
R	U chorych z IPAH, HPAH i PAH związanym z lekami hamującymi łącznie można rozważyć doustne leczenie przeciwzakrzepowe	IIb	Doustne leczenie przeciwzakrzepowe nie jest ogólnie zalecane u pacjentów z PAH, ale można je rozważyć indywidualnie	IIb
R	Podanie inhibitorów konwertazy angiotensyny, antagonistów receptora angiotensyny typu 2, leków beta-adrenolitycznych i iwabradyny nie jest zalecane u chorych z PAH, o ile nie występują choroby współistniejące, które stanowią wskazanie do takiego leczenia (np. nadciśnienie tętnicze, choroba wieńcowa lub niewydolność lewej komory)	III	Podanie ACEi, ARB, ARNI, SGLT-2i, leków beta-adrenolitycznych lub iwabradyny nie jest zalecane u chorych z PAH, o ile nie występują choroby współistniejące, które stanowią wskazanie do takiego leczenia (np. nadciśnienie tętnicze, choroba wieńcowa lub niewydolność lewej komory)	III
R	U chorych w III i IV klasie WHO-FC oraz z ciśnieniem parcjalnym tlenu we krwi tętniczej stale utrzymującym się na poziomie <8 kPa (60 mm Hg) należy rozważyć podawanie tlenu podczas podróży lotniczych	IIa	U chorych na tlenoterapii lub z ciśnieniem parcjalnym tlenu we krwi tętniczej utrzymującym się na poziomie <8 kPa (60 mm Hg) na poziomie morza należy rozważyć podawanie tlenu podczas podróży lotniczych	I
R	W trakcie planowych zabiegów operacyjnych należy w miarę możliwości preferować znieczulenie zewnątrzoponowe zamiast ogólnego	IIa	W przypadku zabiegów wymagających znieczulenia należy rozważyć konsultację wielospecjalistyczną w ośrodku zajmującym się leczeniem PH w celu oceny ryzyka i korzyści	IIa
<b>Kobiety zdolne do posiadania potomstwa — tabela zaleceń 6</b>				
R	Zaleca się unikanie ciąży przez kobiety z PAH	I	Zaleca się objęcie kobiet z PAH zdolnych do posiadania potomstwa poradnictwem dotyczącym ryzyka i niepewności związanych z zajściem w ciążę w momencie ustalenia rozpoznania. Powinno ono obejmować poradę dotyczącą unikania ciąży, a także, w razie potrzeby, skierowanie do poradni psychologicznej	I

→

N		Zaleca się udzielenie kobietom z PAH zdolnym do posiadania potomstwa jasnej porady antykoncepcyjnej z uwzględnieniem indywidualnych potrzeb danej pacjentki oraz świadomości powagi następstw nieskutecznej antykoncepcji w PAH	I
N		Zaleca się niezwłoczne objęcie kobiet z PAH rozważających zajście w ciążę lub we wczesnej ciąży poradnictwem w ośrodku z doświadczeniem w leczeniu PH w celu ułatwienia dostępu do poradnictwa genetycznego oraz wspólnego podjęcia decyzji, a także, w razie potrzeby, zapewnienia chorej i rodzinie wsparcia psychologicznego	I
N		W przypadku terminacji ciąży u chorych z PAH zaleca się wykonywanie zabiegów terminacji ciąży w ośrodkach zajmującym się leczeniem PH i zapewnienie chorej i rodzinie wsparcia psychologicznego	I
N		U chorych z PAH, które chcą mieć dzieci, można, o ile jest to dostępne, rozważyć opcje adopcji lub macierzyństwa zastępczego po wcześniejszej poradzie genetycznej	IIb
N		Leki z grupy antagonistów receptora endoteliny oraz riociguat nie są zalecane do stosowania w okresie ciąży z uwagi na ich potencjał teratogeny stwierdzony w badaniach przedklinicznych	III

#### Leczenie pacjentów z idiopatycznym, dziedzicznym lub polekowym tętniczym nadciśnieniem płucnym z dodatnim wynikiem ostrego testu wazoreaktywności — tabela zaleceń 7

R	U pacjentów z IPAH, HPAH i DPAH w I lub II klasie WHO-FC z istotną poprawą hemodynamiczną (bliską normalizacji) zaleca się utrzymanie leczenia dużymi dawkami CCB	I	U pacjentów z IPAH, HPAH lub DPAH w I lub II klasie WHO-FC z istotną poprawą hemodynamiczną (mPAP <30 mm Hg i PVR <4 WU) zaleca się utrzymanie leczenia dużymi dawkami CCB	I
N			U pacjentów z dodatnim wynikiem ostrego testu wazoreaktywności, u których nie uzyskano wystarczającej długoterminowej odpowiedzi na CCB i którzy wymagają dodatkowego leczenia PAH, należy rozważyć kontynuację leczenia CCB	IIa

#### Leczenie pacjentów z idiopatycznym, dziedzicznym lub polekowym tętniczym nadciśnieniem płucnym bez sercowo-płucnych chorób współistniejących i ujemnym wynikiem testu wazoreaktywności — tabela zaleceń 8

N			U pacjentów z IPAH/HPAH/DPAH, u których stwierdzono wysokie ryzyko zgonu, należy rozważyć początkowe leczenie skojarzone obejmujące PDE5i, ERA oraz analogi prostacyklin <i>i.v./s.c.</i> <sup>c</sup>	IIa
N			U pacjentów z IPAH/HPAH/DPAH, u których w trakcie leczenia skojarzonego ERA/PDE5i stwierdzono pośrednie niskie ryzyko zgonu, należy rozważyć dodatkowe włączenie seleksypagu	IIa
N			U pacjentów z IPAH/HPAH/DPAH, u których w trakcie leczenia skojarzonego ERA/PDE5i stwierdzono pośrednie wysokie lub wysokie ryzyko zgonu, należy rozważyć dodatkowe włączenie analogów prostacyklin <i>i.v./s.c.</i> oraz skierowanie na kwalifikację do zabiegu przeszczepienia płuca (LTX)	IIa
N			U pacjentów z IPAH/HPAH/DPAH, u których w trakcie leczenia skojarzonego ERA/PDE5i stwierdzono pośrednie niskie ryzyko zgonu, można rozważyć zmianę sposobu leczenia z PDE5i na riociguat	IIb

→

**Początkowa terapia skojarzona u pacjentów z idiopatycznym, dziedzicznym lub polekowym tętniczym nadciśnieniem płucnym bez współistniejących chorób sercowo-płucnych — tabela zaleceń 9**

R	Ambrysentan + tadalafil	I	Zaleca się początkową terapię skojarzoną ambrysentanem i tadalafillem	I
N			Zaleca się początkową terapię skojarzoną macytentanem i tadalafillem	I
R	Inne ERA + PDE5i	Ila	Należy rozważyć początkową terapię skojarzoną innymi lekami z klas ERA i PDE5i	Ila
N			Nie zaleca się początkowej terapii skojarzonej macytentanem, tadalafillem i seleksypagiem	III

**Sekwencyjna terapia skojarzona u pacjentów z idiopatycznym, dziedzicznym lub polekowym tętniczym nadciśnieniem płucnym — tabela zaleceń 10**

N			Zaleca się eskalację leczenia opartą na ocenie ryzyka i ogólnych strategiach leczniczych (patrz algorytm terapeutyczny)	I
R	Macytentan dodany do sylденаfilu	I	W celu obniżenia ryzyka chorobowości/śmiertelności zaleca się dodanie macytentanu do PDE5i lub doustnych/wziwanych analogów prostacykliny	I
N			W celu obniżenia ryzyka chorobowości/śmiertelności zaleca się dodanie doustnego treprostynilu do ERA lub PDE5i/riocyguatu stosowanych w monoterapii	I
R	Bosentan dodany do syldenafilu	IIb	W celu obniżenia ryzyka chorobowości/śmiertelności nie zaleca się dodania bosentanu do syldenafilu	III
R	Riocyguat dodany do bosentanu	I	W celu poprawy wydolności wysiłkowej należy rozważyć dodanie riocyguatu do bosentanu	Ila

**Leczenie pacjentów z ujemnym wynikiem testu wazoreaktywności, u których idiopatyczne, dziedziczne lub polekowe tętnicze nadciśnienie płucne współistnieje z chorobami sercowo-płucnymi<sup>b</sup> — tabela zaleceń 11**

N			U pacjentów z IPAH/HPAH/DPAH i współistniejącymi chorobami sercowo-płucnymi należy rozważyć początkowe leczenie PDE5i lub ERA w monoterapii	Ila
N			U pacjentów z IPAH/HPAH/DPAH i współistniejącymi chorobami sercowo-płucnymi, u których w trakcie leczenia PDE5i lub ERA w monoterapii stwierdzono pośrednie lub wysokie ryzyko zgonu, po przeanalizowaniu indywidualnej sytuacji danego pacjenta można rozważyć włączenie dodatkowego leku na PAH	IIb

**Skuteczność leczenia pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w oddziałach intensywnej opieki medycznej — tabela zaleceń 12**

N			W przypadku leczenia pacjentów z prawokomorową niewydolnością serca w warunkach OIT zaleca się prowadzenie leczenia przez doświadczonych lekarzy, wdrażanie leczenia przyczynowego oraz wykorzystanie metod leczenia podtrzymującego, obejmujących według potrzeb leki inotropowo dodatnie, wazopresyjne, płynoterapię oraz leki na PAH	I
N			Mechaniczne wspomaganie krążenia może być opcją do zastosowania w wybranych przypadkach, jako leczenie pomostowe do transplantacji lub do powrotu do zdrowia. W sytuacji, gdy urządzenia do mechanicznego wspomagania krążenia nie są dostępne w danym ośrodku, należy rozważyć przekazanie pacjenta do innego ośrodka	Ila

→



<b>Przeszczepienie płuc — tabela zaleceń 13</b>				
R	Przeszczepienie płuc jest zalecane wkrótce po niewystarczającej odpowiedzi klinicznej na maksymalne leczenie zachowawcze	I	Zaleca się kierowanie potencjalnych kandydatów do przeszczepienia płuc na kwalifikację w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na doustne leczenie skojarzone, potwierdzone stwierdzeniem pośredniego wysokiego lub wysokiego ryzyka zgonu bądź wyniku oceny ryzyka REVEAL >7	I
N			Zaleca się umieszczenie na liście transplantacyjnej pacjentów, u których stwierdzono wysokie ryzyko zgonu lub wynik oceny ryzyka REVEAL $\geq 10$ pomimo zoptymalizowanego leczenia zachowawczego obejmującego analogi prostacykliny s.c. lub i.v.	I
<b>Tętnicze nadciśnienie płucne związane z przyjmowaniem leków lub toksyn — tabela zaleceń 14</b>				
N			Zaleca się rozpoznanie PAH związanego z przyjmowaniem leków lub toksyn u pacjentów, u których wystąpiła ekspozycja na leki lub toksyny i u których wykluczono inne etiologie PH	I
N			U pacjentów z podejrzeniem PAH związanego z przyjmowaniem leków lub toksyn zaleca się, o ile to możliwe, niezwłoczne odstawienie leku będącego przyczyną PAH	I
N			U pacjentów z PAH, u których w momencie rozpoznania stwierdza się pośrednie/wysokie ryzyko, należy rozważyć niezwłoczne wdrożenie leczenia PAH	IIa
N			Pacjentów z PAH, u których w momencie rozpoznania stwierdza się niskie ryzyko, należy przebadać ponownie po upływie 3–4 mies. po odstawieniu leku lub toksyny, które mogą być przyczyną PAH. Leczenie PAH można rozważyć, jeżeli w momencie ponownej oceny nie doszło do normalizacji parametrów hemodynamicznych	IIb
<b>Tętnicze nadciśnienie płucne związane z chorobami układowymi tkanki łącznej — tabela zaleceń 15</b>				
N			U pacjentów z PAH związanym z CTD zaleca się leczenie choroby podstawowej zgodnie z bieżącymi wytycznymi	I
<b>Tętnicze nadciśnienie płucne związane z zakażeniem ludzkim wirusem niedoboru odporności — tabela zaleceń 16</b>				
N			U pacjentów z PAH związanym z zakażeniem wirusem HIV zaleca się terapię antyretrowirusową zgodnie z bieżącymi wytycznymi	I
N			U pacjentów z PAH związanym z zakażeniem wirusem HIV należy początkowo rozważyć monoterapię, w razie potrzeby włączając sekwencyjną terapię łączoną, po uwzględnieniu chorób współistniejących oraz interakcji między lekami	IIa
<b>Tętnicze nadciśnienie płucne związane z nadciśnieniem wrotnym — tabela zaleceń 17</b>				
R	U pacjentów z objawową chorobą wątroby lub nadciśnieniem wrotnym oraz u kandydatów do przeszczepienia wątroby zaleca się wykonanie badania echokardiograficznego w kierunku PH	I	Badanie echokardiograficzne zalecane jest u pacjentów z chorobą wątroby lub nadciśnieniem wrotnym i objawami przedmiotowymi lub podmiotowymi PH oraz jako badanie przesiewowe w ramach kwalifikacji do przeszczepienia wątroby lub zabiegu przeszzyjnej przetoki wrotno-systemowej	I
R	U chorych z PAH związanym z nadciśnieniem wrotnym zaleca się stosowanie tego samego algorytmu terapeutycznego jak w innych postaciach PAH, uwzględniając nasilenie choroby wątroby	I	U pacjentów z PAH związanym z nadciśnieniem wrotnym należy początkowo rozważyć monoterapię, w razie potrzeby włączając sekwencyjną terapię łączoną, po uwzględnieniu podstawowej choroby wątroby oraz wskazań do przeszczepienia wątroby	IIa

→

R	Można rozważyć przeszczepienie wątroby u wybranych chorych skutecznie leczonych terapią PAH	IIb	U chorych z PAH związanym z nadciśnieniem wrotnym należy rozważyć przeszczepienie wątroby po przeanalizowaniu indywidualnej sytuacji danego pacjenta w przypadkach, gdy terapia PAH utrzymuje PVR w zakresie wartości prawidłowych bądź zbliżonych do prawidłowych	IIa
N			Nie zaleca się stosowania leków zarejestrowanych do leczenia PAH u pacjentów z nadciśnieniem wrotnym i niesklasyfikowanym PH (tzn. podwyższone mPAP, wysokie CO i prawidłowy PVR)	III
<b>Zamknięcie ubytku u pacjentów, u których stosunek przepływu płucnego do systemowego określony w oparciu o wyliczony opór płucny naczyniowy wynosi &gt;1,5:1 — tabela zaleceń 18</b>				
N			U chorych z ASD, VSD lub PDA i PVR <3 WU zaleca się zamknięcie ubytku	I
N			U chorych z ASD, VSD lub PDA i PVR w przedziale 3–5 WU należy rozważyć zamknięcie ubytku	IIa
N			U chorych z ASD i PVR >5 WU, który w trakcie terapii PAH uległ obniżeniu do <5, można rozważyć zamknięcie ubytku	IIb
N			U chorych z VSD lub PDA i PVR >5 WU można rozważyć zamknięcie ubytku po starannej kwalifikacji pacjenta w wyspecjalizowanym ośrodku	IIb
N			U chorych z ASD i PVR utrzymującego się na poziomie >5 WU pomimo leczenia PAH nie zaleca się zamknięcia ubytku	III
<b>Tętnicze nadciśnienie płucne związane z wrodzonymi wadami serca u pacjentów dorosłych — tabela zaleceń 19</b>				
N			U pacjentów z PAH utrzymującym się po operacji korekcyjnej serca zaleca się ocenę ryzyka	I
N			U chorych z zespołem Eisenmengera należy rozważyć ocenę ryzyka	IIa
R	Bosentan jest wskazany w leczeniu chorych z zespołem Eisenmengera w III klasie WHO-FC	I	Bosentan jest wskazany w celu poprawy wydolności wysiłkowej u pacjentów objawowych z zespołem Eisenmengera	I
R	Można rozważyć uzupełnienie żelaza u chorych z niskim stężeniem ferrytyny w osoczu	IIb	Należy rozważyć uzupełnienie żelaza u chorych z niedoborem żelaza	IIa
R	U chorych z zespołem Eisenmengera można rozważyć leczenie skojarzone	IIb	U dorosłych pacjentów z PAH i CHD po operacji korekcyjnej serca, u których stwierdzono niskie i pośrednie ryzyko, należy rozważyć początkowe leczenie skojarzone lekami zarejestrowanymi dla wskazania PAH. U pacjentów z tej grupy, u których stwierdzono wysokie ryzyko, należy rozważyć początkowe leczenie skojarzone obejmujące analogi prostacykliny <i>i.v./s.c.</i>	IIa
R	U chorych z zespołem Eisenmengera można rozważyć leczenie skojarzone	IIb	U dorosłych pacjentów z CHD, w tym z zespołem Eisenmengera, u których nie uzyskano celów leczenia, należy rozważyć sekwencyjną terapię skojarzoną	IIa
N			U kobiet z zespołem Eisenmengera nie zaleca się zachodzenia w ciążę	III
R	Jeśli występują objawy zespołu nadlepkocisty, należy rozważyć krwiopust z izoobjętościowym uzupełnieniem płynów, zwykle gdy hematokryt przekracza 65%	IIa	U chorych z zespołem Eisenmengera nie zaleca się rutynowego wykonywania krwiopustu w celu obniżenia nadmiernie wysokich wartości hematokrytu	III

→

<b>Tętnicze nadciśnienie płucne z cechami zajęcia naczyń żylnych/ włosowatych — tabela zaleceń 20</b>				
R	Rozpoznanie PVOD/PCH można ustalić na podstawie łącznie objawów klinicznych, badania przedmiotowego, bronchoskopii i zmian radiologicznych	I	Zaleca się ustalenie rozpoznania PAH z cechami zajęcia naczyń żylnych i/lub włosowatych (PVOD/PCH) na podstawie łącznej oceny objawów klinicznych i radiologicznych, wyników ABG, PFT oraz badań genetycznych	I
N			U chorych z PVOD/PCH można rozważyć zastosowanie leków zarejestrowanych do leczenia PAH przy starannym monitorowaniu objawów klinicznych i parametrów wymiany gazowej	IIb
N			Biopsja płuca nie jest zalecana do potwierdzenia rozpoznania PVOD/PCH	III
<b>Nadciśnienie płucne u dzieci — tabela zaleceń 21</b>				
N			Zaleca się wykonywanie badań diagnostycznych, w tym RHC i ostrego testu wazoreaktywności, oraz leczenie dzieci z PH w wyspecjalizowanych ośrodkach z doświadczeniem w leczeniu PH u dzieci	I
R	U dzieci z PH zaleca się taką samą diagnostykę jak u dorosłych w celu ustalenia rozpoznania i zaklasyfikowania do określonej grupy w zależności od etiologii	I	U dzieci z PH zaleca się kompleksową diagnostykę w celu ustalenia rozpoznania i zaklasyfikowania do określonej grupy w zależności od etiologii (podobną do stosowanej u dorosłych, ale dostosowaną do wieku pacjentów)	I
N			W celu potwierdzenia rozpoznania PH zaleca się wykonanie RHC, najlepiej przed włączeniem terapii PAH	I
N			U dzieci z IPAH/HPAH zaleca się wykonanie ostrego testu wazoreaktywności w celu identyfikacji pacjentów, którzy mogą odnieść korzyść z leczenia antagonistami wapnia	I
N			Zaleca się, by dodatni wynik ostrego testu wazoreaktywności u dzieci definiować podobnie jak u dorosłych, na podstawie obniżenia mPAP o $\geq 10$ mm Hg oraz osiągając bezwzględnej wartości mPAP $\leq 40$ mm Hg przy wzroście lub niezmiennym CO	I
R	U dzieci z PH zaleca się taki sam algorytm terapeutyczny specyficzny dla PAH jak u dorosłych	I	U dzieci z PAH zaleca się wdrożenie strategii terapeutycznej opartej na stratyfikacji ryzyka i odpowiedzi na leczenie, ekstrapolowanej ze strategii stosowanej u dorosłych, ale dostosowanej do wieku pacjentów	I
R	U dzieci z PH należy brać pod uwagę specyficzne czynniki ryzyka	IIa	U dzieci z PAH zaleca się monitorowanie odpowiedzi na leczenie poprzez seryjną ocenę panelu danych pozyskanych z badania przedmiotowego, echokardiograficznego, markerów biochemicznych i testów wydolności wysiłkowej	I
N			Osiągnięcie i utrzymanie profilu niskiego ryzyka należy uznać za wystarczającą odpowiedź na leczenie u dzieci z PAH	IIa
N			U niemowląt z dysplazją oskrzelowo-płucną zalecane jest wykonanie badania przesiewowego w kierunku PH	I
N			U niemowląt z dysplazją oskrzelowo-płucną (podejrzewaną lub rozpoznaną) i PH przed włączeniem leczenia PAH zaleca się leczenie choroby płuc, w tym hipoksji, aspiracji i strukturalnej choroby płuc oraz optymalizację wsparcia oddechowego	I
N			Z uwagi na częste współwystępowanie naczyniowych i śródmiąższowych chorób płuc typowych dla wieku rozwojowego, u noworodków i niemowląt z PH należy rozważyć zastosowanie innych strategii diagnostycznych i leczniczych niż te stosowane u starszych dzieci i pacjentów dorosłych	IIa

→

Nadciśnienie płucne związane z chorobami lewego serca — tabela zaleceń 22				
N			W przypadku podejrzenia PH u pacjentów z LHD zaleca się RHC, jeśli jego wyniki mają ułatwić podjęcie decyzji klinicznych	I
N			U pacjentów z ciężką niedomykalnością zastawki trójdzielnej z lub bez LHD przed operacyjną lub interwencyjną naprawą zastawki zaleca się wykonanie RHC	I
R	Chorych z PH-LHD i dużą komponentą przedwłośniczkową, na którą wskazuje wysoki DPG i/lub wysoki PVR, należy kierować do ośrodka specjalistycznego PH w celu przeprowadzenia pełnej diagnostyki i podjęcia indywidualnej decyzji terapeutycznej	IIa	Zaleca się kierowanie chorych z LHD i podejrzeniem PH z cechami dużej komponenty przedwłośniczkowej i/lub wykładnikami niewydolności prawokomorowej do ośrodka specjalistycznego PH w celu przeprowadzenia pełnej diagnostyki	I
N			U chorych z LHD, CpcPH i dużą komponentą przedwłośniczkową (np. PVR > 5 WU) zaleca się zindywidualizowane podejście do leczenia	I
N			Zaleca się ścisłe monitorowanie w przypadku podawania leków zarejestrowanych do stosowania w PAH pacjentom z PH i licznymi czynnikami ryzyka wystąpienia LHD przy prawidłowych wartościach PAWP w spoczynku i nieprawidłowych w testach wysiłkowych i badaniach z obciążeniem płynem	I
N			U pacjentów z PH stwierdzonym w RHC, granicznymi wartościami PAWP (13–15 mm Hg) i cechami HFpEF można rozważyć dodatkowe badania diagnostyczne, np. testy wysiłkowe lub badania z obciążeniem płynem, w celu wykrycia pozawłośniczkowego PH	IIb
Nadciśnienie płucne związane z chorobami płuc i/lub hipoksją — tabela zaleceń 23				
R	Zaleca się badanie echokardiograficzne w celu diagnostyki nieinwazyjnej PH w przebiegu chorób płuc	I	W przypadku podejrzenia PH u pacjentów z chorobami płuc zaleca się wykonanie badania echokardiograficznego <sup>d</sup> i interpretację jego wyników łącznie z wynikami ABG, PFT, w tym DLCO oraz CT	I
R	U chorych z PH w przebiegu chorób płuc zaleca się optymalne leczenie podstawowej choroby układu oddechowego, w tym długoterminową tlenoterapię u pacjentów z przewlekłą hipoksemią	I	U chorych z chorobami płuc i podejrzeniem PH zaleca się optymalizację leczenia podstawowej choroby układu oddechowego oraz, w przypadku wskazań, hipoksemii, zaburzeń oddychania w czasie snu i/lub hipowentylacji pęcherzykowej	I
R	Zaleca się kierowanie pacjentów z echokardiograficznymi cechami wysokiego PH i/lub cechami istotnej niewydolności RV do ośrodków specjalistycznych	I	U chorych z chorobami płuc i podejrzeniem ciężkiego PH lub w przypadkach niepewności dotyczących leczenia PH zaleca się skierowanie do ośrodka zajmującego się leczeniem PH <sup>e</sup>	I
N			U chorych z chorobami płuc i ciężkim PH zaleca się zindywidualizowane podejście do leczenia	I
N			Zaleca się kierowanie spełniających kryteria pacjentów z chorobami płuc i PH na kwalifikację do LTx	I
R	Nie zaleca się wykonywania RHC w przypadku podejrzenia PH u pacjentów z chorobami płuc, z wyjątkiem sytuacji, gdy oczekiwane są konsekwencje terapeutyczne (np. transplantacja płuc, alternatywne rozpoznanie, tj. PAH lub CTEPH, potencjalne włączenie do badania klinicznego)	III	W przypadku podejrzenia PH u pacjentów z chorobami płuc zaleca się RHC, jeśli jego wyniki mają ułatwić podjęcie decyzji klinicznych	I
N			U chorych z PH związanym zILD można rozważyć treprostynil wziewny	IIb

→

N			Nie zaleca się stosowania ambrysentanu u chorych z PH związanym z IPF	III
N			Nie zaleca się stosowania riocyguatu u chorych z PH związanym z IIP	III
<b>Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne i przewlekła choroba zakrzepowo-zatorowa bez nadciśnienia płucnego — tabela zaleceń 24</b>				
R	U wszystkich chorych z CTEPH zaleca się leczenie przeciwkrzepliwe do końca życia	I	U wszystkich chorych z CTEPH zaleca się leczenie przeciwkrzepliwe w dawkach terapeutycznych do końca życia	I
N			U chorych z CTEPH zaleca się diagnostykę w kierunku zespołu antyfosfolipidowego	I
N			U chorych z CTEPH i zespołem antyfosfolipidowym zaleca się leczenie przeciwkrzepliwe VKA	I
R	Zaleca się, aby u wszystkich pacjentów z CTEPH ocena możliwości wykonania zabiegu operacyjnego lub decyzji dotyczącej innej strategii leczenia była przeprowadzona przez wielodyscyplinarny zespół ekspertów	I	U wszystkich chorych z CTEPH zaleca się konsultację specjalistyczną zespołu CTEPH w celu oceny leczenia multimodalnego	I
R	U pacjentów z CTEPH zaleca się chirurgiczną PEA z zatrzymaniem krążenia w głębokiej hipotermii	I	U chorych z CTEPH i z dostępnymi dla leczenia chirurgicznego włóknistymi zmianami zwężającymi światło tętnic płucnych zaleca się PEA jako metodę leczenia z wyboru	I
R	Można rozważyć wykonanie zabiegu BPA u pacjentów z przeciwwskazaniami do leczenia operacyjnego z przyczyn technicznych lub u których stosunek ryzyka do korzyści z przeprowadzenia PEA jest niekorzystny	IIb	Zaleca się wykonanie zabiegu BPA u pacjentów z przeciwwskazaniami do leczenia operacyjnego z przyczyn technicznych lub z przetrwałym PH po zabiegu PEA i zwężeniami w dystalnych tętnicach płucnych dostępnych dla BPA	I
R	Riocyguat zaleca się u objawowych pacjentów, u których stwierdzono przetrwałe/ /nawracające CTEPH po leczeniu chirurgicznym lub którzy zostali wykluczeni z zabiegu operacyjnego przez zespół CTEPH, w tym co najmniej jednego chirurga doświadczonego w zakresie PEA	I	Riocyguat zaleca się u objawowych pacjentów z nieoperowalnym CTEPH lub z przetrwałym/nawracającym PH po zabiegu PEA	I
N			U pacjentów poddanych PEA i BPA oraz pacjentów z CTEPH leczonych farmakologicznie zaleca się obserwację długoterminową	I
N			U chorych z przetrwałym PH po zabiegu PEA oraz chorych z nieoperowalnym CTEPH należy rozważyć postępowanie multimodalne	IIa
N			U chorych z CTEPD bez PH należy rozważyć długoterminowe leczenie przeciwkrzepliwe po przeanalizowaniu indywidualnej sytuacji danego pacjenta <sup>f</sup>	IIa
N			U wybranych objawowych pacjentów z CTEPD bez PH należy rozważyć wykonanie PEA lub BPA	IIa
N			U chorych w III i IV klasie WHO-FC z nieoperowalnym CTEPH lub przetrwałym/nawracającym PH po zabiegu PEA można rozważyć zastosowanie treprostynilu s.c.	IIb
R	Można rozważyć stosowanie leków dopuszczonych do leczenia PAH poza wskazaniami rejestracyjnymi u objawowych pacjentów, którzy zostali wykluczeni z leczenia operacyjnego przez zespół CTEPH, w tym co najmniej jednego chirurga doświadczonego w zakresie PEA	IIb	Można rozważyć stosowanie leków dopuszczonych do leczenia PAH poza wskazaniami rejestracyjnymi u objawowych pacjentów z nieoperacyjnym CTEPH	IIb

→

N			U pacjentów z nieoperacyjnym CTEPH można rozważyć zastosowanie terapii skojarzonej obejmującej stymulator sGC/PDE5i, ERA lub analogi prostacyklin podawane parenteralnie	IIb
N			Można rozważyć wykonanie zabiegu BPA u pacjentów, u których nie stwierdzono przeciwwskazań technicznych do leczenia operacyjnego, ze znacznym zajęciem dystalnych tętnic płucnych oraz u których stosunek ryzyka do zysku z przeprowadzenia PEA jest niekorzystny	IIb
<b>Ośrodki zajmujące się leczeniem nadciśnienia płucnego — tabela zaleceń 25</b>				
N			Zaleca się, by ośrodki zajmujące się leczeniem PH prowadziły rejestr pacjentów	I
N			Zaleca się, by ośrodki zajmujące się leczeniem PH współpracowały z organizacjami pacjentskimi	I
N			Należy rozważyć akredytację ośrodków zajmujących się leczeniem PH (np. <a href="https://ec.europa.eu/health/ern/assessment_en">https://ec.europa.eu/health/ern/assessment_en</a> )	IIa
R	Pod opieką ośrodka referencyjnego powinno pozostawać przynajmniej 50 pacjentów z PAH lub CTEPH i powinien on przyjmować co najmniej dwóch nowo kierowanych chorych z udokumentowanym PAH lub CTEPH miesięcznie	IIa	Liczba pacjentów pozostających pod opieką ośrodka referencyjnego powinna być wystarczająca do utrzymania poziomu wiedzy specjalistycznej (przynajmniej 50 pacjentów z PAH lub CTEPH i co najmniej dwóch nowo kierowanych chorych z udokumentowanym PAH lub CTEPH miesięcznie). Należy rozważyć nawiązanie współpracy z ośrodkami referencyjnymi sprawującymi opiekę nad dużą liczbą pacjentów	IIa

\*Klasy zaleceń; <sup>b</sup>Sercowo-płucne choroby współistniejące występują głównie u pacjentów w podeszłym wieku i obejmują czynniki ryzyka wystąpienia HFpEF, takie jak otyłość, cukrzyca, choroba naczyń wieńcowych, nadciśnienie tętnicze w wywiadzie i/lub niska DLCO; <sup>c</sup>U chorych, u których stwierdzono pośrednie ryzyko przy znacznym pogorszeniu parametrów hemodynamicznych (np. RAP  $\geq 20$  mm Hg, CI  $< 2,0$  l/min/m<sup>2</sup>, SVI  $< 31$  ml/m<sup>2</sup>, i/lub PVR  $\geq 12$  WU), można rozważyć początkową potrójną terapię skojarzoną obejmującą analogi prostacykliny i.v./s.c.; <sup>d</sup>Oceny klinicznej należy dokonywać, jeśli to możliwe, gdy stan pacjenta jest stabilny, z uwagi na możliwość znacznego podwyższenia PAP przy zaostrzeniu choroby; <sup>e</sup>Zalecenie to nie odnosi się do chorych ze schyłkową postacią przewlekłej niewydolności oddechowej, którzy nie kwalifikują się do LTx; <sup>f</sup>Długoterminowe leczenie przeciwkrzepliwie zaleca się u pacjentów z umiarkowanym lub wysokim ryzykiem nawrotu PE lub u pacjentów bez VTE w wywiadzie. Skróty: 6MWT, test 6-minutowego marszu; ABG, gazometria tętnicza; ACEI, inhibitor konwertazy angiotensyny; ARB, antagonist receptoru angiotensyny; ARNI, antagonist receptoru angiotensyny II i inhibitor neprylizyny; ASD, ubytek przegrody międzyprzedsionkowej; BNP, peptyd natriuretyczny typu B; BPA, balonowa angioplastyka tętnic płucnych; CCB, antagonist wapnia; CHD, wrodzona wada serca; CI, wskaźnik sercowy; CMR, rezonans magnetyczny serca; CO, rzut serca; CpcPH, złożone pozawłośniczkowo-przedwłośniczkowe nadciśnienie płucne; CPET, sercowo-płucna próba wysiłkowa; CT, tomografia komputerowa; CTD, choroby układowe tkanki łącznej; CTEPD, przewlekła zakrzepowo-zatorowa choroba płuc; CTEPH, przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne; DLCO, zdolność dyfuzyjna płuc dla tlenu węgla; DPAH, tętnicze nadciśnienie płucne związane z przyjmowaniem leków; DPG, gradient przepływowy rozkurczowy; ERA, antagonist receptoru endotelinowego; FVC, natężona pojemność życiowa; HF, niewydolność serca; HFpEF, niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową; HIV, ludzki wirus nabytego niedoboru odporności; HPAH, dziedziczne tętnicze nadciśnienie płucne; ICU, oddział intensywnej opieki medycznej; IIP, idiopatyczne śródmiąższowe zapalenie płuc; ILD, śródmiąższowa choroba płuc; IPAH, idiopatyczne tętnicze nadciśnienie płucne; IPF, idiopatyczne włóknienie płuc; i.v., dożylnie; LHD, choroby lewego serca; LTx, przeszczepienie płuca; mPAP, średnie ciśnienie w tętnicy płucnej; NT-proBNP, N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B; PAH, tętnicze nadciśnienie płucne; PAP, ciśnienie w tętnicy płucnej; PAWP, ciśnienie zaklinowania tętnicy płucnej; PCH, hemangiomatoza kapilarna płucna; PDA, przetrwały przewód tętniczy; PDE5i, inhibitor fosfodiesterazy typu 5; PE, zatorowość płucna; PEA, endarterektomia tętnic płucnych; PFT, badania czynnościowe płuc; PH, nadciśnienie płucne; PH-LHD, nadciśnienie płucne związane z chorobami lewego serca; PVOD, choroba zarostowa żył płucnych; PVR, naczyniowy opór płucny; RAP, ciśnienie w prawym przedsionku; RHC, cewnikowanie prawego serca; RV, komora prawa; SARS-CoV-2, koronawirus ciężkiego ostrego zespołu oddechowego 2; s.c., podskórnie; sGC, rozpuszczalna cykloza guanylowa; SGLT-2i, inhibitor kotransportera sodowo-glukozowego typu 2; SSc, twardzina układowa; SVI, wskaźnik objętości wyrzutowej serca; TRV, prędkość strumienia fali zwrotnej trójdzielnnej; VKA, antagonist witaminy K; VSD, ubytek przegrody międzykomorowej; VTE, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa; WHO-FC, klasa czynnościowa według Światowej Organizacji Zdrowia; WU, jednostki Wooda

### Nowe zalecenia opracowane przy użyciu metodyki GRADE Evidence-to-Decision

GRADE				
Zalecenia	Jakość dowodów	Siła zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
U pacjentów z IPAH/HPAH/DPAH, u których stwierdzono niskie lub pośrednie ryzyko zgonu, zaleca się początkowo leczenie skojarzone PDE5i i ERA	Niska	Warunkowa	I	B
Nie zaleca się stosowania PDE5i u pacjentów z HFpEF i izolowanym pozawłośniczkowym PH	Niska	Warunkowa	III	C
U chorych z ciężkim PH związanym z ILD można rozważyć zastosowanie PDE5i (decyzja podejmowana po analizie indywidualnej sytuacji danego pacjenta w ośrodku zajmującym się leczeniem PH)	Bardzo niska	Warunkowa	IIb	C
Nie zaleca się stosowania PDE5i u pacjentów z ILD i innym niż ciężkie PH	Bardzo niska	Warunkowa	III	C
U chorych z CTEPH, którzy kwalifikują się do wykonania BPA, przed interwencją należy rozważyć leczenie farmakologiczne	Bardzo niska	Warunkowa	IIa	B

<sup>a</sup>Klasy zaleceń; <sup>b</sup>Poziom wiarygodności danych

Skróty: BPA, balonowa angioplastyka tętnic płucnych; CTEPH, przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne; DPAH, tętnicze nadciśnienie płucne związane z przyjmowaniem leków; ERA, antagonist receptoru endotelinowego; HPAH, dziedziczne tętnicze nadciśnienie płucne; HFpEF, niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową; ILD, śródmiąższowa choroba płuc; IPAH, idiopatyczne tętnicze nadciśnienie płucne; PDE5i, inhibitor fosfodiesterazy typu 5; PH, nadciśnienie płucne

## 2.2. Metody

W niniejszych wytycznych zastosowano trzy główne podejścia metodologiczne, w zależności od rodzaju pytania, na które udzielano odpowiedzi:

- Cztery pytania, które uznano za bardzo ważne, sformułowano w formie PICO, oceniając dowody w drodze pełnych przeglądów systematycznych przy użyciu metodologii GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations*) [2] oraz EtD (*Evidence to Decision*) [3] (pełny opis metodologii i materiały pomocnicze — patrz Suplement, rozdz. 2.1). Powstałe zalecenia oceniono jako silne lub warunkowe na podstawie czterech potencjalnych poziomów wiarygodności danych (wysoki, umiarkowany, niski lub bardzo niski; **tab. 1 i 2**). Wszyscy członkowie Grupy Roboczej zatwierdzili rekomendacje. Ponadto zalecenia te zostały również przedstawione i poddane głosowaniu zgodnie ze zwyczajowym podejściem ESC.
- Analizę ośmiu najistotniejszych pytań (kluczowe pytania narracyjne) przeprowadzono w drodze systematycznego wyszukiwania piśmiennictwa z zastosowaniem metodologii EtD [6]. Dowody oceniono zgodnie ze zwyczajowym podejściem ESC.
- Pozostałe zagadnienia oceniano w ramach procesu powszechnie stosowanego w wytycznych ESC. Przeprowadzono ustrukturyzowane wyszukiwanie piśmiennictwa i stworzono tabele ocen przedstawione w **tabelach 3 i 4**, opisując poziom zaufania do przedstawionego zalecenia oraz jakość dowodów wspierających dane zalecenie. Grupa Robocza omówiła projekt każdego zalecenia podczas internetowych telekonferencji poświęconych poszczególnym rozdziałom, następnie dokonując ich modyfikacji w drodze porozumienia i przeprowadzając głosowanie *online* nad każdym zaleceniem. Do wytycznych włączono tylko te zalecenia, które poparło co najmniej 75% członków Grupy Roboczej. Aby ułatwić interpretację, w tabelach rekomendacji zastosowano oznaczenia kolorystyczne.

**Tabela 1.** Siła zaleceń według systemu klasyfikacji zaleceń GRADE

Siła zalecenia	Uzasadnienie
Silna rekomendacja za	Zespół ekspertów ma pewność, że efekty pożądane wyraźnie przewyższają efekty niepożądane
Warunkowa rekomendacja za	Zespół ekspertów ma mniejszą pewność, że efekty pożądane przewyższają efekty niepożądane
Warunkowa rekomendacja przeciwko	Zespół ekspertów ma mniejszą pewność, że efekty niepożądane przewyższają efekty pożądane
Silna rekomendacja przeciwko	Zespół ekspertów ma pewność, że efekty niepożądane wyraźnie przewyższają efekty pożądane
Brak rekomendacji	Bardzo niska pewność dotycząca wyników postępowania uniemożliwiająca wydanie rekomendacji lub bilans efektów pożądanych i niepożądanych jest wyrównany lub brak danych

Adaptacja z „ERS Handbook for Clinical Practice Guidelines” [4]

**Tabela 2.** Poziomy jakości dowodów oraz ich definicje [5]

Jakość	Definicja
Wysoka	Jesteśmy bardzo pewni, że efekt rzeczywisty jest zbliżony do efektu szacowanego
Umiarkowana	Jesteśmy umiarkowanie pewni co do efektu szacowanego: efekt rzeczywisty prawdopodobnie jest zbliżony do efektu szacowanego, istnieje jednak możliwość, że jest od niego istotnie odmienny
Niska	Mamy ograniczoną pewność co do efektu szacowanego: efekt rzeczywisty może być istotnie odmienny od efektu szacowanego
Bardzo niska	Mamy bardzo niską pewność co do efektu szacowanego: efekt rzeczywisty jest prawdopodobnie istotnie odmienny od efektu szacowanego

**Tabela 3.** Klasy zaleceń

Klasa zaleceń	Definicja	Proponowany sposób sformułowania zalecenia
Klasa I	Dane naukowe i/lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określona metoda leczenia lub zabieg są korzystne, użyteczne, skuteczne	Jest zalecane lub jest wskazane
Klasa II	Dane naukowe lub opinie dotyczące przydatności lub skuteczności określonej metody leczenia lub zabiegu nie są zgodne	
Klasa IIa	Dane naukowe lub opinie przemawiają za użytecznością/skutecznością określonej metody leczenia lub zabiegu	Należy rozważyć
Klasa IIb	Użyteczność lub skuteczność określonej metody leczenia lub zabiegu jest słabiej potwierdzona przez dane naukowe lub opinie	Można rozważyć
Klasa III	Dane naukowe lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określona metoda leczenia lub zabieg nie są użyteczne ani skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe	Nie zaleca się

**Tabela 4.** Poziom wiarygodności danych naukowych

Poziom A	Dane pochodzące z licznych badań z randomizacją lub z metaanaliz
Poziom B	Dane pochodzące z jednego badania z randomizacją lub z dużych badań bez randomizacji
Poziom C	Uzgodniona opinia ekspertów lub dane pochodzące z małych badań albo z badań retrospektywnych bądź rejestrów

### 3. DEFINICJE I KLASYFIKACJE

#### 3.1. Definicje

Definicje nadciśnienia płucnego są oparte na wartościach parametrów hemodynamicznych oznaczanych za pomocą cewnikowania prawego serca (RHC, *right heart catheterization*). Chociaż parametry hemodynamiczne stanowią główny element charakteryzujący PH, ostateczne rozpoznanie i klasyfikacja powinny odzwierciedlać pełny kontekst kliniczny i uwzględnić wyniki wszystkich wykonanych badań.

Nadciśnienie płucne definiuje się jako średnie ciśnienia w tętnicy płucnej (mPAP, *mean pulmonary arterial pressure*) >20 mm Hg w spoczynku (tab. 5). Wartość tę wspierają wyniki badań, w których oceniano górną granicę prawidłowych wartości ciśnienia w tętnicy płucnej (PAP, *pulmonary arterial pressure*) u osób zdrowych [7–9] oraz badań, w których oceniano wartość rokowniczą podwyższonego PAP (kluczowe pytanie narracyjne nr 1, Suplement, rozdz. 3.1) [10–12].

W definicji przedwłośniczkowego PH istotne jest uwzględnienie wartości PVR oraz ciśnienia zaklinowania tętnicy płucnej (PAWP, *pulmonary arterial wedge pressure*) w celu różnicowania przypadków podwyższonego PAP w przebiegu choroby naczyń płucnych (PVD, *pulmonary vascular disease*) od przypadków spowodowanych przez choroby lewego serca (LHD, *left heart disease*), zwiększony przepływ płucny lub podwyższone ciśnienie śródkiłkowe (tab. 5). Według dostępnych danych górna granica prawidłowych wartości PVR, a tym samym najniższa istotna rokowniczo wartość progowa PVR wynosi ~2 jednostek Wooda (WU) [7, 8, 13, 14]. Naczyniowy opór płucny jest uzależniony od pola powierzchni ciała i wieku pacjenta, osiągając wyższe wartości u osób zdrowych w podeszłym wieku. Dostępne dane dotyczące wartości progowej PAWP, najtrafniej różnicującej przypadki przedwłośniczkowego PH od pozawłośniczkowego PH, są sprzeczne. Chociaż uznaje się, że wartość 12 mm Hg stanowi górną granicę wartości prawidłowych PAWP [15], wcześniejsze wydanie Wytycznych ESC/ERS dotyczących rozpoznawania i leczenia PH oraz najnowsze uzgodnione zalecenia Asocjacji Niewydolności Serca ESC (*ESC Heart Failure Association*) [16] sugerują przyjęcie wyższej wartości progowej (PAWP  $\geq$  15 mm Hg) do rozpoznania niewydolności serca (HF, *heart failure*) z zachowaną frakcją wyrzutową (HFpEF, *heart failure with preserved ejection fraction*) w badaniach inwazyjnych. Ponadto w prawie wszystkich badaniach, w których oceniano leczenie PAH, zastosowano jako kryterium wartość progową PAWP  $\leq$  15 mm Hg. A zatem zaleca się utrzymanie wartości PAWP  $\leq$  15 mm Hg jako wartości progowej dla przedwłośniczkowego PH, przy świadomości, że jakakol-

wiek wartość progowa ustalana jest arbitralnie, a przy różnicowaniu przedwłośniczkowego PH od pozawłośniczkowego PH należy uwzględnić fenotyp pacjenta, czynniki ryzyka oraz wyniki badania echokardiograficznego, w tym objętość przedsionka lewego (LA, *left atrium*).

U chorych z PAH w badaniu hemodynamicznym stwierdza się przedwłośniczkowe PH przy braku innych przyczyn przedwłośniczkowego PH, takich jak CTEPH lub PH spowodowane chorobami płuc. We wszystkich grupach PH możliwe jest współistnienie komponenty przed- i pozawłośniczkowej powodującej wzrost PAP. W szczególności u pacjentów w starszym wieku może współistnieć kilka schorzeń predysponujących do rozwoju PH. Podstawowa klasyfikacja powinna być oparta na zakładanej podstawowej przyczynie wzrostu ciśnienia płucnego.

Pozawłośniczkowe PH definiuje się hemodynamicznie jako mPAP >20 mm Hg i PAWP >15 mm Hg. Naczyniowy opór płucny służy do różnicowania między pacjentami z pozawłośniczkowym PH z istotną komponentą przedwłośniczkową (PVR >2 WU — złożone pozawłośniczkowo-przedwłośniczkowe PH [CpcPH]) i bez komponenty przedwłośniczkowej (PVR  $\leq$  2 WU — izolowane pozawłośniczkowe PH [IpcPH]).

Są też chorzy z podwyższonym mPAP (>20 mm Hg) przy niskim PVR ( $\leq$  2 WU) i niskim PAWP ( $\leq$  15 mm Hg), u których stwierdza się często zwiększony przepływ płucny, a którzy pomimo rozpoznania PH nie spełniają kryteriów przed- lub pozawłośniczkowego PH. Taki stan hemodynamiczny można opisać zwrotem „niesklasyfikowane PH”. U chorych z niesklasyfikowanym PH do wzrostu mPAP może dojść w przebiegu wrodzonych wad serca (CHD, *congenital heart disease*), chorób wątroby, dróg oddechowych i płuc bądź nadczynności tarczycy. U chorych tych zaleca się ogólnie obserwację kliniczną. W przypadku zwiększonego przepływu płucnego, należy ustalić jego etiologię.

Ponieważ grupy PH według klasyfikacji klinicznej reprezentują różne jednostki chorobowe, w poszczególnych grupach, poza ogólnie przyjętymi w definicji hemodynamicznej PH wartościami progowymi, mogą mieć również zastosowanie dodatkowe istotne klinicznie wartości parametrów hemodynamicznych (np. PVR), które omówiono w odnośnych rozdziałach.

Na nowo wprowadzono pojęcie wysiłkowego PH, definiowanego jako powysiłkowe uniesienie krzywej mPAP/pojemność minutowa serca (CO, *cardiac output*) do >3 mm Hg/l/min [17]. Krzywa mPAP/CO wykazuje silną zależność od wieku pacjenta. Górna granica wartości prawidłowych w pomiarze w pozycji na wznak mieści się w przedziale 1,6–3,3 mm Hg/l/min [17]. Uniesienie krzywej mPAP/CO do >3 mm Hg/l/min nie jest fizjologiczne u osób



w wieku <60 lat i rzadko obserwowane u osób zdrowych w wieku >60 lat [17]. Nieprawidłowy wzrost ciśnienia płucnego w trakcie wysiłku wiąże się z gorszym rokowaniem u pacjentów z dusznością wysiłkową [18] oraz w przebiegu kilku innych chorób układu krążenia [19–22]. Chociaż uniesienie krzywej mPAP/CO definiuje nieprawidłową odpowiedź hemodynamiczną na wysiłek, nie umożliwia różnicowania między przed- i pozawłośniczkowymi przyczynami tej zmiany. Krzywa PAWP/CO z wartością progową >2 mm Hg/l/min może najlepiej różnicować przed- i pozawłośniczkowe przyczyny wysiłkowego PH [23, 24].

**Tabela 5.** Definicje hemodynamiczne nadciśnienia płucnego

Definicja	Cechy hemodynamiczne
PH	mPAP >20 mm Hg
Przedwłośniczkowe	mPAP >20 mm Hg, PAWP ≤15 mm Hg
PH	PVR >2 WU
IpcPH	mPAP >20 mm Hg, PAWP >15 mm Hg PVR ≤2 WU
CpcPH	mPAP >20 mm Hg, PAWP >15 mm Hg PVR >2 WU
Wysiłkowe PH	powysiłkowe uniesienie krzywej mPAP/CO do >3 mm Hg/l/min

U niektórych pacjentów występuje podwyższone mPAP (>20 mm Hg), ale niskie PVR (≤2 WU) i niskie PAWP (≤15 mm Hg); ten stan hemodynamiczny może być opisany terminem „niesklasyfikowane PH” (w celu uzyskania dalszych informacji patrz tekst). Skróty: CO, rzut serca; CpcPH, złożone pozawłośniczkowo-przedwłośniczkowe nadciśnienie płucne; IpcPH, izolowane pozawłośniczkowe nadciśnienie płucne; mPAP, średnie ciśnienie w tętnicy płucnej; PAWP, ciśnienie zaklinowania tętnicy płucnej; PH, nadciśnienie płucne; PVR, naczyniowy opór płucny; WU, jednostki Wooda

### 3.2. Klasyfikacja

Zachowano podstawową strukturę klasyfikacji PH z Wytycznych ESC/ERS dotyczących rozpoznawania i leczenia PH z 2015 roku [25, 26] oraz ustaleń VI Światowego Sympozjum Nadciśnienia Płucnego [1] (tab. 6). Celem ogólnym klasyfikacji klinicznej PH w dalszym ciągu pozostaje podział stanów chorobowych związanych z PH na kategorie oparte na zbliżonych mechanizmach patofizjologicznych, obrazie klinicznym, cechach hemodynamicznych i postępowaniu leczniczym (ryc. 1). Główne zmiany obejmują:

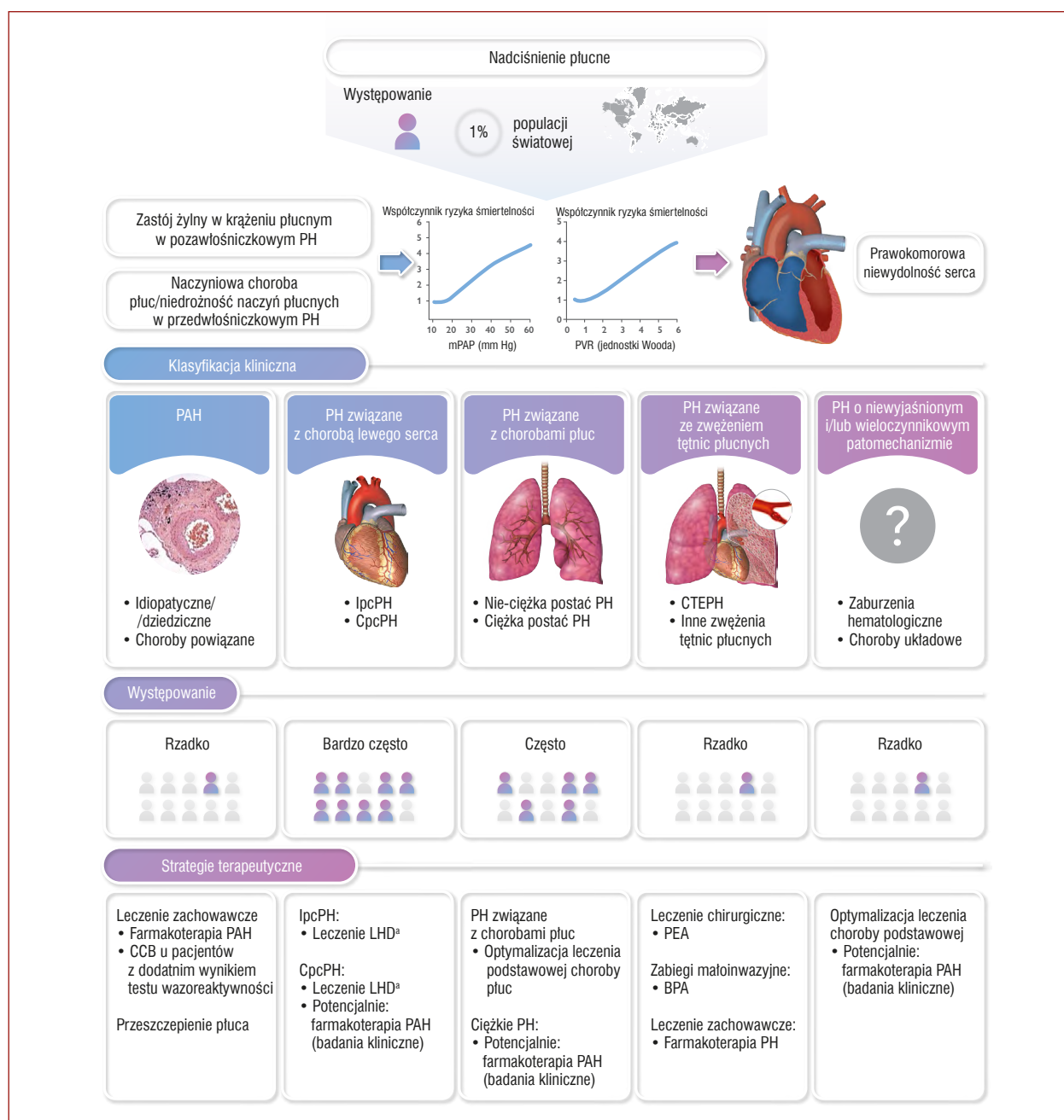
- W porównaniu z Wytycznymi ESC/ERS dotyczącymi rozpoznawania i leczenia nadciśnienia płucnego z 2015 roku do IPAH dodano podgrupy pacjentów, z „ujemnym wynikiem testu wazoreaktywności” oraz „dodatnim wynikiem ostrego testu wazoreaktywności” [25, 26]. Oprócz pacjentów z IPAH dodatni wynik wazoreaktywności można również zaobserwować u niektórych chorych z dziedzicznym PAH (HPAH, *heritable PAH*) lub z PAH związanym z działaniem leków lub toksyn (DPAH, *drug- or toxin-associated PAH*).
- W porównaniu z Wytycznymi ESC/ERS dotyczącymi rozpoznawania i leczenia nadciśnienia płucnego z 2015 roku i zgodnie z ustaleniami VI WSPH w grupie 1. (PAH) uwzględniono również „PAH z cechami zajęcia naczyń żylnych/włosowatych (chorobą zarostową żył płucnych/hemangiomasozą kapilarną płucną [PVOD/PCH])” oraz „przetrwałe PH u noworodków (PPHN, *persistent PH of the newborn*)” [1].

- W miejsce ogólnego określenia „zaburzenia oddychania w czasie snu”, w celu opisu schorzeń związanych z podwyższonym ryzykiem wystąpienia PH w grupie 3. należy używać określenia „zespoły hipowentylacji”. Sam nocny obturacyjny bezdech senny nie jest zwykle przyczyną PH. Nadciśnienie płucne występuje natomiast często u pacjentów z zespołami hipowentylacji wywołującymi hiperkapnię w ciągu dnia.

**Tabela 6.** Klasyfikacja kliniczna nadciśnienia płucnego

<b>GRUPA 1.</b> Tętnicze nadciśnienie płucne (PAH)
1.1. Idiopatyczne
1.1.1. Z ujemnym wynikiem testu wazoreaktywności
1.1.2. Z dodatnim wynikiem ostrego testu wazoreaktywności
1.2. Dziedziczne <sup>a</sup>
1.3. Związane z działaniem leków lub toksyn <sup>a</sup>
1.4. Związane z:
1.4.1. Chorobami tkanki łącznej
1.4.2. Zakażeniem HIV
1.4.3. Nadciśnieniem wrotnym
1.4.4. Wrodzonymi wadami serca
1.4.5. Schistosomatozą
1.5. Tętnicze nadciśnienie płucne (PAH) z cechami zajęcia naczyń żylnych/włosowatych (PVOD/PCH)
1.6. Przetrwałe PH noworodków
<b>GRUPA 2.</b> Nadciśnienie płucne związane z chorobami lewego serca
2.1. Niewydolność serca:
2.1.1. Z zachowaną frakcją wyrzutową
2.1.2. Z obniżoną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową <sup>b</sup>
2.2. Wady zastawkowe serca
2.3. Wrodzone/nabyte choroby układu krążenia prowadzące do wystąpienia pozawłośniczkowego PH
<b>GRUPA 3.</b> Nadciśnienie płucne związane z chorobami płuc i/lub hipoksją
3.1. Przewlekła obturacyjna choroba płuc lub rozedma płuc
3.2. Restrykcyjne choroby płuc
3.3. Choroby płuc z mieszanymi zmianami restrykcyjnymi i obturacyjnymi
3.4. Zespoły hipowentylacji
3.5. Hipoksja u pacjentów bez chorób płuc (np. duże wysokości)
3.6. Wady rozwojowe płuc
<b>GRUPA 4.</b> Nadciśnienie płucne związane ze zwężeniem tętnic płucnych
4.1. Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe PH
4.2. Inne zwężenia tętnic płucnych <sup>c</sup>
<b>GRUPA 5.</b> Nadciśnienie płucne o niewyjaśnionym i/lub wieloczynnikowym patomechanizmie
5.1. Zaburzenia hematologiczne <sup>d</sup>
5.2. Choroby układowe <sup>e</sup>
5.3. Zaburzenia metaboliczne <sup>f</sup>
5.4. Przewlekła niewydolność nerek (leczona lub nieleczona dializą)
5.5. Nowotworowa mikroangiopatia zakrzepowa płuc
5.6. Włókniejące zapalenie śródpiersia

<sup>a</sup>Dodatni wynik ostrego testu wazoreaktywności można stwierdzić też u chorych z dziedzicznym PAH lub PAH związanym z działaniem leków i toksyn; <sup>b</sup>Frakcja wyrzutowa lewej komory w niewydolności lewokomorowej z obniżoną frakcją wyrzutową: ≤40%; w niewydolności lewokomorowej z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową: 41%–49%; <sup>c</sup>Inne przyczyny niedrożności tętnic płucnych obejmują: mięsaki (o wysokim lub średnim stopniu złośliwości histologicznej) lub naczyniakomięsaki, inne nowotwory złośliwe (np. rak nerki, rak trzonu macicy, nowotwory zarodkowe jądra), nowotwory niezłośliwe (np. mięśniaki macicy), zapalenie tętnic u pacjentów bez choroby tkanki łącznej, wrodzoną niedrożność tętnic płucnych i bąblowicę; <sup>d</sup>W tym wrodzona i nabyta niedokrwistość hemolityczna i przewlekłe zespoły mieloproliferacyjne; <sup>e</sup>W tym sarkoidoza, histiocytoza płucna z komórkę Langerhansa i nerwiakowłókniakowatość typu 1; <sup>f</sup>W tym choroba spichrzania glikogenu i choroba Gauchera  
Skróty: HF, niewydolność serca; HIV, ludzki wirus niedoboru odporności; PAH, tętnicze nadciśnienie płucne; PCH, hemangiomasozą kapilarną płucną; PH, nadciśnienie płucne; PVOD, choroba zarostowa żył płucnych

**Rycina 1. Ilustracja główna**

<sup>a</sup>Leczenie niewydolności serca wg Wytycznych ESC dotyczących diagnostyki i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca [27]. Leczenie wad zastawkowych lewego serca wg Wytycznych ESC/EACTS dotyczących leczenia zastawkowych wad serca z 2021 r. [28]

Skróty: BPA, balonowa angioplastyka tętnic płucnych; CCB, antagonisty wapnia; CTEPH, przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne; CpcPH, złożone pozawłósczkowo-przedwłósczkowe nadciśnienie płucne; IpcPH, izolowane pozawłósczkowe nadciśnienie płucne; LHD, choroby lewego serca; PAH, tętnicze nadciśnienie płucne; PEA, endarterektomia tętnic płucnych; PH, nadciśnienie płucne; WU, jednostki Wooda

**4. EPIDEMIOLOGIA I CZYNNIKI RYZYKA**

Nadciśnienie płucne jest istotnym problemem zdrowotnym na świecie. Dotyczy wszystkich grup wiekowych. Obecne dane szacunkowe wskazują na występowanie PH w populacji światowej na poziomie około 1%. Z uwagi na krążeniowe i płucne przyczyny PH zapadalność jest wyższa w populacji osób w wieku >65 lat [29]. Choroba lewego serca jest wiodącą przyczyną PH na świecie [29]. Choroby płuc, zwłaszcza przewlekła obturacyjna choroba

płuc (COPD, *chronic obstructive pulmonary disease*), jest drugą z najczęstszych przyczyn [29]. Zapadalność na PH w Wielkiej Brytanii wzrosła dwukrotnie w ciągu ostatnich 10 lat, wynosząc obecnie 125 przypadków/milion mieszkańców [30]. Niezależnie od choroby podstawowej wystąpienie PH wiąże się z nasilaniem się objawów i zwiększoną umieralnością [29]. W krajach rozwijających się istotnymi, acz nie do końca zbadanymi przyczynami PH są CHD, niektóre choroby zakaźne (schistosomatoza, ludzki wirus

niedoboru odporności [HIV]) oraz przebywanie na dużej wysokości [29].

#### 4.1. Grupa 1. Tętnicze nadciśnienie płucne

Najnowsze dane z rejestrów pacjentów w krajach rozwiniętych gospodarczo wskazują na zapadalność i chorobowość PAH na poziomie odpowiednio ~6 i 48–55 przypadków/milion dorosłych [31]. Do niedawna uważano, że PAH występuje głównie u osób młodszych, przede wszystkim kobiet [32, 33]; tendencja ta znajduje obecnie potwierdzenie w przypadku HPAH, które występuje dwukrotnie częściej u kobiet niż u mężczyzn. Najnowsze dane z USA i Europy wskazują jednak, że PAH rozpoznaje się obecnie często u osób starszych (tzn. chorych w wieku  $\geq 65$  lat, często ze współistniejącymi chorobami układu krążenia, co skutkuje względnym wyrównaniem różnic między płciami w zakresie występowania) [32]. W większości rejestrów PAH najczęstszym podtypem choroby było IPAH (50%–60% przypadków), następnie PAH związane z chorobami tkanki łącznej (CTD, *connective tissue disease*), CHD i nadciśnieniem wrotnym (nadciśnienie wrotno-płucne [PoPH, *porto-pulmonary hypertension*])) [32].

Wiele leków i toksyn wiąże się z wystąpieniem PAH [1, 34–45]. Zależność między ekspozycją na leki i toksyny a PAH sklasyfikowano jako pewną lub możliwą, zgodnie z propozycją wysuniętą podczas VI WSPH (tab. 7) [1]. Pewną zależność z działaniem leków określono na podstawie dostępnych danych z opisów ognisk choroby, epidemiologicznych badań kliniczno-kontrolnych lub dużych wieloośrodkowych serii przypadków. Możliwą zależność sugerowano na podstawie wielu serii przypadków lub przypadków klinicznych opisujących działanie leków o podobnym mechanizmie działania [1].

**Tabela 7.** Leki i toksyny związane z występowaniem tętniczego nadciśnienia płucnego

Pewna zależność	Możliwa zależność
Aminoreks	Środki alkilujące (cyklofosfamid, mitomycyna C) <sup>a</sup>
Benfluoreks	
Dasatynib	Amfetamina
Deksfenfluramina	Bosutynib
Fenfluramina	Kokaina
Metamfetamina	Diazoksyd
Toksyczny olej rzepakowy	Bezpośrednio działające leki przeciw-wirusowe stosowane w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C (sofosbuwir)
	Indyrybina (roślina chińska Qing-Dai)
	Interferon alfa i beta
	Leflunomid
	L-tryptofan
	Fenylpropanolamina
	Ponatynib
	Selektywne inhibitory proteasomów (karfilzomib)
	Rozpuszczalniki (trichloroetylen) <sup>a</sup>
	Dziurawiec

<sup>a</sup>Choroba zarostowa żył płucnych

#### 4.2. Grupa 2. Nadciśnienie płucne związane z chorobami lewego serca

Według raportu globalnego badania obciążenia zdrowotnego (*Global Burden of Disease Study*) z 2013 roku na świecie odnotowano 61,7 miliona przypadków HF, co stanowi niemal dwukrotny wzrost w porównaniu z danymi z 1990 roku [46]. W Europie i USA >80% chorych z HF to osoby w wieku  $\geq 65$  lat. Pozawłósczkowe PH, izolowane czy złożone z komponentą przedwłósczkową, stanowi częste powikłanie, przede wszystkim w przebiegu HFpEF i stwierdzane jest u co najmniej 50% chorych [47, 48]. Występowanie PH zwiększa się wraz z nasileniem wad zastawkowych lewego serca i stwierdzane jest u 60%–70% chorych z ciężkimi, objawowymi wadami zastawki mitralnej [49] oraz nawet u 50% pacjentów z objawowym zwężeniem zastawki aortalnej [50].

#### 4.3. Grupa 3. Nadciśnienie płucne związane z chorobami płuc i/lub hipoksją

Łagodne PH jest powszechne w przebiegu ciężkiej choroby śródmiąższowej płuc. W badaniach wykazano, że u ~1%–5% chorych z ciężką postacią COPD i przewlekłą niewydolnością oddechową lub kwalifikujących się do operacji zmniejszenia objętości płuc lub przeszczepienia płuc (LTx, *lung transplantation*) średnie ciśnienie w tętnicy płucnej (mPAP) wynosi >35–40 mm Hg [51, 52]. U 8%–15% chorych z idiopatycznym zwłóknieniem płuc stwierdzono mPAP  $\geq 25$  mm Hg w początkowych badaniach diagnostycznych, z wyższym odsetkiem u chorych z ciężką (30%–50%) i schyłkową (>60%) postacią choroby [52]. Hipoksja stanowi problem zdrowia publicznego dla szacowanej populacji 120 milionów ludzi mieszkających na wysokości >2500 m n.p.m. Osoby przebywające na dużej wysokości są narażone na występowanie PH i przewlekłej choroby wysokościowej. Nie wiadomo jednak, w jakim stopniu PH i prawokomorowa HF stanowią problemy zdrowia publicznego w społecznościach mieszkających na dużych wysokościach; zagadnienie to należy zbadać przy zastosowaniu zaktualizowanej metodologii w dużych badaniach populacyjnych [53].

#### 4.4. Grupa 4. Nadciśnienie płucne związane z przewlekłym zawężeniem tętnic płucnych

Liczba chorych z rozpoznaniem CTEPH się zwiększa, prawdopodobnie na skutek głębszego zrozumienia choroby oraz aktywniejszych strategii badań przesiewowych w kierunku CTEPH u pacjentów z dusznością utrzymującą się po przebytych epizodzie ostrej zatorowości płucnej (PE, *pulmonary embolism*) lub ze znanymi czynnikami ryzyka rozwoju CTEPH. Dane rejestrowe wskazują na zapadalność i chorobowość CTEPH odpowiednio na poziomie 2–6 i 26–38 przypadków/milion dorosłych [31, 54, 55]. Chorzy z przewlekłą zakrzepowo-zatorową chorobą płuc (CTEPD, *chronic thrombo-embolic pulmonary disease*) bez PH nadal stanowią niewielki odsetek pacjentów kierowanych do ośrodków zajmujących się leczeniem CTEPH [56].

#### 4.5. Grupa 5. Nadciśnienie płucne o niewyjaśnionym i/lub wieloczynnikowym patomechanizmie

W skład grupy 5. PH wchodzi grupa złożonych zaburzeń związanych z PH [57]. Etiologia jest często wieloczynnikowa; PH może wystąpić na skutek wzrostu ciśnienia przed- i pozawłócniczkowego oraz w następstwie bezpośredniego działania na naczynia płucne. Zapadalność i chorobowość PH w przebiegu większości tych zaburzeń pozostaje niejasna. Wysokojakościowe rejestry pacjentów umożliwiły w ostatnich latach oszacowanie występowania PH u dorosłych z sarkoidozą [58, 59]. Wyniki badań wskazują, że PH może powszechnie występować w tej populacji, wiążąc się często ze zwiększoną chorobowością i śmiertelnością [58, 59].

### 5. ROZPOZNAWANIE NADCIŚNIENIA PŁUCNEGO

#### 5.1 Rozpoznanie

Podejście diagnostyczne do PH jest skupione przede wszystkim na dwóch zadaniach. Podstawowym celem jest wczesne podejrzenie PH i skierowanie chorych z dużym prawdopodobieństwem PAH, CTEPH lub innych postaci ciężkiego PH w trybie pilnym do ośrodków zajmujących

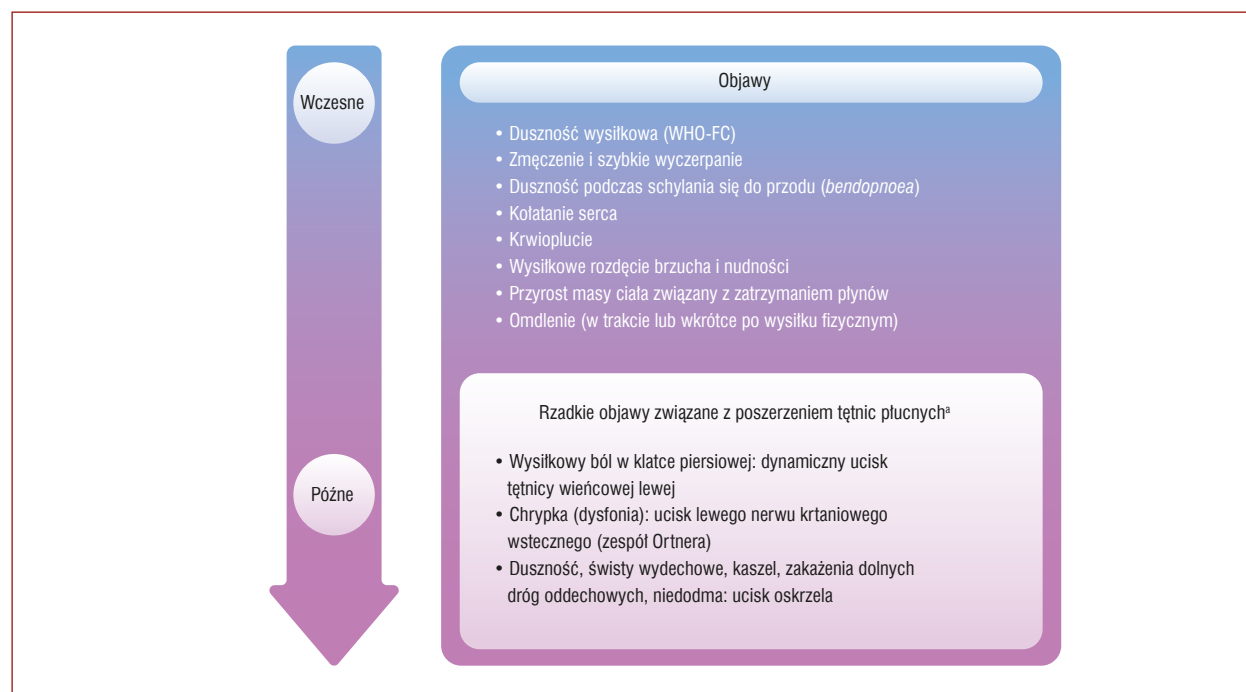
się leczeniem PH. Drugim celem jest rozpoznanie choroby podstawowej, zwłaszcza LHD (grupa 2. PH), chorób płuc (grupa 3. PH) oraz chorób współistniejących, co umożliwi właściwą klasyfikację chorych, ocenę ryzyka oraz leczenie.

#### 5.1.1 Obraz kliniczny

Objawy PH są powiązane głównie z niewydolnością prawej komory (RV, *right ventricle*) i zazwyczaj związane z wysiłkiem fizycznym na wczesnym etapie choroby [25, 26]. Głównym objawem jest duszność przy coraz mniejszym wysiłku. Inne powszechne symptomy, które wiążą się z etapami i nasileniem choroby, wymieniono na **ryc. 2** [60–62]. Potencjalne objawy kliniczne oraz wyniki badania przedmiotowego podsumowano na **ryc. 3** [60, 61]. Co istotne, badanie przedmiotowe może być kluczem do ustalenia przyczyny PH (patrz **ryc. 3**).

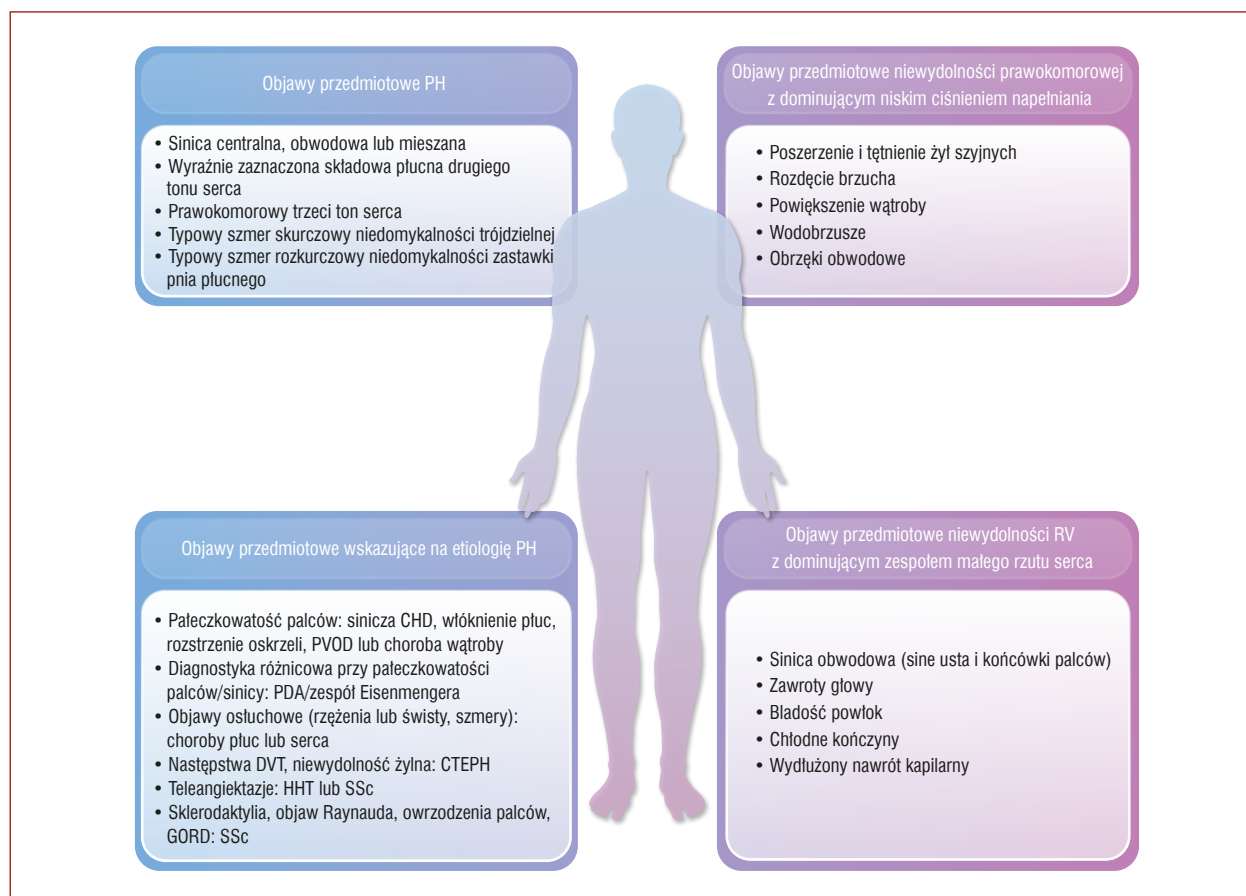
#### 5.1.2 Elektrokardiogram

Nieprawidłowości w badaniu elektrokardiograficznym (EKG) (**tab. 8**) mogą sugerować podejrzenie PH, dostarczyć informacji rokowniczych, a także wykryć arytmie i cechy LHD. U dorosłych z klinicznym podejrzeniem PH (np. niewyjaśniona duszność wysiłkowa), odchylenie osi w prawo ma wysoką wartość predykcyjną dla PH [63]. Prawidłowy zapis EKG nie wyklucza PH, niemniej prawidłowy zapis



**Rycina 2.** Objawy podmiotowe u chorych z nadciśnieniem płucnym. WHO-FC, klasa czynnościowa według Światowej Organizacji Zdrowia

<sup>a</sup>Zespoły uciskowe (ucisk na różne struktury klatki piersiowej) dotyczą mniejszości chorych z PAH ze znacznym poszerzeniem tętnic płucnych i mogą wystąpić na dowolnym etapie w przebiegu choroby, w tym również u chorych z łagodnym ograniczeniem czynnościowym



**Rycina 3.** Objawy przedmiotowe u chorych z nadciśnieniem płucnym

Skróty: CHD, wrodzona wada serca; CTEPH, przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne; DVT, zakrzepica żył głębokich; GORD, choroba refluksowa przełyku; HHT, dziedziczne krwotoczne teleangiektazje; PDA, przetrwały przewod tętniczy; PH, nadciśnienie płucne; PVOD, choroba zarostowa żył płucnych; SSC, twardzina układowa

EKG w połączeniu z prawidłowymi wynikami oznaczeń biochemicznych (BNP/NT-proBNP) wiąże się z niskim prawdopodobieństwem PH u chorych kierowanych z podejrzeniem PH lub z grupy ryzyka rozwoju PH (np. po przebyłym ostrym epizodzie PE) [64, 65].

### 5.1.3 Radiogram klatki piersiowej

W radiogramie klatki piersiowej większości pacjentów z PH stwierdza się nieprawidłowości, niemniej prawidłowy radiogram klatki piersiowej nie wyklucza PH [68]. Cechy radiograficzne wskazujące na PH obejmują charakterystyczną konfigurację sylwetki serca w związku z powiększeniem prawego serca (prawego przedsionka [RA, *right atrium*]/RV) oraz PA, a w niektórych przypadkach również „amputacją” naczyń obwodowych. Ponadto, uwidocznione mogą być również cechy choroby podstawowej będącej przyczyną PH, na przykład LHD czy choroby płuc (tab. 9) [25, 60, 69, 70].

**Tabela 8.** Nieprawidłowości w badaniu elektrokardiograficznym u pacjentów z nadciśnieniem płucnym

#### Typowe nieprawidłowości w EKG w PH [66]

- P pulmonale ( $P > 0,25$  mV w odprowadzeniu II)
- Odchylenie osi w prawo (oś QRS  $> 90^\circ$  lub nieokreślona)
- Przerost RV ( $R/S > 1$ , przy  $R > 0,5$  mV w V1; R w V1 + S w odprowadzeniu V5  $> 1$  mV)
- Blok prawej odnogi pęczka Hisa — pełny lub niepełny (o morfologii qR lub rSR w odprowadzeniu V1)
- Przeciążenie RV<sup>a</sup> (obniżenie odcinka ST/odwrócenie załamka T w prawych odprowadzeniach przedsercowych V1–4 oraz odprowadzeniach II, III i aVF)
- Wydłużenie odstępu QTc (nieswoiste)<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Obecne w zaawansowanym PH; <sup>b</sup>U pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym może występować (nieswoiste) wydłużenie odstępu QTc, które może odzwierciedlać dysfunkcję RV i opóźnioną repolaryzację mięśnia sercowego, stanowiąc niezależny czynnik predykcyjny śmiertelności [67]  
Skróty: EKG, elektrokardiogram; PH, nadciśnienie płucne; QTc, skorygowany odstęp QT; RV, prawa komora

**Tabela 9.** Radiologiczne objawy nadciśnienia płucnego i zaburzeń współistniejących

Objawy nadciśnienia płucnego i zaburzeń współistniejących	Objawy chorób lewego serca/ /zastoju w krążeniu płucnym	Objawy chorób płuc
Powiększenie prawego serca	Zmętnienia o typie matowej szyby w środkowych polach płuc	Splaszczanie przepony (COPD/ /rozedma płuc)
Poszerzenie (w tym tętniakowate poszerzenie) PA	Pogrubienie przegród międzyzrazikowych, linia Kerleya B	Jasne płuco (COPD/ /rozedma)
„Amputacja” naczyń obwodowych	Wysięk w jamie opłucnowej	Zmniejszenie pojemności płuc (zwłóknienie płuc)
Butelkowaty kształt sylwetki serca <sup>a</sup>	Powiększenie lewego przedścionka (w tym poszerzenie kąta ostrogi tchawicy) Powiększenie lewej komory	Siatkowate zaciemnienia (zwłóknienie płuc)

<sup>a</sup>Objaw może wystąpić u chorych z PH, zaawansowaną niewydolnością prawej komory i umiarkowanym wysiękiem osierdziowym  
Skróty: PA, tętnica płucna; PH, nadciśnienie płucne; COPD, przewlekła obturacyjna choroba płuc

#### 5.1.4 Badania czynnościowe płuc i gazometria tętnicza

Badania czynnościowe płuc (PFT, *pulmonary function test*) i gazometria tętnicza (ABG, *arterial blood gas*) lub gazometria arterializowanej krwi włośniczkowej są niezbędne do różnicowania między grupami PH, oceny chorób współistniejących oraz zapotrzebowania na tlenoterapię, a także oceny nasilenia choroby. Początkowa diagnostyka u chorych z podejrzeniem PH powinna obejmować spirometrię natężoną, pletyzmografię, zdolność dyfuzyjną płuc dla tlenu węgla (DLCO, *lung diffusion capacity for carbon monoxide*) oraz ABG.

U chorych z PAH nie stwierdza się zwykle nieprawidłowości w PFT. Możliwe jest niewielkie obniżenie parametrów wskazujące na zaburzenia o charakterze restrykcyjnym, obturacyjnym lub mieszanym [71, 72]. Nieprawidłowości o większym nasileniu stwierdza się niekiedy w PFT u chorych z PAH związanym z CHD [73] oraz z grupy 3. PH. Wartość DLCO może być prawidłowa u chorych z PAH, chociaż zwykle stwierdza się jej niewielkie obniżenie [71]. Znaczne obniżenie DLCO (<45% wartości przewidywanej) przy niezmięnionej wartości pozostałych parametrów PFT stwierdza się u chorych z PAH związanym z twardziną układową (SSc, *systemic sclerosis*), PVOD, w grupie 3. PH — PH związanym z rozedmą płuc, śródmiąższową chorobą płuc (ILD, *interstitial lung disease*), współistniejącymi włóknieniem i rozedmą płuc — oraz niektórymi fenotypami PAH [74]. Obniżenie DLCO wiąże się ze złym rokowaniem w kilku postaciach PH [75–78].

Ciśnienie parcjale tlenu we krwi tętniczej (PaO<sub>2</sub>) chorych z PAH jest prawidłowe lub tylko nieznacznie obniżone. Znaczne obniżenie PaO<sub>2</sub> może budzić podejrzenie drożnego otworu owalnego, chorób wątroby, nieprawidłowości związanych z przeciekiem prawo-lewym (np. ubytków przegrody) lub schorzeń, w przebiegu których dochodzi do obniżenia DLCO.

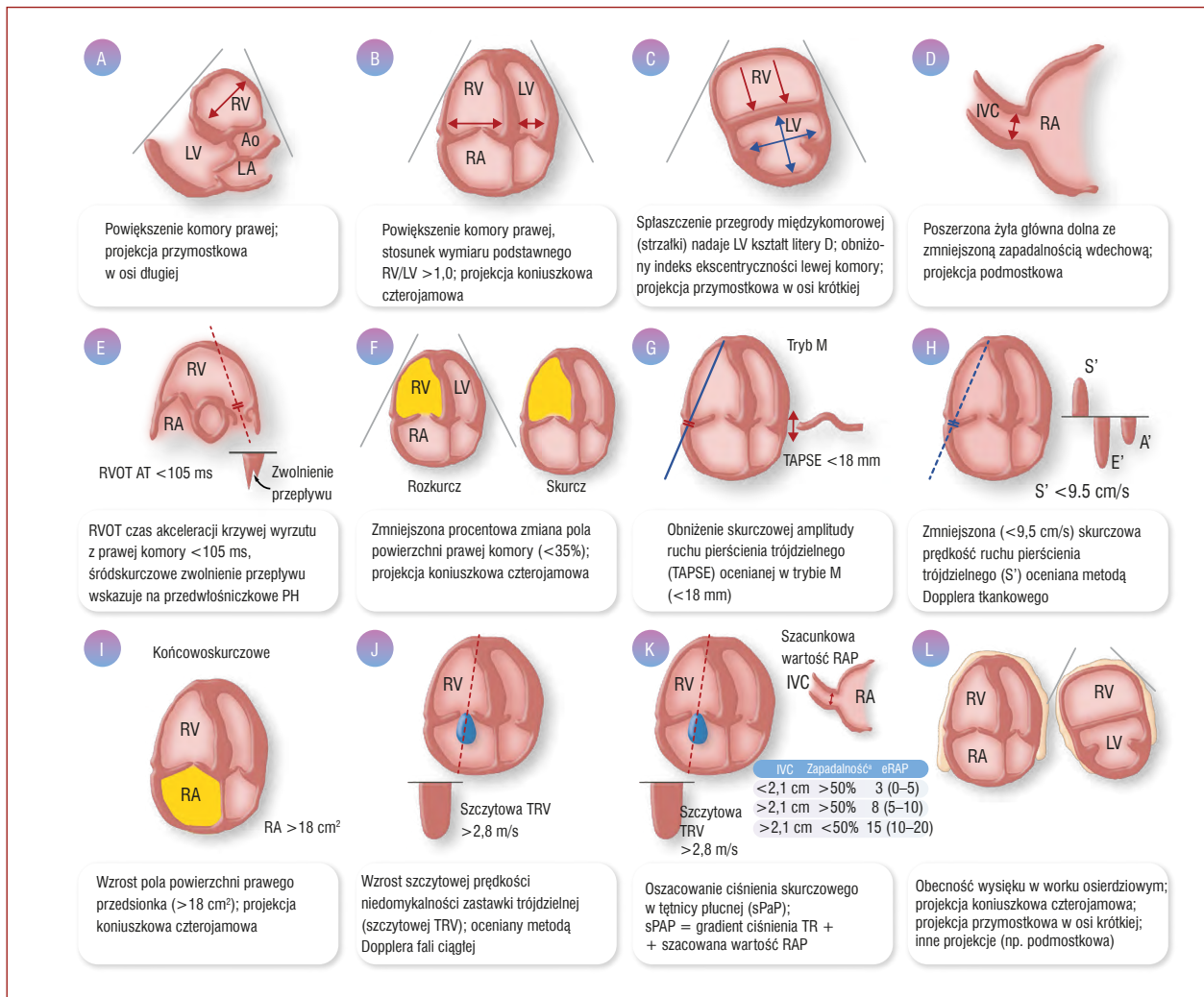
Ciśnienie parcjale dwutlenku węgla we krwi tętniczej (PaCO<sub>2</sub>) jest zwykle obniżone z powodu hiperwentylacji pęcherzykowej [79]. Niskie PaCO<sub>2</sub> w momencie rozpoznania i w okresie dalszej obserwacji jest powszechne u chorych z PAH i wiąże się z niekorzystnymi wynikami leczenia [80]. Podwyższenie PaCO<sub>2</sub> jest bardzo nietypowe w PAH, odzwierciedla hipowentylację pęcherzykową, która może *per se* stanowić przyczynę PH. W przypadku podejrzenia zaburzeń oddychania w czasie snu lub hipowentylacji należy wykonać oksymetrię nocną lub polisomnografię [81].

#### 5.1.5 Badanie echokardiograficzne

Niezależnie od etiologii, PH prowadzi do przeciążenia ciśnieniowego i dysfunkcji RV, które są wykrywane w badaniu echokardiograficznym [82–84]. Przy prawidłowym wykonaniu badanie echokardiograficzne dostarcza kompleksowych danych dotyczących budowy prawego i lewego serca, czynności RV i LV, oraz wad zastawek, a także umożliwia określenie szacunkowych wartości parametrów hemodynamicznych. Badanie echokardiograficzne jest wartościowym narzędziem określającym etiologię PH w przypadku jego podejrzenia lub rozpoznania, zwłaszcza w PH związanym z LHD lub CHD. Samo badanie echokardiograficzne nie jest jednak wystarczające do potwierdzenia rozpoznania PH, konieczne jest wykonanie RHC.

Biorąc pod uwagę niejednorodny charakter PH i specyficzną geometrię RV, nie istnieje pojedynczy parametr echokardiograficzny, który rzetelnie potwierdza rozpoznanie PH i jego etiologię. Zatem kompleksowa ocena kardiograficzna przy podejrzeniu PH obejmuje oszacowanie wartości ciśnienia skurczowego w tętnicy płucnej (sPAP, *systolic pulmonary arterial pressure*) i wykrycie dodatkowych cech wskazujących na PH, w celu przypisania poziomu prawdopodobieństwa echokardiograficznego PH. Cechy PH stwierdzane w badaniu echokardiograficznym, w tym szacunkowe wartości ciśnienia i objawy przeciążenia i/lub dysfunkcji RV, podsumowano na **rycinie 4**.

Oszacowanie sPAP opiera się na pomiarze maksymalnej prędkości strumienia fali zwrotnej trójdzielnej (TRV, *tricuspid regurgitation velocity*) oraz określonego na podstawie TRV gradientu ciśnienia fali zwrotnej trójdzielnej (TRPG, *tricuspid regurgitation pressure gradient*) — po wykluczeniu zwężenia zastawki pnia tętnicy płucnej — przy uwzględnieniu szacowanego metodami nieinwazyjnymi ciśnienia w prawym przedścionku (RAP, *right atrial pressure*). Ze względu na niedokładności związane z estymacją RAP i amplifikacją błędów pomiaru po uwzględnieniu zmiennych pochodnych [85–87], w niniejszych wytycznych zaleca się używanie maksymalnej TRV (zamiast szacunkowej wartości



**Rycina 4.** Parametry oceniane w echokardiograficznym badaniu przekłatkowym u chorych z nadciśnieniem płucnym

<sup>a</sup>Dotyczy zapadania się IVC podczas wdechu

Skróty: Ao, aorta; IVC, żyła główna dolna; LV, komora lewa; PH, nadciśnienie płucne; RA, przedsionek prawy; RAP, ciśnienie w przedsionku prawym; RV, komora prawa; RVOT AT, czas akceleracji krzywej wyrzutu z prawej komory; sPAP, ciśnienie skurczowe w tętnicy płucnej; TAPSE, skurczowa amplituda ruchu pierścienia trójdzielnego; TR, niedomykalność zastawki trójdzielnej; TRV, prędkość fali zwrotnej przez zastawkę trójdzielną

sPAP) jako głównej zmiennej przy ocenie prawdopodobieństwa echokardiograficznego PH. Maksymalna TRV > 2,8 m/s może sugerować PH, niemniej sam pomiar TRV nie wystarcza do rzetelnego potwierdzenia lub wykluczenia rozpoznania PH [88]. Dostępne dowody nie wspierają obniżenia wartości progowej TRV w kontekście zrewidowanej definicji hemodynamicznej PH (kluczowe pytanie narracyjne nr 2, Suplement, rozdz. 5.1) [89–92]. Prędkość strumienia fali zwrotnej trójdzielnej może skutkować niedoszacowaniem (np. u chorych z ciężką TR) [28] lub przeszacowaniem (u chorych z wysokim CO w przebiegu chorób wątroby lub niedokrwistości sierpowatokrwinkowej [SCD, sickle cell disease] [93, 94] w przypadku błędnej interpretacji artefaktu zamknięcia zastawki trójdzielnej jako fali niedomykalności lub błędnego określenia maksymalnej TRV przy obecności artefaktów granic maksymalnej prędkości strumienia) wartości gradientu ciśnienia. A zatem w celu określenia

echokardiograficznego prawdopodobieństwa wystąpienia PH, które można następnie ocenić jako niskie, średnie lub wysokie, wykorzystuje się dodatkowe zmienne opisujące morfologię i czynność RV (tab. 10) [82–84, 95]. W przypadku interpretacji w kontekście klinicznym, prawdopodobieństwo echokardiograficzne można wykorzystać do podjęcia decyzji o konieczności wykonania cewnikowania serca u poszczególnych pacjentów (ryc. 5).

Pomiary echokardiograficzne czynności RV obejmują skurczową amplitudę ruchu skurczowego pierścienia trójdzielnego (TAPSE, *tricuspid annular plane systolic excursion*), procentową zmianę pola powierzchni prawej komory (RV-FAC, *RV fractional area change*), odkształcenie podłużne wolnej ściany prawej komory i prędkość ruchu pierścienia trójdzielnego (fala S') oceniane za pomocą Dopplera tkankowego, oraz potencjalnie frakcję wyrzutową prawej komory (RVEF, *RV ejection fraction*) ocenianą

w badaniu echokardiograficznym 3D. Ponadto współczynnik TAPSE/sPAP — umożliwiający nieinwazyjną ocenę sprężenia pomiędzy prawą komorą i układem tętnicy płucnej [96] — może być pomocny w diagnostyce PH [90, 97, 98]. Charakterystyczny wzór przepływu (śródskurczowe zwolnienie przepływu) w drodze odpływu prawej komory (RVOT, *RV outflow tract*) może sugerować przedwłośniczkowe PH [99, 100].

**Tabela 10.** Dodatkowe objawy echokardiograficzne wskazujące na występowanie nadciśnienia płucnego

A: Komory	B: Tętnica płucna	C: Żyła główna dolna i RA
Stosunek RV do LV >1,0 w pomiarze średnicy u ich podstawy lub powierzchni	RVOT AT <105 ms i/lub śródskurczowe zwolnienie przepływu	Szerokość IVC >21 mm ze zmniejszoną amplitudą oddechową (<50% podczas szybkich wdechów nosem lub <20% podczas spokojnego oddychania)
Spłaszczenie przegrody międzykomorowej (LVEI) >1,1 w skurczu i/lub rozkurczu	Wczesnorozkurczowa prędkość niedomykalności płucnej >2,2 m/s	Pole powierzchni RA (końcowoskurczowa) >18 cm <sup>2</sup>
Współczynnik TAPSE/sPAP <0,55 mm/mm Hg	Średnica PA >średnica AR	Średnica PA >25 mm

\*Objawy używane w celu oceny prawdopodobieństwa PH, oceniane łącznie z TRV (patrz ryc. 5). Do zmiany poziomu echokardiograficznego prawdopodobieństwa nadciśnienia płucnego konieczna jest obecność objawów z dwóch różnych kategorii (A/B/C)

Skróty: AR, opuszka aorty; IVC, żyła główna dolna; LV, komora lewa; LVEI, wskaźnik ekscentryczności lewej komory; PA, tętnica płucna; RA, przedsionek prawy; RV, komora prawa; RVOT AT, czas akceleracji krzywej wyrzutu z prawej komory; sPAP, ciśnienie skurczowe w tętnicy płucnej; TAPSE, skurczowa amplituda ruchu pierścienia trójdzielnego; TRV, prędkość strumienia fali zwrotnej trójdzielnej

W celu różnicowania między grupą 2. PH i innymi jej postaciami, oraz oceny prawdopodobieństwa dysfunkcji rozkurczowej lewej komory (LV, *left ventricle*), w każdym przypadku należy określić wielkość LA, parametry przerosu LV oraz parametry oceniane w echokardiografii dopplerowskiej (np. współczynniki E/A i E/E'), nawet jeśli uzna się ich wiarygodność za niewielką [16]. Doppler 2D oraz badania kontrastowe są pomocne, w niektórych przypadkach konieczne jest jednak wykonanie echokardiografii przezprzełykowej z kontrastem lub zastosowanie innych metod obrazowania (np. angiografia tomografii komputerowej [CT, *computed tomography*] czy cMRI) w celu wykluczenia ubytku przegrody międzyprzedsionkowej typu zatoki żyłnej, przetrwałego przewodu tętniczego i/lub nieprawidłowego spływu żył płucnych [101]. Wartość kliniczna wysiłkowej echokardiografii dopplerowskiej w celu identyfikacji chorych z wysiłkowym PH jest niepewna ze względu na brak zatwierdzonych kryteriów i danych z badań prospektywnych. W większości przypadków

wzrost sPAP w trakcie wysiłku jest wywołany dysfunkcją rozkurczową LV [16].

### 5.1.6. Scyntygrafia wentylacyjno-perfuzyjna płuc

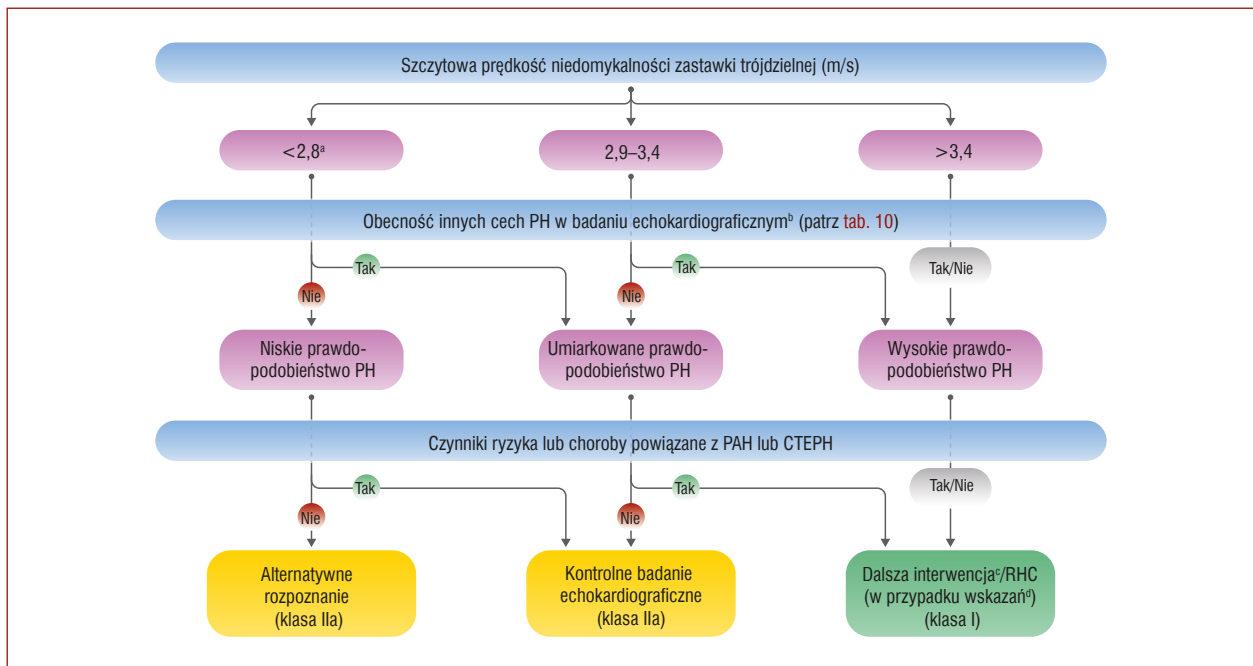
Scyntygrafia wentylacyjno-perfuzyjna (V/Q, *ventilation/perfusion*) płuc (planarna lub techniką tomografii emisyjnej pojedynczych fotonów [SPECT, *single-photon emission computed tomography*]) zalecana jest w diagnostyce chorych z podejrzeniem lub nowym rozpoznaniem PH w celu wykluczenia lub wykrycia CTEPH [102, 103]. Technika obrazowania SPECT V/Q wykazuje wyższość nad obrazowaniem jednopłaszczyznowym (planarnym), stanowi zatem metodę obrazowania z wyboru. Należy jednak pamiętać, że SPECT jest dobrze zbadaną metodą obrazowania w PE i w mniejszym stopniu w CTEPH [68]. U pacjentów bez śródmiąższowej choroby płuc, prawidłowy wynik scyntyigrafii perfuzyjnej płuc wyklucza CTEPH z ujemną wartością predykcyjną 98% [104, 105]. U większości chorych z PAH uzyskuje się prawidłowy obraz scyntyigrafii V/Q lub stwierdza rozsiane ubytki perfuzji, bez wzoru ubytków typowych dla PE czy CTEPH, natomiast u pacjentów z chorobami płuc (tj. z grupy 3. PH) stwierdza się ubytki perfuzji pokrywające się z zaburzeniem wentylacji. Ubytki perfuzji niepokrywające się z zaburzeniem wentylacji podobne do obserwowanych w przebiegu CTEPH mogą występować u 7%–10% chorych z PVOD/PCH lub PAH [106, 107]. Odkładanie się radiofarmaceutyku w narządach pozapłucnych może wskazywać na przeciek prawo-lewy w krążeniu systemowym lub płucnym, który opisywano u chorych z CHD, zespołem wątrobowo-płucnym oraz płucnymi malformacjami tętniczo-żylnymi (PAVM, *pulmonary arteriovenous malformations*) [68].

### 5.1.7 Tomografia komputerowa klatki piersiowej bez kontrastu i z kontrastem oraz cyfrowa angiografia subtrakcyjna

Badanie CT może dostarczyć ważnych informacji w przypadku chorych z niewyjaśnioną dusznością lub podejrzeniem/rozpoznaniem PH. Charakterystyczne zmiany obserwowane w TK, które wskazują na PH, obejmują zwiększoną średnicę PA, stosunek średnicy PA do aorty wstępującej >0,9 oraz powiększenie jam prawego serca [68]. Współistnienie odchyłeń w zakresie trzech parametrów (średnica PA  $\geq$ 30 mm, grubość ściany RVOT  $\geq$ 6 mm oraz przesunięcie przegrody międzykomorowej  $\geq$ 140° [lub stosunek wielkości RV:LV  $\geq$ 1]) ma wysoką wartość predykcyjną w diagnostyce PH [108]. CT klatki piersiowej bez kontrastu może pomóc ustalić przyczynę PH w przypadku stwierdzenia cech śródmiąższowej choroby płuc, a także wskazywać na obecność PVOD/PCH, uwidaczniając zmętnienia śródzrazikowe o charakterze matowej szyby (stwierdzone również w PAH), pogrubienie przegród międzyzrazikowych oraz powiększenie węzłów chłonnych śródpiersia [68].

Angiografia płucna metodą tomografii komputerowej (CTPA, *computed tomography pulmonary angiography*) sto-





**Rycina 5.** Prawdopodobieństwo echokardiograficzne nadciśnienia płucnego i zalecenia dotyczące dalszej diagnostyki

<sup>a</sup>Lub nieoznaczalna. Zgodnie ze zaktualizowaną definicją hemodynamiczną PH nie zmieniono wartości granicznej TRV, która wynosi 2,8 m/s;

<sup>b</sup>Do zmiany poziomu prawdopodobieństwa echokardiograficznego PH konieczna jest obecność objawów z co najmniej dwóch kategorii z tab. 10 (A/B/C);

<sup>c</sup>Dalsza diagnostyka (np. obrazowe, CPET) może być konieczna; <sup>d</sup>RHC należy wykonać, gdy ma ono dostarczyć użytecznych informacji/oczekiwane są konsekwencje terapeutyczne (np. podejrzenie PAH lub CTEPH) i może nie być wskazane u chorych bez czynników ryzyka lub chorób powiązanych z PAH lub CTEPH (np. u chorych z łagodnym PH w przebiegu dominującej LHD lub choroby płuc)

Skróty: CPET, sercowo-płucna próba wysiłkowa; CTEPH, przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne; LHD, choroba lewego serca; PAH, tętnicze nadciśnienie płucne; PH, nadciśnienie płucne; RHC, cewnikowanie prawego serca; TRV, prędkość niedomykalności zastawki trójdzielnej

sowana jest głównie w celu wykrycia bezpośrednich lub pośrednich objawów CTEPH, takich jak ubytki wypełnienia (w tym skrzepliny przylegające do ściany naczyń), pasma łącznotkankowe w świetle naczyń, retrakcja/poszerzenie PA, perfuzja mozaikowa i poszerzenie tętnic oskrzelowych. Należy zauważyć, że precyzja diagnostyczna CTPA w CTEPH jest ograniczona (na poziomie pacjenta jej czułość i swoistość wynoszą odpowiednio 76% i 96%) [109], chociaż istnieją publikacje podające wyższe wartości w przypadku użycia nowoczesnych, wysokojakościowych tomografów wielorządowych i interpretacji obrazów przez doświadczonych radiologów [109, 110]. CTPA może być również wykonywana w celu wykrycia innych nieprawidłowości w obrębie układu krążenia, takich jak przecieki wewnątrzsercowe, nieprawidłowy spływ żył płucnych, przetwarty przewód tętniczy oraz PAVM.

U pacjentów z obrazem klinicznym ostrej PE, CT klatki piersiowej może być pomocne w wykryciu objawów nierozpoznanego wcześniej CTEPH, obejmujących wszystkie opisane powyżej objawy CTEPH oraz przerost RV wskazujący na przewlekły charakter schorzenia [111, 112]. Rozpoznanie zaostrej przewlekłej PE jest istotne, ponieważ może wpłynąć na decyzje dotyczące postępowania u pacjentów z podejrzeniem ostrej PE.

Angiografia wykonana metodą dwuźródłowej tomografii komputerowej (DECT, *dual-energy CT*) z mapowaniem

jodu techniką subtrakcji może dostarczyć dodatkowych informacji diagnostycznych, tworząc mapy jodu [113], które odzwierciedlają perfuzję płuc, tym samym zwiększając trafność diagnostyczną u chorych z CTEPH [114]. Mimo coraz powszechniejszego zastosowania wartość diagnostyczna DECT w ocenie diagnostycznej pacjentów z PH nie została potwierdzona.

Cyfrowa angiografia subtrakcyjna (DSA, *digital subtraction angiography*) wykorzystywana jest głównie do potwierdzenia rozpoznania CTEPH oraz oceny możliwości leczenia (np. możliwości leczenia operacyjnego bądź kwalifikacji do BPA). Większość ośrodków wykonuje konwencjonalną dwu- lub trzyplaszczynową DSA. Obrazowanie CT z użyciem ramienia C może zapewnić wyższą rozdzielczość obrazów, potencjalnie identyfikując więcej naczyń docelowych do BPA oraz umożliwiając kontrolę w czasie zabiegu [115, 116].

### 5.1.8 Obrazowanie serca za pomocą rezonansu magnetycznego

Obrazowanie serca za pomocą MR umożliwia precyzyjną i powtarzalną ocenę wielkości przedsionków i komór serca, a także ich morfologii oraz czynności. Dodatkowych informacji na temat odkształcenia mięśnia prawej i lewej komory dostarcza technika znakowania mięśnia sercowego oraz stosowana w ramach przetwarzania końcowego

obrazów technika śledzenia cech obrazów ruchomych mogą dostarczyć dodatkowych informacji dotyczących zmian przeciążeniowych w obrębie mięśnia sercowego RV/LV. Ponadto cMRI może służyć do oceny przepływu krwi w PA, aorcie i żyłę główną, umożliwiając ilościowe określenie objętości wyrzutowej (SV, *stroke volume*), przecieków śródsercowych oraz wstecznego przepływu krwi. Połączenie angiografii MR z kontrastem, z obrazowaniem perfuzji płuc i późnym wzmocnieniem pokontrastowym w obrazowaniu mięśnia sercowego, pozwala uzyskać pełny obraz naczyń krwionośnych serca i płuc (wskaźniki cMRI i wartości prawidłowe — patrz Supplement, tab. S2). Ograniczeniem jest brak ustalonej metody szacowania PAP. Chociaż koszt i dostępność badania tą techniką uniemożliwiają jego zastosowanie we wczesnej diagnostyce PAH, oferuje ono wysoką czułość wykrywania wczesnych objawów PH i diagnostyki CHD [117].

### 5.1.9 Badania krwi i badania immunologiczne

Początkowa diagnostyka pacjentów z nowym rozpoznaniem PH/PAH ma na celu identyfikację chorób współistniejących oraz możliwych przyczyn lub powikłań PH. Badania laboratoryjne, które należy wykonać w momencie rozpoznania PH obejmują: morfologię krwi (w tym poziom hemoglobiny [Hb, *hemoglobin*]); poziom elektrolitów (sodu i potasu) w surowicy; wykładniki czynnościowe nerek (kreatynina, szacowany wskaźnik przesączania kłębuszkowego i mocznik); stężenie kwasu moczowego; wykładniki czynnościowe wątroby (aminotransferaza alaninowa, aminotransferaza asparaginianowa, fosfataza alkaliczna,  $\gamma$ -glutamylotranspeptydaza, bilirubina); wskaźniki gospodarki żelazowej (poziom żelaza w surowicy, wysycenie transferyny, oraz poziom ferrytyny); a także BNP lub NT-proBNP. Ponadto należy wykonać badania serologiczne, w tym w kierunku nosicielstwa wirusów zapalenia wątroby oraz HIV. Zalecane jest wykonanie podstawowych badań immunologicznych, w tym badań przesiewowych w kierunku obecności przeciwciał przeciwjądrowych, przeciwciał przeciw centromerom oraz anty-Ro. U chorych z CTEPH w ramach badania przesiewowego zaleca się oznaczenie markerów biologicznych zespołu antyfosfolipidowego. Wykonywanie dodatkowych badań przesiewowych w kierunku trombofilii nie jest ogólnie zalecane, o ile nie oczekuje się, aby ich wyniki miały konsekwencje terapeutyczne [118]. Ponieważ PAH oraz inne postaci PH o ciężkim przebiegu mogą się wiązać z zaburzeniami czynności tarczycy, przesiewowe badania laboratoryjne powinny uwzględniać co najmniej oznaczenie poziomu hormonu tyreotropowego.

### 5.1.10 Ultrasonografia jamy brzusznej

Ultrasonografia jamy brzusznej powinna stanowić element kompleksowej diagnostyki u pacjentów z nowym rozpoznaniem PH, zwłaszcza w przypadku podejrzenia chorób wątroby. Głównym celem jest wykrywanie chorób wątroby i/lub nadciśnienia wrotnego bądź wrodzonej przetoki wrotno-systemowej (malformacji Abernethy'ego).

W przebiegu nadciśnienia płucnego u chorych może dochodzić do wtórnej niewydolności narządowej, przede wszystkim wątroby lub nerek [119]. U tych pacjentów ultrasonografia jamy brzusznej jest niezbędna w ramach diagnostyki różnicowej oraz w celu oceny rozległości uszkodzenia narządowego.

### 5.1.11 Sercowo-płucna próba wysiłkowa

Sercowo-płucna próba wysiłkowa (CPET, *cardiopulmonary exercise testing*) jest użytecznym narzędziem do oceny mechanizmów patofizjologicznych prowadzących do nietolerancji wysiłku fizycznego. U chorych z PAH obserwuje się typowy schemat z niskim końcowowdechowym ciśnieniem parcjalnym dwutlenku węgla ( $P_{ET}CO_2$ ), wysokim równoważnikiem wentylacyjnym dla dwutlenku węgla ( $VE/VCO_2$ ), niskim pulsem tlenowym ( $VO_2/HR$ ) i niskim szczytowym pochłanianiem tlenu ( $VO_2$ ) [120]. Takie wyniki powinny skłaniać do rozważenia PVD w diagnostyce różnicowej. U chorych z LHD lub COPD, schemat ten może wskazywać na dodatkowe ograniczenie wydolności wysiłkowej pochodzenia naczyniowego [121, 122]. W populacjach z grupy ryzyka rozwoju PAH, na przykład u chorych z SSC, prawidłowe szczytowe  $VO_2$  wydaje się wykluczać rozpoznanie PAH [123].

### 5.1.12 Cewnikowanie prawego serca, test wazoreaktywności, próby wysiłkowe i próba obciążenia płynami

#### 5.1.12.1 Cewnikowanie prawego serca

Cewnikowanie prawego serca stanowi złoty standard w diagnostyce i klasyfikacji PH. Wykonanie RHC wymaga doświadczenia i skrupulatności metodologicznej opierającej się na wystandaryzowanych protokołach badań. Poza diagnostyką i klasyfikacją PH, wskazania kliniczne obejmują ocenę hemodynamiczną serca, kwalifikację do LTx [124] oraz ocenę wrodzonych przecieków wewnątrzsercowych. Interpretacja badania hemodynamicznego powinna być dokonywana w kontekście obrazu klinicznego i wyników innych badań diagnostycznych. W przypadku wykonania w ośrodkach referencyjnych cechuje się małą częstością powikłań (1,1%) i śmiertelnością okołozabiegowej (0,055%) [125]. Przeciwwskazaniami do wykonania RHC są: zakrzep lub guz w obrębie RV lub RA, stan po niedawnym (<1 miesiąca) wszczepieniu kardiostymulatora, stan po wszczepieniu mechanicznej protezy zastawki w obrębie prawego serca, TriClip, oraz ostre zakażenie; przed każdym badaniem należy indywidualnie ocenić i omówić z pacjentem stosunek ryzyka do korzyści. Najgroźniejszym powikłaniem RHC jest perforacja PA.

Kluczową rolę w RHC odgrywa właściwe przygotowanie pacjentów do badania. Należy upewnić się, że choroby podstawowe (w szczególności ciśnienie tętnicze i objętość krwi w łożysku naczyniowym) są optymalnie kontrolowane w momencie badania. W pozycji na wznak, zaleca się wyznaczenie poziomu zerowego ciśnienia (poziomu

przetworników) na wysokości połowy klatki piersiowej, co u większości pacjentów odpowiada poziomowi LA [126]

W celu pełnej oceny hemodynamiki krążenia płucnego, należy dokonać pomiaru lub obliczyć wartość wszystkich parametrów pomiarowych wymienionych w tabeli 11.

Należy unikać niepełnej oceny, gdyż może ona skutkować błędnym rozpoznaniem. Jako minimum należy określić saturację tlenem mieszanej krwi żyłnej ( $SvO_2$ ) oraz saturację tlenem krwi tętniczej ( $SaO_2$ ). Ocena etapowa nasycenia  $O_2$  powinna być wykonywana u chorych z  $SvO_2 > 75\%$  oraz w każdym przypadku podejrzenia przecieku lewo-prawego. Pomiar pojemności minutowej serca (CO, *cardiac output*) należy wykonać za pomocą bezpośredniej metody Ficka lub techniki termodylucji (uśrednienie z co najmniej trzech pomiarów). Pośrednia metoda Ficka jest uznawana za mniej wiarygodną niż technika termodylucji [127], natomiast technika termodylucji nie powinna być stosowana u chorych z przeciekiem wewnątrzsercowym. U każdego pacjenta

**Tabela 11.** Parametry hemodynamiczne mierzone w trakcie cewnikowania prawego serca

Parametry mierzone	Wartość prawidłowa
Średnie ciśnienie w prawym przedsionku (RAP)	2–6 mm Hg
Ciśnienie skurczowe w tętnicy płucnej (sPAP)	15–30 mm Hg
Ciśnienie rozkurczowe w tętnicy płucnej (dPAP)	4–12 mm Hg
Średnie ciśnienie w tętnicy płucnej (mPAP)	8–20 mm Hg
Ciśnienie zaklinowania tętnicy płucnej (PAWP)	≤15 mm Hg
Rzut serca (CO)	4–8 l/min
Saturacja tlenem mieszanej krwi żyłnej ( $SvO_2$ ) <sup>a</sup>	65%–80%
Saturacja krwi tętniczej tlenem ( $SaO_2$ )	95%–100%
Ciśnienie tętnicze krwi	120/80 mm Hg
Parametry obliczane	
Naczyniowy opór płucny (PVR) <sup>b</sup>	0,3–2,0 WU
Wskaźnik naczyniowego oporu płucnego (PVRI)	3–3,5 WU·m <sup>2</sup>
Całkowity opór płucny (TPR) <sup>c</sup>	<3 WU
Wskaźnik sercowy (CI)	2,5–4,0 l/min·m <sup>2</sup>
Objętość wyrzutowa serca (SV)	60–100 ml
Wskaźnik objętości wyrzutowej (SVI)	33–47 ml/m <sup>2</sup>
Podatność tętnic płucnych (PAC) <sup>d</sup>	>2,3 ml/mm Hg

<sup>a</sup>Oznaczenie z próbki krwi pobranej z tętnicy płucnej; pomiary oksymetryczne w celu wykluczenia przecieku wewnątrzsercowego zaleca się, gdy  $SvO_2 > 75\%$ ;

<sup>b</sup>PVR, (mPAP–PAWP)/CO; <sup>c</sup>TPR, mPAP/CO; <sup>d</sup>PAC, SV/(sPAP–dPAP)

Skróty: WU, jednostki Wooda

należy obliczyć wartość oporu płucnego naczyniowego ( $[mPAP-PAWP]/CO$ ). Wszystkie pomiary ciśnienia, w tym PAWP, powinny być wykonywane pod koniec wydechu (nie jest wymagane zatrzymanie oddechu). U chorych z dużymi zmianami ciśnienia wewnątrzkatkowatego w cyklu oddechowym (np. COPD, otyłość, wysiłek fizyczny), właściwe postępowanie obejmuje uśrednienie pomiarów z co najmniej trzech do czterech cykli oddechowych. W przypadku niemożności uzyskania wiarygodnej krzywej PAWP lub gdy uzyskane w pomiarach wartości PAWP wydają się nieprawdopodobne, należy rozważyć dodatkowy pomiar ciśnienia końcoworozkurczowego w lewej komorze w celu uniknięcia błędnej klasyfikacji etiologicznej pacjenta. Saturacja oceniana z próbek krwi z cewnika znajdującego się w pozycji zaklinowania może potwierdzić prawidłowość pomiaru PAWP [128].

### 5.1.12.2 Test wazoreaktywności

Celem testu wazoreaktywności u chorych z PAH jest identyfikacja pacjentów mogących odnieść korzyść z leczenia dużymi dawkami antagonistów wapnia (CCB, *calcium channel blockers*). Test wazoreaktywności jest zalecany tylko u pacjentów z IPAH, HPAH lub DPAH. Wziewny tlenek azotu [129] lub iloprost [130, 131] są zalecanymi wazodylatorami w testach wazoreaktywności (tab. 12). Dowody dotyczące dożylnego (*i.v.*) epoprostenolu są podobne, ale ze względu na stopniowe zwiększanie dawki i powtarzane pomiary badanie zajmuje znacznie więcej czasu i w związku z tym jest rzadziej wykonywane [129]. Adenozyna *i.v.* nie jest obecnie zalecana ze względu na częste działania niepożądane [132]. Dodatnią odpowiedź w warunkach ostrych definiuje się na podstawie obniżenia mPAP o  $\geq 10$  mm Hg osiągającego bezwzględną wartość mPAP  $\leq 40$  mm Hg przy wzroście lub niezmiennym CO [129]. U chorych z PH-LHD, test wazoreaktywności ogranicza się do kwalifikacji do przeszczepienia serca (patrz rozdz. 8.1), zaś u chorych z PH w kontekście CHD z początkowym przeciekiem systemowo-płucnym, test wazoreaktywności można wykonać w celu oceny możliwości zamknięcia ubytku (patrz rozdz. 7.5) [101].

### 5.1.12.3 Wysiłkowe badanie hemodynamiczne

Cewnikowanie prawego serca stanowi złoty standard w ocenie hemodynamiki krążenia płucnego w trakcie wysiłku fizycznego oraz diagnostyce wysiłkowego PH [133]. Głównym wskazaniem do wysiłkowego RHC jest pogłębiona diagnostyka u pacjentów z niewyjaśnioną dusznością i prawidłowymi

**Tabela 12.** Droga podania, okres półtrwania, dawkowanie i czas podawania leków zalecanych w teście wazoreaktywności u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym

Lek	Droga podania	Okres półtrwania	Dawkowanie	Czas podawania
Tlenek azotu [129]	inh	15–30 s	10–20 p.p.m.	5–10 min <sup>a</sup>
Iloprost [130, 131]	inh	30 min	5–10 $\mu$ g <sup>b</sup>	10–15 min <sup>c</sup>
Epoprostenol <sup>129</sup>	<i>i.v.</i>	3 min	2–12 ng/kg/min	10 min <sup>d</sup>

<sup>a</sup>Pomiar w jednym etapie, po podaniu dawki leku w zakresie dawek zalecanych; <sup>b</sup>W ustniku; <sup>c</sup>Pomiar w jednym etapie, odczekać do osiągnięcia pełnego efektu leku; <sup>d</sup>Zwiększenie dawki o 2 ng/kg m.c./min, czas podawania 10 min na każdym etapie podawania

Skróty: inh, wziewne; *i.v.*, dożylnie

wynikami spoczynkowego badania hemodynamicznego w celu wykrycia wczesnej postaci PVD lub zaburzeń czynności lewego serca. Ponadto wysiłkowe badanie hemodynamiczne może dostarczyć istotne informacje rokownicze i czynnościowe u pacjentów z grupy ryzyka rozwoju PAH i CTEPH [22, 134, 135]. W celu zmaksymalizowania ilości uzyskanych informacji wysiłkowe badanie hemodynamiczne można połączyć z CPET. Według dostępnych danych badawczych i doświadczenia klinicznego, wysiłkowe badanie hemodynamiczne nie wiąże się z dodatkowym ryzykiem powikłań w porównaniu ze spoczynkowym RHC i CPET [133].

Badania, w trakcie których pomiary hemodynamiczne powtarza się wraz ze wzrostem obciążenia (wg protokołu etapowego lub ciągłego wzrostu), dostarczają najwięcej informacji klinicznych o stanie krążenia płucnego. Parametry hemodynamiczne, których pomiar zaleca się jako minimum na każdym poziomie obciążenia obejmują mPAP, sPAP, dPAP, PAWP, CO, tętno oraz ciśnienie tętnicze. Ponadto należy dokonać pomiarów RAP, SvO<sub>2</sub>, oraz SaO<sub>2</sub> co najmniej dwukrotnie — w spoczynku oraz w maksymalnym obciążeniu. Na każdym poziomie obciążenia należy obliczyć całkowity opór płucny (TPR, *total pulmonary resistance*), PVR i wskaźnik sercowy (CI, *cardiac index*), a w maksymalnym obciążeniu również różnicę tętniczko-żylną w zawartości tlenu. Należy wyznaczyć krzywe mPAP/CO i PAWP/CO [136, 137]. U chorych z wczesną postacią PVD, wartość PVR w spoczynku może być prawidłowa lub nieznacznie podwyższona, ulegając zmianie w trakcie wysiłku. Nachylenie krzywej mPAP/CO >3 mm Hg/l/min odzwierciedla gwałtowny wzrost mPAP, natomiast krzywa PAWP/CO zwykle pozostaje na poziomie <2 mm Hg/l/min. U chorych z zaburzeniami lewego serca, na przykład z HFpEF [23] i/lub dynamiczną niedomykalnością zastawki mitralnej [138], oraz prawidłowym spoczynkowym PAWP zwykle obserwuje się gwałtowny wzrost mPAP i PAWP (oraz krzywych mPAP/CO i PAWP/CO) w trakcie wysiłku.

Według nowszych doniesień krzywa PAWP/CO >2 mm Hg/l/min może być pomocna w rozpoznaniu patologicznego wzrostu PAWP i, tym samym, ograniczenia wydolności wysiłkowej serca, zwłaszcza u chorych ze spoczynkowym PAWP 12–15 mm Hg [23, 24, 139]. Do potwierdzenia rozpoznania HFpEF zaleca się stosowanie punktu odcięcia PAWP >25 mm Hg przy obciążeniu wysiłkiem fizycznym w pozycji leżącej na wznak [16]. U pacjentów z chorobami płuc wzrost mPAP może wiązać się z podwyższonym ciśnieniem wewnątrzkrętkłowym; wzrost ten jest szczególnie wysoki w trakcie wysiłku i można go rozpoznać na podstawie jednoczesowego podwyższenia RAP [140]. Niektóre zmiany parametrów hemodynamicznych w trakcie wysiłku są związane z wiekiem i tak krzywe mPAP/CO i PAWP/CO u zdrowych osób w wieku podeszłym są bardziej pionowe niż u zdrowych osób młodych [9, 141].

#### 5.1.12.4 Próba obciążenia płynami

Próba obciążenia płynami może ujawnić rozkurczową dysfunkcję LV u chorych z PAWP ≤15 mm Hg i fenotypem

klinicznym PH wskazującym na możliwą LHD. Większość dostępnych danych pochodzi z badań, w których celem było rozpoznanie HFpEF (wzrost PAWP), a nie identyfikacja chorych z grupy 2. PH (wzrost PAP; patrz [rozdz. 8.1](#)). Ogólnie uznaje się, że szybka infuzja (przez 5–10 min) około 500 ml (7–10 ml/kg m.c.) fizjologicznego roztworu soli wystarcza do wykrycia patologicznego wzrostu PAWP do ≥18 mm Hg (wartość wskazująca na HFpEF) [142], chociaż niezbędne są dane z walidacji oraz długoterminowej oceny tej metody [143]. Dane dotyczące odpowiedzi hemodynamicznej chorych z PAH na próbę obciążenia płynami są niewystarczające. Nowsze dane wskazują, że test biernego uniesienia kończyn dolnych wykonany podczas RHC może również umożliwić wykrycie utajonej HFpEF [144].

**Tabela zaleceń 1** — Zalecenia dotyczące cewnikowania prawego serca i testu wazoreaktywności

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
<b>Cewnikowanie prawego serca</b>		
Wykonanie RHC zaleca się w celu potwierdzenia rozpoznania PH (zwłaszcza PAH lub CTEPH) lub uzyskania informacji potrzebnych do podejmowania decyzji dotyczących leczenia [25, 26]	I	B
Zaleca się wykonywanie RHC u pacjentów, u których podejrzewa się lub rozpoznano PH w ośrodkach mających doświadczenie w leczeniu PH [125]	I	C
Zaleca się, by RHC obejmowało uzyskanie pełnego zestawu parametrów hemodynamicznych i było wykonywane według wystandaryzowanych protokołów [25, 26, 145]	I	C
<b>Test wazoreaktywności</b>		
Test wazoreaktywności zaleca się u chorych z I/H/DPAH w celu identyfikacji pacjentów mogących odnieść korzyść z leczenia dużymi dawkami CCB [129, 146]	I	B
Zaleca się wykonywanie testu wazoreaktywności w ośrodkach zajmujących się leczeniem PH	I	C
Zaleca się rozważenie obniżenia mPAP o ≥10 mm Hg osiągającego bezwzględną wartość mPAP ≤40 mm Hg przy wzroście lub niezmiennym stężeniu CO jako odpowiedzi dodatniej w teście wazoreaktywności <sup>c</sup> [129]	I	C
Wdychanie tlenu azotu (NO), wziewny iloprost lub epoprostenol <i>i.v.</i> są zalecane jako wazodylatatory w teście wazoreaktywności [129–132]	I	C
Test wazoreaktywności w celu identyfikacji pacjentów mogących odnieść korzyść z CCB nie jest zalecany u chorych z PAH o etiologii innej niż I/H/DPAH oraz z grup 2., 3., 4. i 5. PH [124, 129]	III	C

<sup>a</sup>Klasa zaleceń; <sup>b</sup>Poziom wiarygodności danych; <sup>c</sup>Badania należy również wykonać u pacjentów z wyjściową wartością mPAP ≤40 mm Hg, u których zastosowanie będą mieć identyczne kryteria odpowiedzi

Skróty: CCB, antagonisty wapnia; CO, rzut serca; CTEPH, przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne; I/H/DPAH, tętnicze nadciśnienie płucne idiopatyczne/dziedziczne/zwiazane z działaniem leków; *i.v.*, dożylnie; mPAP, średnie ciśnienie w tętnicy płucnej; PAH, tętnicze nadciśnienie płucne; PH, nadciśnienie płucne; RHC, cewnikowanie prawego serca

### 5.1.13 Poradnictwo i badania genetyczne

U chorych z dziedzicznym PAH, IPAH, PVOD/PCH oraz PAH związanym z działaniem leków obniżających łaknienie zidentyfikowano mutacje genów związanych z PAH (tab. 13) [148]. Zalecenia dotyczące badań przesiewowych przedstawione w niniejszym dokumencie odnoszą się w szczególności do chorych z postawionym rozpoznaniem PAH, nie do populacji z grupy ryzyka rozwoju PAH, w których wykonuje się badania przesiewowe (patrz rozdz. 5.3). Wszystkich chorych z wyżej wymienionymi rozpoznaniem należy poinformować o możliwości genetycznego podłoża choroby oraz nosicielstwa mutacji zwiększającej ryzyko rozwoju PAH przez członków rodziny, co umożliwi badanie przesiewowe i wczesne rozpoznanie [33, 148]. Nawet w przypadku, gdy nie wykonano badań genetycznych, członków rodziny pacjentów należy pouczyć o wczesnych objawach przedmiotowych i podmiotowych, co umożliwi szybkie i właściwe rozpoznanie [148].

Poradnictwo genetyczne powinno być przeprowadzane przez wykwalifikowanych specjalistów zajmujących się leczeniem PAH lub genetyków przed wykonaniem badań genetycznych w celu udzielenia odpowiedzi na złożone pytania dotyczące penetracji mutacji, członków rodziny z grupy ryzyka, powiększenia rodziny, dyskryminacji genetycznej oraz zagadnień psychospołecznych. Ostrożne poradnictwo genetyczne świadczony przez doradców genetycznych lub genetyków medycznych jest konieczne przed wykonaniem badań genetycznych u bezobjawowych członków rodziny [148].

Jeżeli u danego członka rodziny nie zidentyfikuje się znanej mutacji w genach, ryzyko wystąpienia PAH u tej osoby jest równe ryzyku dla populacji ogólnej [148].

Wiele mniej znanych mutacji wymienionych w niniejszym dokumencie wiąże się z występowaniem dodatkowych zestawów cech zespołów genetycznych. Podsumowano je w tabeli 13, gdzie zebrano swoiste informacje uzyskiwane z wywiadu, badania przedmiotowego i dodatkowych badań diagnostycznych. Należy zwrócić szczególną uwagę na staranne zebranie wywiadu oraz dokładne badanie przedmiotowe, ponieważ przy braku uzyskanych z nich informacji istnieje ryzyko pominięcia PAH w przebiegu zespołów genetycznych. Na przykład w jednym z największych dotychczas badań, mutacje *TBX4*, *ALK1* i *ENG* zaliczono do sześciu najpowszechniejszych wyników badań genetycznych u dorosłych z wcześniejszym rozpoznaniem IPAH [149]. Wyniki te potwierdzono i poszerzono w ramach międzynarodowych konsorcjów genetycznych w grupie 4241 chorych z PAH [150]. Staje się zatem oczywiste, że u chorych tych albo występuje różnorodność fenotypowa zespołów genetycznych, albo pominięto istotne cechy diagnostyczne. Wraz z odkrywaniem kolejnych genów związanych z występowaniem PAH, badania w kierunku nosicielstwa pojedynczych genów będą coraz trudniejsze. Sekwencjonowanie nowej generacji umożliwiło opracowanie testów panelowych, jednocześnie oceniających obecność mutacji w kilku genach

[151]. Ważne jest sprawdzenie, jakie geny uwzględniono w wykonanym teście panelowym, gdyż ich skład zmienia się wraz z odkrywaniem kolejnych genów.

## 5.2 Algorytm diagnostyczny

U chorych z niewyjaśnioną dusznością lub objawami podmiotowymi/przedmiotowymi wskazującymi na PH należy rozważyć wdrożenie wieloetapowego, pragmatycznego postępowania diagnostycznego. Strategię diagnostyczną przedstawiono szczegółowo na rycinie 6 i w tabeli 14. Algorytm diagnostyczny nie odnosi się do przesiewowego badania w kierunku swoistych grup ryzyka PH.

### 5.2.1 Krok 1 (podejrzanie)

Chorzy z PH zgłaszają się prawdopodobnie w pierwszej kolejności do lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej, przede wszystkim lekarzy rodzinnych, z nieswoistymi objawami. Diagnostyka wstępna powinna obejmować pełny wywiad chorobowy (oraz rodzinny), staranne badanie przedmiotowe (w tym pomiar ciśnienia tętniczego krwi, tętna oraz pulsoksymetrię), badania krwi w celu oznaczenia stężenia BNP/NT-proBNP oraz EKG spoczynkowe. Pierwszy krok może nasuwać podejrzenie kardiologicznego lub pulmonologicznego podłoża objawów.

### 5.2.2. Krok 2 (wykrywanie)

Krok drugi obejmuje klasyczną nieinwazyjną diagnostykę płuc i serca. Spośród wykonywanych badań ważne miejsce w algorytmie diagnostycznym zajmuje badanie echokardiograficzne (ryc. 6), które określa poziom prawdopodobieństwa PH, niezależnie od jego etiologii. Ponadto jest to ważny etap w wykrywaniu innych zaburzeń układu krążenia. Na podstawie wstępnej diagnostyki, w przypadku identyfikacji innych przyczyn objawów niż PH i/lub w przypadku niskiego prawdopodobieństwa PH, należy odpowiednio dostosować dalsze postępowanie.

### 5.2.3. Krok 3 (potwierdzenie)

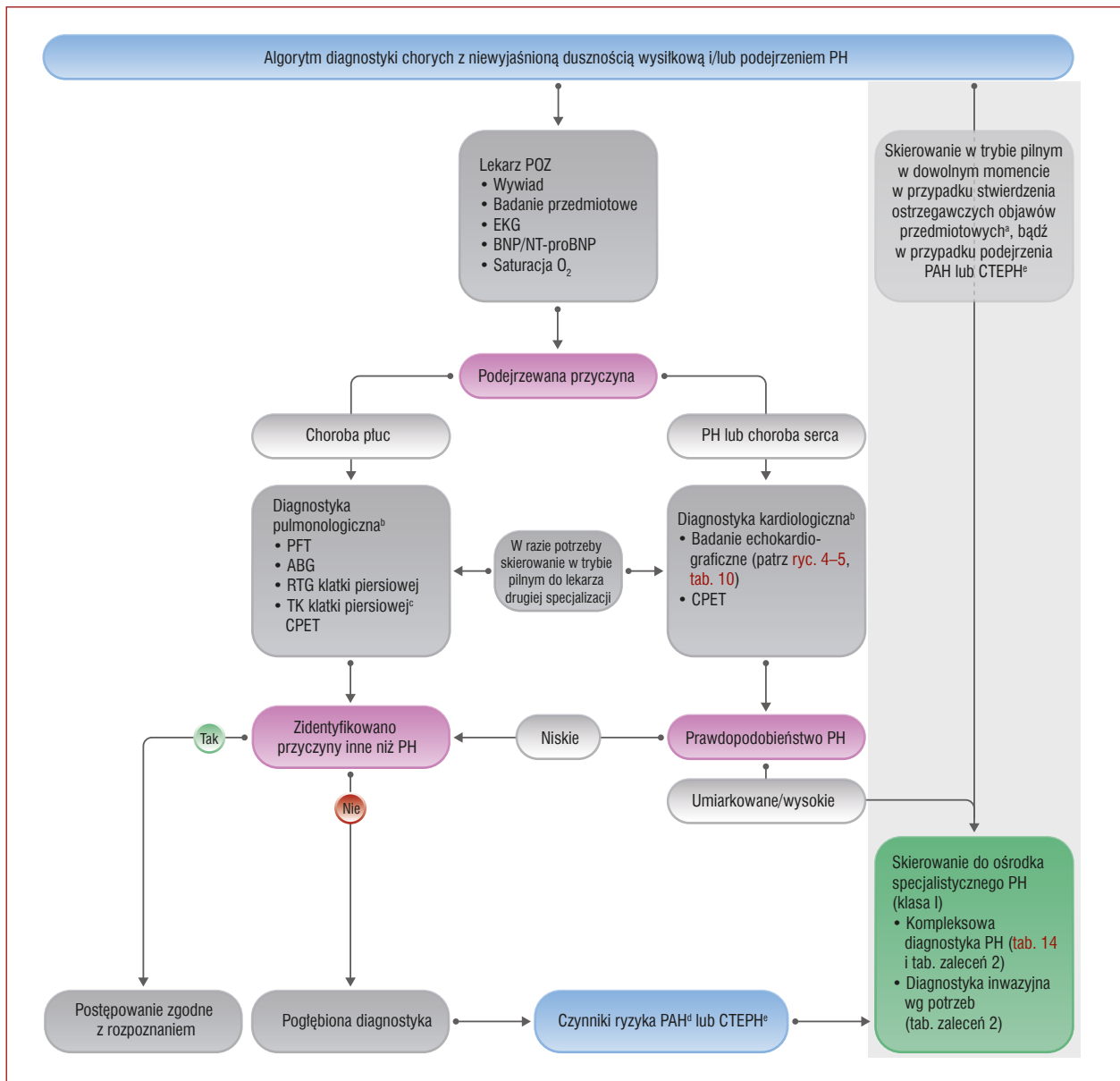
Chorych należy kierować do ośrodków zajmujących się leczeniem PH w celu poszerzonej diagnostyki w następujących sytuacjach: (1) w przypadku ustalenia umiarkowanego/wysokiego prawdopodobieństwa PH; (2) w przypadku obecności czynników ryzyka PAH lub przebytego epizodu PE w wywiadzie. Należy wykonać kompleksowe badania diagnostyczne mające na celu diagnostykę różnicową oraz różnicowanie między poszczególnymi podtypami etiologicznymi PH według obowiązującej klasyfikacji klinicznej. Ośrodek zajmujący się leczeniem PH jest odpowiedzialny za wykonanie badań inwazyjnych odpowiednich do scenariusza klinicznego.

W dowolnym momencie w przebiegu choroby należy zwracać uwagę na objawy ostrzegawcze, związane z gorszymi wynikami i wymagające natychmiastowej interwencji. Objawy ostrzegawcze obejmują: szybkie narastanie objawów lub objawy ciężkiego PH (WHO-FC III/IV), cechy kliniczne niewydolności RV, omdlenia, objawy wskazujące

**Tabela 13.** Cechy fenotypowe związane z mutacjami warunkującymi wystąpienie tętniczego nadciśnienia płucnego

Gen	Korelacja fenotypowa z nadciśnieniem płucnym	Przypuszczalny mechanizm molekularny	Wzorzec dziedziczenia	Potencjalne wyróżniające cechy kliniczne i wyniki badań	Badania	Populacje	Piśm.
<i>BMPR2</i>	Dziedziczne i idiopatyczne PAH	Haploinsuficjencja	Autosomalny dominujący	Nie opisano swoistych lub diagnostycznych cech klinicznych	Nie opisano badań różnicujących	Dzieci i dorośli	[152]
<i>ATP13A3</i>		Brak danych	Autosomalny dominujący			Dorośli	[149]
<i>AQP1</i>		Brak danych	Autosomalny dominujący			Dorośli	[149]
<i>ABCC8</i>		Haploinsuficjencja	Autosomalny dominujący			Dorośli	[153]
<i>KCNK3</i>		Haploinsuficjencja	Autosomalny dominujący			Dorośli	[154]
<i>SMAD9</i>		Haploinsuficjencja	Autosomalny dominujący			Dorośli	[155]
<i>Sox17</i>	Dziedziczne i idiopatyczne PAH Wrodzone wady serca	Brak danych	Autosomalny dominujący			Dzieci i dorośli	[149]
<i>CAV1</i>	Dziedziczne i idiopatyczne PAH Lipodystrofia	Mutacja nabycia funkcji; mutacje dominująca negatywna	Autosomalny dominujący	Brak podskórnej tkanki tłuszczowej	Poziom trójglicerydów i leptyny w surowicy na czczo	Dzieci i dorośli	[156]
<i>TBX4</i>	Dziedziczne i idiopatyczne PAH Zespół małej rzepki (dysplazja kulszowo-rzepakowa) Śródmiąższowe choroby płuc Dysplazja oskrzelowo-płucna Przetwiałe nadciśnienie płucne u noworodków	Brak danych	Autosomalny dominujący	Aplazja rzepki Nieprawidłowości szkieletowe, zwłaszcza w obrębie miednicy, kolan i stóp	Rentgen kośćca: miednica, kolan i stóp TK klatki piersiowej: rozszanie zmiany typowe dla śródmiąższowej choroby płuc	Dzieci i (rzadziej) dorośli	[149], [157]
<i>EIF2AK4</i>	Choroba zarostowa żył płucnych/ hemangioma toza kapilarna płucna	Mutacja utraty funkcji	Autosomalny recesywny	Palczkowatość palców	Obniżenie DLCO TK klatki piersiowej: pogrubienie przegród międzypłucnych, powiększenie węzłów chłonnych śródpiersia oraz guzkowe zmętnienia o charakterze matowej szyby w środkowej części zrazików	Dorośli	[158]
<i>KDR</i>	Dziedziczne i idiopatyczne PAH	Mutacja utraty funkcji	Autosomalny dominujący	Nie opisano swoistych lub diagnostycznych cech klinicznych	Możliwe obniżenie DLCO	Początek objawów w starszym wieku dorosłym	[159]
<i>ENG</i>	Dziedziczne i idiopatyczne PAH	Brak danych	Autosomalny dominujący	Teleangiektazje	Niedokrwistość z niedoboru żelaza	Dorośli i dzieci	[160]
<i>ACVRL1</i>	Dziedziczne krwotoczne teleangiektazje	Haploinsuficjencja	Autosomalny dominujący	Rozwój nieprawidłowych naczyń krwionośnych	Obecność malformacji tętniczko-żylnych w obrębie płuc, wątroby, mózgu lub rdzenia kręgowego	Dorośli i dzieci	[160]
<i>GDF2</i>		Haploinsuficjencja	Autosomalny dominujący	Trzewne malformacje tętniczko-żylne Skazy krwotoczne	Ocena endoskopowa teleangiektazji w przewodzie pokarmowym w badaniu inwazyjnym	Dorośli i dzieci	[149]

Skróty: DLCO, zdolność dyfuzyjna płuc dla tlenku węgla; PAH, tętnicze nadciśnienie płucne; TK, tomografia komputerowa



**Rycina 6.** Algorytm diagnostyki chorych z niewyjaśnioną dusznością i/lub podejrzeniem nadciśnienia płucnego

<sup>a</sup>Ostrzegawczymi objawami przedmiotowymi są: szybka progresja objawów, znaczne ograniczenie wydolności wysiłkowej, stan przedomdleniowy/omdlenie w trakcie łagodnego wysiłku fizycznego, cechy niewydolności prawokomorowej; <sup>b</sup>Diagnostyka pulmonologiczna i kardiologiczna przez lekarzy specjalistów zgodnie z miejscową praktyką; <sup>c</sup>Według wskazań; przy podejrzeniu PH zalecana jest TK z angiografią kontrastową tętnic płucnych; <sup>d</sup>W tym choroba tkanki łącznej (w szczególności twardzina układowa), nadciśnienie wrotne, zakażenie HIV oraz dodatni wywiad rodzinny w kierunku PAH; <sup>e</sup>Dodatni wywiad w kierunku: PE, wszczepialnych urządzeń wewnątrznaczyniowych, chorób zapalnych jelit, małopłytkowości immunologicznej, splenektomii, substytucji wysokimi dawkami hormonów tarczycy oraz choroby nowotworowej. Skróty: ABG, gazometria tętnicza; BNP, peptyd natriuretyczny typu B; CPET, sercowo-płucna próba wysiłkowa; CTEPH, przewlekłe zakrzepowozatorowe nadciśnienie płucne; EKG, elektrokardiogram; HIV, ludzki wirus niedoboru odporności; NT-proBNP, N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B; PAH, tętnicze nadciśnienie płucne; PE, zatorowość płucna; PFT, badania czynnościowe płuc; PH, nadciśnienie płucne; TK, tomografia komputerowa

**Tabela 14.** Charakterystyczne cechy diagnostyczne pacjentów z różnymi postaciami nadciśnienia płucnego

Narzędzie diagnostyczne	Charakterystyczne cechy/ /wyniki badań	Grupa 1. (PAH)	Grupa 2. (PH związane z chorobami lewego serca)	Grupa 3. (PH związane z chorobami płuc)	Grupa 4. (PH związane ze zwężeniem tętnic płucnych)
5.1.1 Obraz kliniczny	Cechy kliniczne	Zróznicowany, raczej młody wiek, może dotyczyć głównie kobiet* [161] Obraz kliniczny uzależniony od chorób współistniejących i fenotypu Patrz <a href="#">rozd. 5.1.1</a>	Głównie pacjenci w wieku podeszłym, w przypadku HFpEF większość stanowią kobiety [161] Wywiad i badanie przedmiotowe wskazują na LHD	Głównie pacjenci w wieku podeszłym, większość stanowią mężczyźni [161] Wywiad i badanie przedmiotowe wskazują na choroby płuc Powszechne palenie tytoniu w wywiadzie	Zróznicowany wiek, dotyczy po równo mężczyzn i kobiet w podeszłym wieku VTE w wywiadzie (CTEPH może wystąpić bez VTE w wywiadzie) Czynniki ryzyka CTEPH Patrz <a href="#">rozd. 10.1</a>
	Konieczność tlenoterapii w związku z hipoksemią	Niezbyt często, poza przypadkami z niską DLCO lub przeciekiem prawo-lewym	Niezbyt często	Często, również głęboka hipoksemia u chorych z ciężkim PH	Niezbyt często; często głęboka hipoksemia u chorych z ciężkim PH
5.1.3 Radiogram klatki piersiowej		Wielkość RA/RV/PA ↑ „Amputacja” naczyń obwodowych	Wielkość LA/LV ↑ Powiększenie sylwetki serca Sporadycznie cechy zastoiny w krążeniu płucnym (obrzęk śródmiąższowy/ /linie Kerleya, obrzęk pęcherzykowy, wysięk w jamie opłucnowej)	Objawy śródmiąższowych chorób płuc	Wielkość RA/RV/PA ↑ Liczba i wielkość naczyń obwodowych ↓ Sporadycznie objawy zawału płuca
5.1.4 Badania czynnościowe płuc i ABG	Obniżenie czynności w spirometrii/PFT	Prawidłowe lub łagodnie obniżone	Prawidłowe lub łagodnie obniżone	Nieprawidłowe, w związku z chorobą podstawową płuc	Prawidłowe lub łagodnie obniżone
	DLCO	Prawidłowe lub obniżone łagodnie do umiarkowanego (niska DLCO u chorych z Ssc-PAH, PVOD i niektórymi fenotypami IPAH)	Prawidłowe lub obniżone łagodnie do umiarkowanego, zwłaszcza u chorych z HFpEF	Często bardzo niskie (<45% wartości przewidywanej)	Prawidłowe lub obniżone łagodnie do umiarkowanego
	Gazometria tętnicza PaO <sub>2</sub> PaCO <sub>2</sub>	Prawidłowe lub obniżone	Prawidłowe lub obniżone Zwykle prawidłowe	Obniżone Obniżone, prawidłowe lub podwyższone	Prawidłowe lub obniżone Prawidłowe lub obniżone
5.1.5 Echokardiografia		Objawy PH (podwyższone sPAP, powiększenie RA/RV) Możliwe współistnienie wrodzonych wad serca Patrz <a href="#">rozd. 5.1.5</a>	Objawy LHD (HFrEF, HFpEF, choroba zastawek) i PH (podwyższone sPAP, powiększenie RA/RV) Patrz <a href="#">rozd. 8</a>	Objawy PH (podwyższone sPAP, powiększenie RA/RV) Patrz <a href="#">rozd. 5.1.5</a>	Objawy PH (podwyższone sPAP, powiększenie RA/RV) Patrz <a href="#">rozd. 5.1.5</a>
5.1.6 Scyntygrafia płuc	Scyntygrafia planarna i SPECT V/Q	Obraz prawidłowy lub ubytki perfuzji pokrywające się z zaburzeniem wentylacji	Obraz prawidłowy lub ubytki perfuzji pokrywające się z zaburzeniem wentylacji	Obraz prawidłowy lub ubytki perfuzji pokrywające się z zaburzeniem wentylacji	Ubytki perfuzji niepokrywające się z zaburzeniem wentylacji
5.1.7 TK klatki piersiowej		Objawy PH lub PVOD Patrz <a href="#">rozd. 5.1.7</a>	Objawy LHD Obrzęk płuc Objawy PH	Objawy śródmiąższowych chorób płuc Objawy PH	Ubytki wypełnienia, perfuzja mozaikowa, poszerzenie tętnic oskrzelowych Objawy PH





5.1.11 Sercowo- -płucna próba wysiłkowa	Znaczny kąt nachylenia krzywej VE/VCO <sub>2</sub> Niskie P <sub>Et</sub> CO <sub>2</sub> , obniżające się w trakcie wysiłku Brak EOV	Niewielki wzrost kąta nachylenia krzywej VE/VCO <sub>2</sub> Prawidłowe P <sub>Et</sub> CO <sub>2</sub> , rosnące w trakcie wysiłku EOV	Niewielki wzrost kąta nachylenia krzywej VE/VCO <sub>2</sub> Prawidłowe P <sub>Et</sub> CO <sub>2</sub> , rosnące w trakcie wysiłku	Znaczny kąt nachylenia krzywej VE/VCO <sub>2</sub> Niskie P <sub>Et</sub> CO <sub>2</sub> , obniżające się w trakcie wysiłku Brak EOV
5.1.12 Cewnikowanie prawego serca	Przedwłośniczkowe PH	Pozawłośniczkowe PH	Przedwłośniczkowe PH	Przed- (lub poza-) włośniczkowe PH

\*Może dotyczyć chorych dowolnej płci w każdym wieku; nie należy opóźniać postawienia rozpoznania u mężczyzn

↓, obniżenie; ↑, wzrost

Skróty: ABG, gazometria tętnicza; CTEPH, przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne; DLCO, zdolność dyfuzyjna płuc dla tlenu węgla; EOV, wysiłkowa oscylacja wentylacyjna; HFpEF, niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową; HFrEF, niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową; IPAH, idiopatyczne tętnicze nadciśnienie płucne; LA, przedsionek lewy; LHD, choroby lewego serca; LV, komora lewa; PA, tętnica płucna; PaCO<sub>2</sub>, ciśnienie parcjalne dwutlenku węgla we krwi tętnicznej; PAH, tętnicze nadciśnienie płucne; PaO<sub>2</sub>, ciśnienie parcjalne tlenu we krwi tętnicznej; P<sub>Et</sub>CO<sub>2</sub>, końcowowdechowe ciśnienie parcjalne dwutlenku węgla; PFT, badania czynnościowe płuc; PH, nadciśnienie płucne; PVOD, choroba zarostowa żył płucnych; RA, przedsionek prawy; RV, komora prawa; sPAP, ciśnienie skurczowe w tętnicy płucnej; SPECT, tomografia emisyjna pojedynczych fotonów; SSc-PAH, tętnicze nadciśnienie płucne związane z twardziną układową; TK, tomografia komputerowa; VE/VCO<sub>2</sub>, równoważnik wentylacyjny dla dwutlenku węgla; V/Q, scyntygrafia wentylacyjno-perfuzyjna płuc; VTE, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

na niską pojemność minutową serca, nietolerancję arytmii oraz pogorszenie parametrów hemodynamicznych (hipotensja, częstoskurcz). W takich przypadkach zachodzi konieczność natychmiastowego leczenia w warunkach oddziału szpitalnego, w miejscowym szpitalu w ramach diagnostyki wstępnej lub w ośrodku specjalistycznym zajmującym się leczeniem PH. W przypadku stwierdzenia dysfunkcji RV w badaniu echokardiograficznym, podwyższonego stężenia biomarkerów sercowych i/lub niestabilności hemodynamicznej konieczne jest skierowanie chorego do ośrodka zajmującego się leczeniem PH w celu poszerzonej diagnostyki.

Proces diagnostyczny uwypukla istotną rolę świadomości oraz współpracy między poradniami podstawowej opieki zdrowotnej, poradniami specjalistycznymi i ośrodkami zajmującymi się leczeniem PH. Skuteczna i szybka współpraca między poszczególnymi partnerami umożliwia wczesne rozpoznanie i rozpoczęcie leczenia, a także poprawia jego wyniki.

### 5.3. Badania przesiewowe i wczesne wykrywanie

Pomimo dostępności metod leczenia PAH, które zapobiegają pogorszeniu stanu klinicznego pacjenta [166–168] oraz skutecznych interwencji dla chorych z CTEPH [102], czas od wystąpienia objawów do rozpoznania PH w dalszym ciągu wynosi powyżej 2 lat [169, 170], a u większości chorych w momencie ustalenia rozpoznania stwierdza się już zaawansowaną chorobę. Skrócenie czasu do rozpoznania może złagodzić niepewność emocjonalną pacjentów [171], zmniejszyć wykorzystanie zasobów opieki zdrowotnej oraz umożliwić włączenie leczenia na wcześniejszym etapie, gdy może być ono skuteczniejsze [172].

Proponowane podejście wielopłaszczyznowe [172] w celu umożliwienia wczesniejszego rozpoznania obejmuje: (1) prowadzenie badań przesiewowych w bezobjawowych populacjach wysokiego ryzyka (w których

występowanie PH jest wysokie lub w przypadkach, gdzie postawienie rozpoznania istotnie wpływa na proponowane leczenie), w tym u chorych z SSc (występowanie PH: 5%–19%) [173, 174], nosicieli mutacji *BMPR2* (14%–42%) [33], bliskich krewnych (pokrewieństwo pierwszego stopnia) pacjentów z HPAH [148] oraz pacjentów kwalifikowanych do zabiegu przeszczepienia wątroby (2%–9%) [175]; (2) wczesną identyfikację pacjentów objawowych w grupach ryzyka ze schorzeniami, takimi jak nadciśnienie wrotne [176], zakażenie HIV (0,5%) [177] i CTD inne niż SSc, w których niskie występowanie PH nie uzasadnia badań przesiewowych u pacjentów bezobjawowych; oraz (3) wdrażanie strategii populacyjnych poprzez zastosowanie działań ukierunkowanych na wczesne wykrywanie PH w warunkach poradni specjalistycznej u osób po przebytych epizodach PE [178, 179] oraz zgłaszających się z dusznością [172] lub pacjentów z grup ryzyka zidentyfikowanych na podstawie ich zachowań związanych z ochroną zdrowia i/lub wyników wcześniej wykonanych badań [180].

Badania przesiewowe można zdefiniować jako systematyczne zastosowanie testu lub testów w celu identyfikacji osób bezobjawowych z grupy ryzyka. Programami badań przesiewowych można również objąć osoby, które nie zgłosiły się do lekarza w związku z obserwowanymi objawami w celu umożliwienia wczesnego wykrycia choroby. Narzędzia stosowane w badaniach przesiewowych w kierunku PH oceniano przede wszystkim, choć nie wyłącznie, u chorych z SSc [172, 174]. Obejmują one biomarkery oznaczane z surowicy krwi (NT-proBNP), EKG, badanie echokardiograficzne (głównie przy wykorzystaniu szacunkowej wartości spoczynkowego sPAP, ale również echokardiografii wysiłkowej) [182], PFT (DLCO i stosunek nasilonej pojemności życiowej [FVC, *forced vital capacity*]/DLCO), oraz próby wysiłkowe w tym CPET (który stosowano w połączeniu z algorytmami badań przesiewowych w celu zmniejszenia konieczności wykonywania RHC) [123, 163].

**Tabela zaleceń 2** — Zalecenia dotyczące strategii diagnostycznej

Zalecenie	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
<b>Echokardiografia</b>		
Badanie echokardiograficzne zalecane jest jako nieinwazyjne narzędzie diagnostyczne pierwszego rzutu przy podejrzeniu PH [82, 84, 91]	I	B
Zaleca się określenie echokardiograficznego prawdopodobieństwa PH na podstawie nieprawidłowej wartości TRV przy obecności innych objawów wskazujących na PH w echokardiografii (patrz tab. 10) [91, 92, 162]	I	B
Zaleca się utrzymanie obecnie zalecanej wartości TRV (>2,8 m/s) jako proggu echokardiograficznego prawdopodobieństwa wystąpienia PH zgodnie z uaktualnioną definicją hemodynamiczną [88]	I	C
Oporając się na echokardiograficznym prawdopodobieństwie wystąpienia PH, należy rozważyć dalszą diagnostykę w kontekście klinicznym objawów i czynników ryzyka lub schorzeń związanych z PAH/CTEPH [92]	IIa	B
U pacjentów objawowych z pośrednim echokardiograficznym prawdopodobieństwem wystąpienia PH można rozważyć CPET w celu uszczegółowienia prawdopodobieństwa wystąpienia PH [123, 163]	IIb	C
<b>Badania obrazowe</b>		
Zaleca się scyntygram V/Q lub samą scyntyografię perfuzyjną płuc u chorych z niewyjaśnioną przyczyną PH w celu oceny w kierunku CTEPH [105]	I	C
Tomografia komputerowa (TK) z angiografią kontrastową tętnic płucnych jest wskazana w diagnostyce chorych, u których podejrzewa się CTEPH [104]	I	C
Rutynowe badania biochemiczne, hematologiczne, immunologiczne, czynności tarczycy i zakażenia HIV są wskazane u wszystkich chorych z PAH w celu rozpoznania chorób współistniejących	I	C
Badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej jest wskazane jako badanie przesiewowe w kierunku nadciśnienia wrotnego [164]	I	C
Tomografię komputerową (TK) klatki piersiowej należy rozważyć u wszystkich pacjentów z PH	IIa	C
Cyfrową angiografię subtrakcyjną należy rozważyć w diagnostyce chorych z CTEPH	IIa	C
<b>Inne badania diagnostyczne</b>		
Badanie czynnościowe płuc z oceną DLCO jest zalecane w początkowej ocenie pacjentów z PH [78]	I	C
Otwarta lub torakoskopowa biopsja płuca nie jest zalecana u chorych z PAH	III	C

<sup>a</sup>Klasa zaleceń; <sup>b</sup>Poziom wiarygodności danych

Skróty: CPET, sercowo-płucna próba wysiłkowa; TK, tomografia komputerowa; CTEPH, przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne; DLCO, zdolność dyfuzyjna płuc dla tlenu węgla; HIV, ludzki wirus nabytego niedoboru odporności; PAH, tętnicze nadciśnienie płucne; PH, nadciśnienie płucne; TRV, prędkość strumienia fali zwrotnej trójdzielnej

### 5.3.1. Twardzina układowa

Występowanie PAH u chorych z SSc wynosi 5%–19% [174], z rocznym wskaźnikiem zapadalności na PAH na poziomie 0,7%–1,5% [183–185]. Dowody wspierające kliniczną wartość wczesnego wykrywania PAH u chorych z SSc pochodzą z programu badań przesiewowych [186]. Wykazano w nim mniejsze pogorszenie parametrów hemodynamicznych i lepszą przeżywalność u chorych objętych badaniami przesiewowymi w porównaniu z grupą chorych niepoddanych badaniom przesiewowym [187], co skutecznie uzasadnia wdrożenie programu badań przesiewowych w kierunku PAH u chorych z SSc.

Zarówno samo badanie echokardiograficzne, jak i inne badania diagnostyczne wykonywane pojedynczo oferują suboptymalną precyzję diagnostyczną w wykrywaniu PAH [173]. W badaniach oceniano kilka algorytmów przesiewowych obejmujących cechy kliniczne, wyniki badania echokardiograficznego, PFT oraz NT-proBNP, w celu zidentyfikowania pacjentów z SSc, u których należy wykonać RHC (DETECT [173]; *Australian Scleroderma Interest Group* [ASIG] [188]). Strategie takie, obejmujące kombinację kil-

ku badań diagnostycznych, wiążą się z większą precyzją diagnostyczną w porównaniu z pojedynczym badaniem echokardiograficznym, oznaczeniem NT-proBNP czy PFT, w związku z czym możliwe jest uniknięcie zbędnych badań inwazyjnych przy jednoczesnej identyfikacji chorych z mPAP na poziomie 21–24 mm Hg [189]. A zatem w badaniach przesiewowych w kierunku PAH u chorych z SSc należy stosować strategię multimodalną, a wykonując badanie echokardiograficzne, należy stosować strategię opisaną w **rozdziale 5.1.5**.

Częstotliwość, z jaką należy powtarzać badania przesiewowe u bezobjawowych chorych z SSc, poza początkowym badaniem przesiewowym, pozostaje nieustalona. W badaniu kohortowym na populacji chorych z twardziną w Australii (*Australian Scleroderma Study Cohort*), gdzie zalecano coroczne badania przesiewowe (niektórych pacjentów przebadano nawet 10-krotnie), stwierdzono, że rozpoznanie PAH stawiano najczęściej przy pierwszym badaniu przesiewowym. U chorych, u których rozpoznanie PAH stawiano przy kolejnym badaniu przesiewowym, stwierdzano niższe wartości mPAP, PVR i WHO-FC, i lepszą

przeżywalność w porównaniu z osobami, u których rozpoznanie postawiono po pierwszym badaniu przesiewowym [190]. Na podstawie dostępnych obecnie danych uznaje się, że coroczne badanie przesiewowe w kierunku PAH u chorych z SSc jest wystarczające. Biorąc pod uwagę koszty finansowe i emocjonalne związane z regularnymi badaniami przesiewowymi, pożądana jest stratyfikacja grup ryzyka (najwyższe/najniższe ryzyko) w populacji chorych z SSc. Czynniki ryzyka wystąpienia PAH obejmują: (1) czynniki kliniczne i demograficzne (tj. duszność, dłuższy okres trwania choroby, suchość śluzówek, owrzodzenie palców, starszy wiek i płeć męska); oraz (2) wyniki badań diagnostycznych (np. dodatnie miano przeciwciał przeciw centromerom, łagodna ILD, niska DLCO, podwyższony stosunek FVC/DLCO, lub podwyższone stężenie NT-proBNP) [174, 191]. W niedawno opublikowanej metaanalizie wykazano, że zmniejszenie gęstości sieci naczyń włosowatych palców stwierdzone w wideokapilaroskopii bądź progresja do ciężkiej czynnej/późnej postaci zajęcia naczyń również stanowi czynnik ryzyka PAH [192]. Poza identyfikacją pacjentów, u których stwierdzono podwyższone ryzyko PAH, prosty model predykcyjny integrujący objawy kliniczne, DLCO i NT-proBNP umożliwia identyfikację osób, u których prawdopodobieństwo wystąpienia PAH jest bardzo niskie i u których można potencjalnie uniknąć wykonywania dalszych szczegółowych badań diagnostycznych w kierunku PH [183]. Ponadto CPET umożliwia identyfikację chorych z SSc z grupy niskiego ryzyka wystąpienia PAH, a tym samym pozwala uniknąć niepotrzebnego wykonywania RHC [123].

Zalecenia dotyczące badań przesiewowych w kierunku PAH u chorych z SSc opracowano na podstawie kluczowego pytania narracyjnego nr 3 (Suplement, rozdz. 5.2).

### 5.3.2. Nosiciele mutacji *BMPR2*

Chociaż lista genów związanych z PAH rozrasta się, doświadczenie jest w większości ograniczone do nosicieli mutacji *BMPR2*, u których całkowite ryzyko rozwoju PAH wynosi ~20%, a penetracja mutacji w grupie jej nosicieli jest wyższa u kobiet (42%) niż u mężczyzn (14%) [33, 148, 193]. Obecnie nie istnieje przyjęta strategia badań przesiewowych w kierunku PAH u nosicieli mutacji *BMPR2*. Obecnie, na podstawie uzgodnionego stanowiska ekspertów, bezobjawowym krewnym chorych z PAH, będącym potwierdzonymi nosicielami mutacji powodujących PAH, często proponuje się wykonywanie corocznego przesiewowego badania echokardiograficznego [25, 26]. W badaniu DELPHI-2, w ramach którego badaniami przesiewowymi objęto prospektywnie 55 bezobjawowych nosicieli mutacji *BMPR2* spokrewnionych z pacjentami z PAH, wykazano niedawno wykrywalność PAH na poziomie 9,1% w okresie  $47 \pm 27$  miesięcy. Rozpoznanie potwierdzono w okresie prowadzenia badania w 2 przypadkach, a w dodatkowym okresie obserwacji w 3 kolejnych przypadkach, co przekłada się na zachorowalność na poziomie 2,3% w skali roku [33]. W ramach badań przesiewowych wykonywano

EKG, oznaczenie poziomu NT-proBNP, pomiar DLCO, badanie echokardiograficzne, CPET oraz opcjonalnie RHC — w żadnym z przypadków nie postawiono rozpoznania na podstawie samego badania echokardiograficznego. W badaniach przesiewowych w kierunku PAH należy stosować strategię multimodalną, chociaż do określenia nieustalonej dotychczas optymalnej strategii i okresu prowadzenia badań przesiewowych niezbędne jest międzynarodowe badanie wieloośrodkowe.

### 5.3.3. Nadciśnienie wrotne

Szacuje się, że PoPH występuje u 1%–2% chorych z chorobą wątroby i nadciśnieniem wrotnym [176, 194], co jest szczególnie istotne u chorych kwalifikowanych do wytworzenia przeszyszynnej przetoki wrotno-systemowej lub przeszczepienia wątroby. U tych pacjentów, nawet przy braku objawów, zaleca się wykonanie badania echokardiograficznego w kierunku PAH. Pomiar sPAP w trakcie badania echokardiograficznego możliwy jest u około 80% pacjentów z nadciśnieniem wrotnym, co pomaga podjąć decyzję o konieczności wykonania RHC. W jednym z badań wykazano, że czułość i swoistość sPAP >50 mm Hg w wykrywaniu PAH o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u chorych kwalifikowanych do przeszczepienia wątroby wynosiły odpowiednio 97% i 77% [195]. Inni badacze zalecają wykonanie RHC u chorych z sPAP >38 mm Hg [196]. W trakcie wykonywania badań przesiewowych w kierunku PoPH, zaleca się ocenę prawdopodobieństwa echokardiograficznego PH (patrz rozdz. 5.1.5). Zgodnie ze stanowiskiem Międzynarodowego Towarzystwa Przeszczepiania Wątroby (ILTS, *International Liver Transplantation Society*) u chorych oczekujących na przeszczepienie wątroby zaleca się powtórzenie badania przesiewowego w kierunku PAH raz do roku, chociaż optymalny odstęp między badaniami pozostaje nieustalony [175].

### 5.3.4. Zatorowość płucna

Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne jest rzadkim i niedorozpoznanym powikłaniem ostrej PE [112]. Zapadalność zbiorczą na CTEPH w ciągu pierwszych 2 lat po objawowym incydencie PE wynosi 0,1%–11,8%, w zależności od badanej populacji [112, 178, 197–199]. Przegląd systematyczny i metaanaliza podają zachorowalność na CTEPH na poziomie 0,6% u wszystkich chorych z rozpoznaniem ostrej PE, 3,2% u chorych po przebyłym epizodzie ostrej PE i 2,8% u chorych po przebyłym epizodzie ostrej PE bez istotnych chorób współistniejących [178]. W wieloośrodkowym badaniu obserwacyjnym wykorzystującym badania przesiewowe stwierdzono zachorowalność na CTEPH na poziomie 3,7/1000 pacjentolat oraz zapadalność zbiorczą po 2 latach na poziomie 0,79% u chorych po przebyłym epizodzie ostrej PE [200]. W zakończonym niedawno prospektywnym badaniu obserwacyjnym (FOCUS, *Follow-up After Acute Pulmonary Embolism*) wykazano zapadalność zbiorczą na CTEPH i zespół po zatorowości płucnej po 2 latach odpowiednio na poziomie 2,3% i 16,0%.

Oba schorzenia wiązały się z podwyższonym ryzykiem ponownej hospitalizacji oraz śmierci [201]. Ze względu na brak świadomości w środowisku lekarskim, moment rozpoznania CTEPH u niektórych pacjentów może być opóźniony z powodu początkowego błędnego rozpoznania ostrej PE [112]. W tym kontekście niniejsze wytyczne nie zalecają regularnego powtarzania badań obrazowych naczyń płucnych u chorych po przebytych epizodach PE, proponują natomiast ponowną ocenę badania obrazowego, na podstawie którego rozpoznano ostrą PE pod kątem cech CTEPH. Badanie echokardiograficzne jest preferowanym badaniem diagnostycznym pierwszego rzutu u chorych z podejrzeniem CTEPH [103].

U nawet 50% chorych po przebytych incydencie ostrej PE stwierdza się przetrwałe ubytki perfuzji; ich znaczenie kliniczne pozostaje jednak niejasne [202–204]. U chorych, których objawy można wyjaśnić obecnością pozakrzepowych zmian zwężających światło PA, rozpoznaje się CTEPD

z lub bez współistniejącego PH [54]. Uporczywa duszność jest powszechna po przebytych incydencie ostrej PE [205], natomiast występowanie CTEPD bez PH jest nieznane i określenie go wymaga dalszych badań (patrz rozdz. 10.1). W badaniu oceniającym zastosowanie badania echokardiograficznego jako badania przesiewowego w kierunku CTEPH u chorych po incydencie ostrej PE wykazano niski odsetek dodatkowych rozpoznania CTEPH u pacjentów bezobjawowych [206]. Zgodnie z obowiązującymi wytycznymi dotyczącymi rozpoznawania i leczenia PE, dalszą diagnostykę CTEPH można rozważyć po 3–6-miesięcznej obserwacji u pacjentów bezobjawowych, u których stwierdzono obecność czynników ryzyka [103, 207]. Strategie wczesnego wykrywania CTEPH u chorych po przebytych incydencie ostrej PE opierają się na identyfikacji pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka [208]. U chorych z przetrwałą lub nową dusznością po przebytej ostrej PE w diagnostyce nieinwazyjnej wykorzystuje się

**Tabela zaleceń 3** — Zalecenia dotyczące badań przesiewowych i skuteczniejszego wykrywania tętniczego nadciśnienia płucnego oraz przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
<b>Twardzina układowa</b>		
U pacjentów z SSc zaleca się doroczną ocenę ryzyka rozwoju PAH [183, 186]	I	B
W celu identyfikacji pacjentów bezobjawowych z PAH w populacji dorosłych z SSc >3 lat od wystąpienia pierwszych objawów, FVC ≥40% oraz DLCO <60% zaleca się stosowanie algorytmu DETECT [173, 186]	I	B
U pacjentów z SSc z dusznością o etiologii niemożliwej do ustalenia w badaniach nieinwazyjnych zaleca się RHC w celu wykluczenia PAH [185–187]	I	C
U pacjentów z SSc należy rozważyć ocenę ryzyka rozwoju PAH, opierając się na występowaniu duszności w skojarzeniu z echokardiografią lub PFTs i BNP/NT-proBNP [172, 173, 186, 188, 190]	IIa	B
W szpitalach sprawujących opiekę nad pacjentami z SSc należy rozważyć wdrożenie procedur oceny ryzyka PAH	IIa	C
U objawowych pacjentów z SSc można rozważyć wykonanie echokardiografii wysiłkowej, CPET lub CMR w celu podjęcia decyzji o wskazaniach do RHC	IIb	C
U pacjentów z CTD ze współistniejącymi cechami SSc można rozważyć coroczną ocenę ryzyka wystąpienia PAH	IIb	C
<b>CTEPH/CTEPD</b>		
U chorych, którzy przebyli ostrą zatorowość płucną (PE) z przetrwałą lub nową dusznością bądź ograniczeniem wydolności wysiłkowej, zalecana jest diagnostyka w kierunku CTEPH/CTEPD [103]	I	C
U pacjentów objawowych, którzy przebyli ostrą zatorowość płucną (PE), z segmentowymi zaburzeniami perfuzji płuc utrzymującymi się po upływie 3 miesięcy leczenia przeciwkrzepliwego, zaleca się skierowanie do ośrodka specjalistycznego zajmującego się leczeniem PH/CTEPH po rozważeniu wyników echokardiografii, BNP/NT-proBNP i/lub CPET [203, 206]	I	C
<b>Inne</b>		
U osób ze stwierdzonymi mutacjami wywołującymi PAH oraz krewnych pierwszego stopnia chorych z HPAH zaleca się poradnictwo dotyczące ryzyka wystąpienia PAH oraz doroczne badania przesiewowe [33]	I	B
U pacjentów kierowanych na zabieg przeszczepienia wątroby zaleca się echokardiografię w ramach badania przesiewowego w kierunku PH	I	C
U pacjentów objawowych z CTD, nadciśnieniem wrotnym lub zakażonych wirusem HIV należy rozważyć pogłębioną diagnostykę (echokardiografia, BNP/NT-proBNP, Pft i/lub CPET) w ramach badania przesiewowego w kierunku PAH [172]	IIa	B

<sup>a</sup>Klasa zaleceń; <sup>b</sup>Poziom wiarygodności danych

Skróty: BNP, peptyd natriuretyczny typu B; CMR, rezonans magnetyczny serca; CPET, sercowo-płucna próba wysiłkowa; CTD, choroby układowe tkanki łącznej; CTEPD, przewlekła zakrzepowo-zatorowa choroba płuc; CTEPH, przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne; DLCO, zdolność dyfuzyjna płuc dla tlenu węgla; FVC, natężona pojemność życiowa; HIV, ludzki wirus nabytego niedoboru odporności; HPAH, dziedziczne tętnicze nadciśnienie płucne; NT-proBNP, N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B; PAH, tętnicze nadciśnienie płucne; PE, zatorowość płucna; PFT, badania czynnościowe płuc; PH, nadciśnienie płucne; RHC, cewnikowanie prawego serca; SSc, twardzina układowa

badanie echokardiograficzne w celu oceny w kierunku PH oraz przekrojowe techniki obrazowania w celu oceny przetrwałych ubytków perfuzji. Istnieją ograniczone dane dotyczące wykorzystania DECT, angiografii wykonanej metodą dwuzródłowej CT z mapowaniem jodu techniką subtrakcji lub trójwymiarowego obrazowania perfuzji przy użyciu MR. W doborze strategii diagnostycznej można wykorzystać systemy punktowe, na przykład algorytm kryteria wykluczenia CTEPH opracowany na Uniwersytecie w Leiden (*Leiden CTEPH rule-out criteria*) [206, 209]. Sercowo-płucna próba wysiłkowa może pomóc zidentyfikować charakterystyczne cechy ograniczenia wydolności wysiłkowej w przebiegu PVD lub wskazać na alternatywne rozpoznanie choroby podstawowej. Optymalny — z punktu widzenia wczesnego wykrywania CTEPH — moment oceny objawów może mieścić się w przedziale 3–6 miesięcy po przebytych epizodach ostrej PE, który zbiega się w czasie z rutynową oceną leczenia przeciwkrzepliwego. U chorych z nasilonymi objawami lub pogorszeniem stanu klinicznego, konieczne może być wcześniejsze wykonanie badań w kierunku CTEPH [54, 103].

## 6. TĘTNICZE NADCIŚNIENIE PŁUCNE (GRUPA 1.)

### 6.1. Charakterystyka kliniczna

Objawy PAH są nieswoiste i związane głównie z postępującą niewydolnością RV (patrz [rozdz. 5.1.1](#)) jako następstwo postępującej waskulopatii naczyń płucnych ([ryc. 7](#)). Obraz kliniczny PAH może być modyfikowany przez choroby związane z PAH, a także przez inne choroby współistniejące. Bardziej szczegółowe opisy poszczególnych podtypów PAH zawarto w [rozdziale 7](#).

### 6.2. Nasilenie choroby i ocena ryzyka

#### 6.2.1. Parametry kliniczne

Ocena kliniczna pozostaje kluczowym elementem oceny pacjentów z PAH, ponieważ dostarcza cennych informacji dla określenia ciężkości choroby, poprawy, pogorszenia lub stabilizacji. W trakcie kolejnych wizyt istotnych informacji dostarczają klasa czynnościowa WHO-FC ([tab. 15](#)), przebyte epizody bólu w klatce piersiowej, zaburzenia rytmu serca, krwioplucie, omdlenia oraz cechy niewydolności prawokomorowej. Badanie przedmiotowe powinno oceniać częstość i rytm serca, ciśnienie tętnicze, obecność sinicy, poszerzenia żył szyjnych, obrzęków, wodobrzusza i płynu w opłucnej. Klasa WHO-FC jest jednym z najważniejszych czynników predykcyjnych przeżycia, zarówno w momencie ustalenia rozpoznania, jak i w dalszej obserwacji [210–212]. Pogorszenie klasy czynnościowej WHO-FC jest jednym z najbardziej alarmujących wskaźników progresji choroby. W takiej sytuacji należy wykonać dalsze badania diagnostyczne w celu identyfikacji przyczyn(y) pogorszenia klinicznego [210, 213, 214].

#### 6.2.2. Badania obrazowe

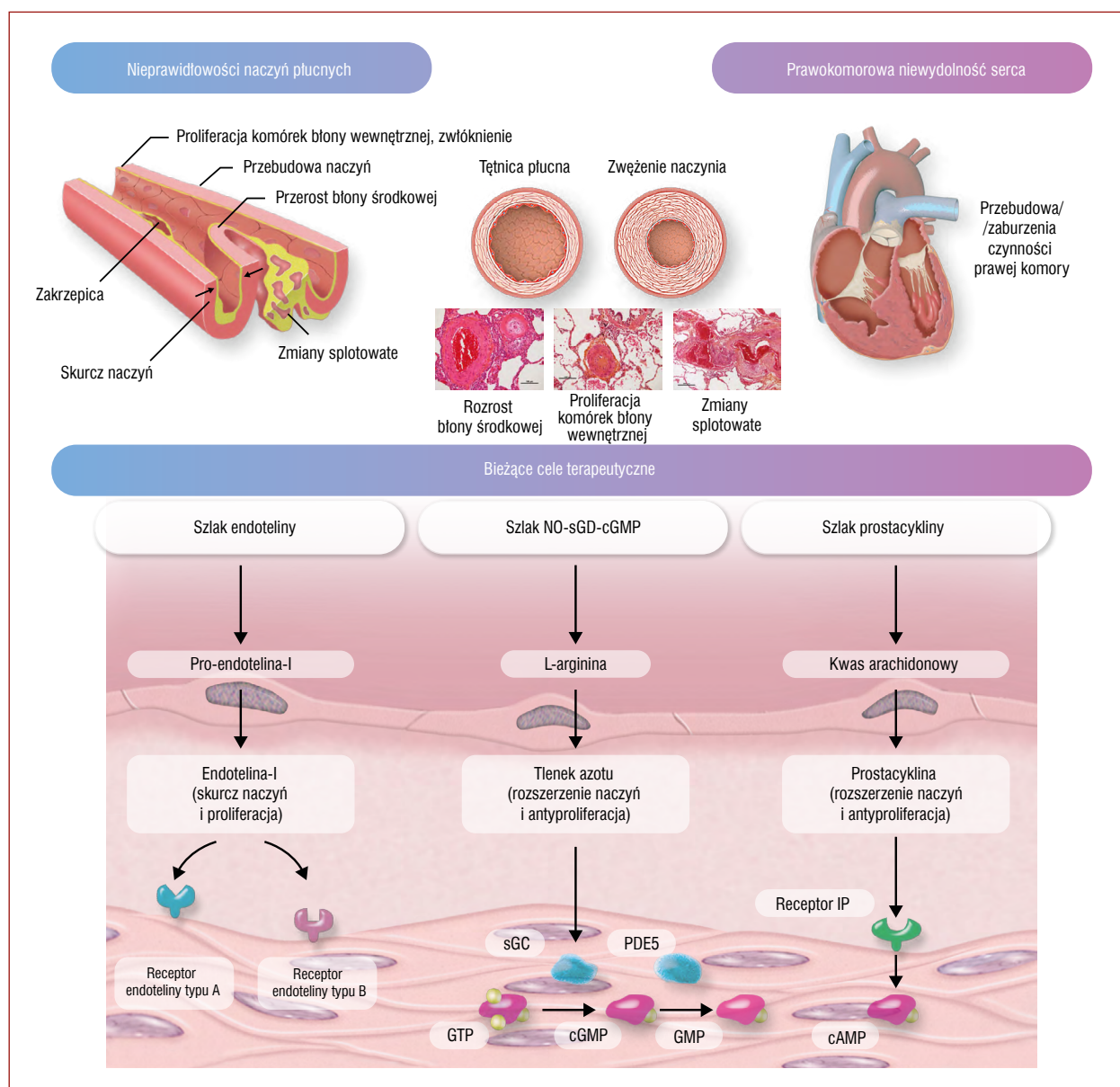
Badania obrazowe mięśnia sercowego odgrywają istotną rolę w monitorowaniu chorych z PAH. Czynność RV w przebiegu PAH monitoruje się w oparciu o kilka zaproponowanych parametrów echokardiograficznych i badania cMRI. Tabela S2 zawiera listę parametrów z badań obrazowych oraz ich względne wartości graniczne różnicujące podwyższone i obniżone ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

##### 6.2.2.1. Echokardiografia

Echokardiografia jest szeroko dostępnym badaniem obrazowym, możliwym do wykonania w trybie przyłóżkowym. Ocena echokardiograficzna wysokiej jakości powinna być wykonywana przez specjalistów z doświadczeniem w diagnostyce PH, dzięki czemu zmniejsza się rozbieżność między pierwszą i powtórzoną oceną dokonaną przez tego samego lekarza lub różnych lekarzy. Wbrew powszechnemu przekonaniu, szacowane sPAP w spoczynku zazwyczaj nie ma wartości prognostycznej i jest nieistotne przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych [212, 215, 216]. Wzrost sPAP nie musi odzwierciedlać postępu choroby, a zmniejszenie niekoniecznie wskazuje na poprawę.

Pomimo złożonej geometrii prawego serca echokardiograficzne pomiary zastępcze dla prawdziwych wymiarów serca, które obejmują opis pola powierzchni RA i RV, oraz indeksu ekscentryczności LV zapewniają użyteczne informacje kliniczne w PAH [217, 218]. Niewydolność prawokomorową można ocenić w drodze pomiaru procentowej zmiany pola powierzchni RV, TAPSE i odkształcenia podłużnego wolnej ściany RV ocenianego za pomocą Dopplera tkankowego i techniką śledzenia markerów akustycznych 2D. Wszystkie te parametry stanowią wskaźniki przeciążeniowej niewydolności prawokomorowej w fazach skurczu izowolumetrycznego i wyrzutu [219–224]. Pomiar tych parametrów ma mocne uzasadnienie, ponieważ pomiary czynności skurczowej RV oceniają adaptację kurczliwości RV do zwiększonego obciążenia, zaś powiększone wymiary prawego serca i poszerzenie żyły dolnej głównej odzwierciedlają niewydolność tego mechanizmu, czyli patologiczną adaptację [225]. Ocena płynu w osierdziu i stopnia niedomykalności trójdziennej (TR, *tricuspid regurgitation*) pogłębiają ocenę przeciążenia RV i mają znaczenie rokownicze u tych chorych [218, 226–228]. Wszystkie opisywane zmienne są fizjologicznie wzajemnie zależne, a oceniane w skojarzeniu dostarczają dodatkowych danych rokowniczych w porównaniu z pomiarem jednej zmiennej [223].

Echokardiografia umożliwia również pomiary złożonych parametrów, na przykład stosunek TAPSE/sPAP, który jest ściśle związany ze sprzężeniem pomiędzy RV a tętnicą płucną i ma znaczenie rokownicze [96, 97]. Pomiary echokardiograficzne rozmiarów RV i RA skojarzone z indeksem ekscentryczności LV są niezbędne do oceny odwrotnej przebudowy RV jako wyłaniającego się wskaźnika skuteczności leczenia [220, 229]. Echokardiografia



**Rycina 7.** Patofizjologia i bieżące cele terapeutyczne w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego (grupa 1.)

Skróty: cAMP, cykliczny monofosforan adenozyliny; (c)GMP, (cykliczny) monofosforan guanozyny; GTP, guanozyno-5'-trifosforan; receptor IP, receptor dla prostacykliny; NO, tlenek azotu; PDE5, fosfodiesteraza typu 5; sGC, rozpuszczalna cyklaza guanylowa

trójwymiarowa pozwala precyzyjniej określać pewne wartości w porównaniu ze standardowym badaniem dwuwymiarowym, opisywano jednak niedoszacowanie objętości i frakcji wyrzutowej i, jak dotąd, nie rozwiązano pewnych kwestii technicznych [230].

#### 6.2.2.2. Rezonans magnetyczny serca

Rola cMRI w ocenie chorych z PAH była przedmiotem kilku badań. Objętość RV, RVEF i SV są podstawowymi czynnikami rokowniczymi w PAH [225, 231–236]. U chorych z PAH wyjściowe pomiary w cMRI poprawiały wartość rokowniczą aktualnych skal ryzyka [231, 232]. Ponadto ocena ryzyka na podstawie cMRI po pierwszym roku obserwacji była

co najmniej równoważna z oceną ryzyka na podstawie RHC [237]. Parametry z badania cMRI używane w ocenie ryzyka opisano na podstawie bieżących publikacji w tabeli 16 [117, 225, 231–235, 237]. Wartości graniczne dla wskaźnika objętości wyrzutowej (SVI, *stroke volume index*) ustalono w drodze porozumienia ekspertów na podstawie dostępnego piśmiennictwa [238]; zmiana SV o 10 ml (objętość końcoworozkurczowa LV–objętość końcowoskurczowa LV) w okresie obserwacji uznawana jest za istotną klinicznie [239]. Kilka badań potwierdza wartość cMRI w obserwacji pacjentów. Badanie cMRI umożliwia monitorowanie odpowiedzi na leczenie i zmianę strategii terapeutycznej przed wystąpieniem pełnoobjawowej niewydolności [240–242].

**Tabela 15.** Klasyfikacja stanu czynnościowego pacjentów z nadciśnieniem płucnym według Światowej Organizacji Zdrowia

Klasa	Opis <sup>a</sup>
WHO-FC I	Pacjenci z PH, które nie powoduje ograniczenia aktywności fizycznej. Zwykła aktywność fizyczna nie wywołuje nieadekwatnej duszności lub zmęczenia, bólu w klatce piersiowej lub stanu przedomdleniowego
WHO-FC II	Pacjenci z PH powodującym niewielkie ograniczenie aktywności fizycznej. Dolegliwości nie występują w spoczynku. Zwykła aktywność fizyczna wywołuje nieadekwatną duszność lub zmęczenie, ból w klatce piersiowej lub stan przedomdleniowy
WHO-FC III	Pacjenci z PH powodującym znaczne ograniczenie aktywności fizycznej. Dolegliwości nie występują w spoczynku. Aktywność fizyczna mniejsza niż zwykła wywołuje nieadekwatną duszność lub zmęczenie, ból w klatce piersiowej lub stan przedomdleniowy
WHO-FC IV	Chorzy z PH niezdolni do jakiegokolwiek aktywności fizycznej niewywołującej objawów. U pacjentów stwierdza się objawy niewydolności prawego serca. Duszność i/lub zmęczenie mogą występować nawet w spoczynku. Dyskomfort nasila się w następstwie podjęcia jakiegokolwiek aktywności fizycznej

<sup>a</sup>Klasyfikacja czynnościowa PH według Światowej Organizacji Zdrowia z 1998 roku, zmodyfikowana na podstawie klasyfikacji czynnościowej NYHA [147]  
Skróty: NYHA, Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne; PH, nadciśnienie płucne; WHO-FC, klasa czynnościowa według Światowej Organizacji Zdrowia

**Tabela 16.** Kompleksowa ocena ryzyka w tętnicznym nadciśnieniu płucnym (model trójpoziomowy)

Czynniki rokownicze (szacowana śmiertelność roczna)	Niskie ryzyko (<5%)	Pośrednie ryzyko (5%–20%)	Wysokie ryzyko (>20%)
<b>Obserwacje kliniczne i zmienne modyfikowalne</b>			
Objawy niewydolności prawego serca	Brak	Brak	Obecne
Progresja objawów i pogarszanie się obrazu klinicznego	Nie	Wolna	Szybka
Omdlenia	Nie	Sporadyczne <sup>a</sup>	Powtarzające się <sup>b</sup>
WHO-FC	I, II	III	IV
6MWT <sup>c</sup>	>440 m	165–440 m	<165 m
CPET	Szczytowe VO <sub>2</sub> >15 ml/min/kg m.c. (>65% pred.) Nachylenie VE/VO <sub>2</sub> <36	Szczytowe VO <sub>2</sub> 11–15 ml/min/kg m.c. (35%–65% pred.) Nachylenie VE/VO <sub>2</sub> 36–44	Szczytowe VO <sub>2</sub> <11 ml/min/kg m.c. (<35% pred.) Nachylenie VE/VO <sub>2</sub> >44
Biomarkery: BNP lub NT-proBNP <sup>d</sup>	BNP <50 ng/l NT-proBNP <300 ng/l	BNP 50–800 ng/l NT-proBNP 300–1100 ng/l	BNP >800 ng/l NT-proBNP >1100 ng/l
Echokardiografia	Pole powierzchni RA <18 cm <sup>2</sup> Współczynnik TAPSE/sPAP >0,32 mm/mm Hg Brak wysięku osierdziowego	Pole powierzchni RA 18–26 cm <sup>2</sup> Współczynnik TAPSE/sPAP 0,19–0,32 mm/mm Hg Minimalny wysięk osierdziowy	Pole powierzchni RA >26 cm <sup>2</sup> Współczynnik TAPSE/sPAP <0,19 mm/mm Hg Umiarkowany lub znaczny wysięk osierdziowy
cMRI <sup>e</sup>	RVEF >54% SVI >40 ml/m <sup>2</sup> RVESVI <42 ml/m <sup>2</sup>	RVEF 37%–54% SVI 26–40 ml/m <sup>2</sup> RVESVI 42–54 ml/m <sup>2</sup>	RVEF <37% SVI <26 ml/m <sup>2</sup> RVESVI >54 ml/m <sup>2</sup>
Parametry hemodynamiczne	RAP <8 mm Hg CI ≥2,5 l/min/m <sup>2</sup> SVI >38 ml/m <sup>2</sup> SvO <sub>2</sub> >65%	RAP 8–14 mm Hg CI 2,0–2,4 l/min/m <sup>2</sup> SVI 31–38 ml/m <sup>2</sup> SvO <sub>2</sub> 60%–65%	RAP >14 mm Hg CI <2,0 l/min/m <sup>2</sup> SVI <31 ml/m <sup>2</sup> SvO <sub>2</sub> <60%

<sup>a</sup>Sporadyczne omdlenia w trakcie intensywnego wysiłku fizycznego lub sporadyczne omdlenia związane z niedociśnieniem ortostatycznym u pacjenta stabilnego; <sup>b</sup>Powtarzające się epizody omdleniowe nawet w przypadku niewielkiego czy regularnie uprawianego wysiłku fizycznego; <sup>c</sup>Należy pamiętać, że wynik 6MWT zależy od wieku, wzrostu i obciążenia chorobami współistniejącymi; <sup>d</sup>W celu harmonizacji z modelem czteropoziomowym przedstawionym w tabeli 18, wartości punktów odciążenia oznaczeń BNP i NT-proBNP zaktualizowano w porównaniu z wersją wytycznych z 2015 roku o dane z badania rejestrowego REVEAL, ze świadomością, że w europejskich badaniach walidacyjnych zastosowanie miały pierwotne wartości punktów odciążenia [274, 292, 293, 295, 296, 302]; <sup>e</sup>Parametry cMRI zaadaptowano z rozdz. 6.2.2.2.

Skróty: 6MWT, test 6-minutowego marszu; BNP, peptyd natriuretyczny typu B; CI, wskaźnik sercowy; cMRI, obrazowanie serca za pomocą rezonansu magnetycznego; CPET, sercowo-płucna próba wysiłkowa; HF, niewydolność serca; NT-proBNP, N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B; PAH, tętnicze nadciśnienie płucne; pred, przewidywana; RA, przedsionek prawy; RAP, średnie ciśnienie w prawym przedsionku; sPAP, ciśnienie skurczowe w tętnicy płucnej; SvO<sub>2</sub>, saturacja tlenem mieszanej krwi żylny; RVESVI, wskaźnik objętości końcowoskurczowej prawej komory; RVEF, frakcja wyrzutowa prawej komory; SVI, wskaźnik objętości wyrzutowej; TAPSE, skurczowa amplituda ruchu pierścienia trójdzielnego; VE/VO<sub>2</sub>, równoważnik wentylacyjny dla dwutlenku węgla; VO<sub>2</sub>, pobór tlenu; WHO-FC, klasa czynnościowa według Światowej Organizacji Zdrowia

**Tabela 17.** Proponowane badania i schemat wizyt u chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym

	Wartość wyjściowa	3–6 miesięcy po modyfikacji sposobu leczenia <sup>a</sup>	Co 3–6 miesięcy u pacjentów stabilnych <sup>a</sup>	W przypadku pogorszenia stanu klinicznego
Badanie przedmiotowe (w tym WHO-FC)				
6MWT				
Badania krwi (w tym NT-proBNP) <sup>b,c</sup>				
EKG				
Echokardiografia lub cMRI				
ABG lub pulsoksymetria <sup>d</sup>				
HR-QoL (skala swoista dla choroby)				
CPET				
RHC				

Zielony: wskazane/ zalecane; żółty: należy rozważyć; pomarańczowy: można rozważyć

<sup>a</sup>Odstępy między wizytami kontrolnymi należy dostosować uwzględniając potrzeby pacjenta, etiologię PAH, kategorię ryzyka, czynniki demograficzne i choroby współistniejące; <sup>b</sup>Podstawowe badania laboratoryjne obejmują morfologię krwi, INR (u chorych leczonych antagonistami witaminy K), oznaczenie poziomu kreatyniny, sodu, potasu, AspAT, AIAT, bilirubiny oraz BNP/NT-proBNP w surowicy; <sup>c</sup>Rozszerzona diagnostyka laboratoryjna (np. TSH, troponiny, kwas moczowy, wskaźniki gospodarki żelazowej, itp.) w zależności od okoliczności klinicznych; <sup>d</sup>ABG należy wyjściowo wykonać u wszystkich pacjentów. W okresie obserwacji, u pacjentów stabilnych, można ją zastąpić pulsoksymetrią

Skróty: 6MWT, test 6-minutowego marszu; ABG, gazometria tętnicza; AIAT, aminotransferaza alaninowa; AspAT, aminotransferaza asparaginianowa; BNP, peptyd natriuretyczny typu B; cMRI, obrazowanie serca za pomocą rezonansu magnetycznego; CPET, sercowo-płucna próba wysiłkowa; EKG, elektrokardiogram; HR-QoL, jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia; INR, międzynarodowy współczynnik znormalizowany; NT-proBNP, N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B; PAH, tętnicze nadciśnienie płucne; RHC, cewnikowanie prawego serca; TSH, hormon tyreotropowy; WHO-FC, klasa czynnościowa według Światowej Organizacji Zdrowia

### 6.2.3. Parametry hemodynamiczne

Hemodynamika oceniana podczas RHC dostarcza ważnych informacji prognostycznych zarówno w momencie rozpoznania, jak i w trakcie obserwacji [129, 212, 213, 216, 238, 243–248]. Dostępne obecnie narzędzia do stratyfikacji ryzyka uwzględniają parametry hemodynamiczne, mające znaczenie rokownicze: RAP i PVR w algorytmie oceny ryzyka REVEAL [213, 249, 250] oraz RAP, CI i SvO<sub>2</sub> w tabeli stratyfikacji ryzyka ESC/ERS [25, 26]. Pomiar mPAP dostarcza niewielu informacji prognostycznych, z wyjątkiem chorych z dodatnim wynikiem testu wazoreaktywności [129]. W niedawno ukończonym francuskim badaniu, w którym oceniano parametry kliniczne i hemodynamiczne w skojarzeniu, stwierdzono, że klasa czynnościowa WHO-FC, 6MWT, RAP oraz SVI (nie SV i SvO<sub>2</sub>) były niezależnymi zmiennymi wyjaśniającymi wyniki leczenia [238].

W ramach dopracowania tabeli stratyfikacji ryzyka (tab. 16) do jej bieżącej wersji dodano kryterium SVI, wartość którego wyznacza odpowiednio poziom niskiego ryzyka (>38 ml/m<sup>2</sup>) i wysokiego ryzyka (<31 ml/m<sup>2</sup>) [238].

Nie określono optymalnego terminu kontrolnego RHC. W niektórych ośrodkach regularnie wykonuje się inwazyjną ocenę hemodynamiczną, w innych wykonuje się ją według wskazań klinicznych. Nie ma dowodów, że którakolwiek ze strategii wiąże się z lepszymi wynikami (tab. 17).

### 6.2.4. Wydolność wysiłkowa

Test 6-minutowego marszu (6MWT, *6-minute walking test*) jest najczęściej stosowanym badaniem wydolności wysiłkowej w ośrodkach zajmujących się PH. 6MWT jest łatwy do przeprowadzenia, tani, akceptowany przez chorych, lekarzy i agencje do spraw leków jako ważna i zwalidowana

zmienna w PH. Podobnie jak w przypadku wszystkich badań w PH, wyniki 6MWT zawsze muszą być interpretowane w kontekście klinicznym. Na 6MWT może mieć wpływ kilka czynników, w tym płeć, wiek, wzrost, masa ciała, choroby współistniejące, zapotrzebowanie na tlen, krzywa uczenia się i motywacja. Wyniki testu są zwykle podawane w wartościach bezwzględnych (metry), a nie w procentach wartości przewidywanej. Zmiana w 6MWT jest jednym z parametrów najczęściej używanych w badaniach klinicznych PAH jako pierwszo- lub drugorzędowy punkt końcowy, bądź części wskaźnika pogorszenia klinicznego [251]. Niedawne badanie wykazało, że najlepsze bezwzględne wartości progowe jako zmienne wyjaśniające roczną śmiertelność i przeżycie wynosiły odpowiednio 165 m i 440 m [252]. Poprawa w 6MWT ma mniejszą wartość predykcyjną dla kluczowych wyników klinicznych (śmiertelność i przeżycie) niż pogorszenie w 6MWT [250, 252, 253]. Wyniki te są spójne z obserwacjami z badań klinicznych i rejestrowych [254, 255], ale nie ma jednej wartości progowej, która miałaby zastosowanie u wszystkich chorych [256]. Ponadto wyniki niektórych badań wskazują, że dodanie pomiaru pulsoksymetrii i odpowiedzi częstości rytmu serca mogą poprawić znaczenie prognostyczne testu [246, 257]. Hipoksemia obserwowana w trakcie 6MWT wiąże się z gorszym przeżyciem, wyniki te wymagają jednak potwierdzenia w dużych badaniach wieloośrodkowych.

Stopniowany wahadłowy test marszowy (ISWT, *incremental shuttle walking test*) jest alternatywną maksymalną próbą stosowaną w ocenie chorych z PAH. ISWT potencjalnie przewyższa 6MWT pod względem braku „efektu sufitowego” przy jednoczesnej prostocie wykonania w porównaniu z CPET. Doświadczenie z ISWT w PAH jest jednak obecnie ograniczone [258].



Sercowo-płucna próba wysiłkowa jest nieinwazyjną metodą oceny wydolności czynnościowej i ograniczenia wydolności wysiłkowej. Wykonuje się go zwykle jako maksymalną próbę wysiłkową i jest on bezpieczny nawet u chorych z ciężkim ograniczeniem wydolności wysiłkowej [259, 260]. Większość ośrodków zajmujących się PH stosuje protokół wzrostu obciążenia typu „ramp”, mimo że test nie został jeszcze wystandaryzowany do tej populacji pacjentów. Trzy badania, każde z nich o mocy statystycznej umożliwiającej wykonanie wieloczynnikowej analizy wariancji, dostarczyły dowody wspierające wartość prognostyczną szczytowej  $VO_2$  i  $VE/VCO_2$  [261–263]. W skojarzeniu z SVI, szczytowa  $VO_2$  zapewniała informacje przydatne do dalszej stratyfikacji chorych z PAH z grupy pośredniego ryzyka [264]. Wartość dodana CPET uzupełniającej zmienne kliniczne i hemodynamiczne pozostaje jednak w znacznym stopniu niezbadana.

### 6.2.5. Markery biochemiczne

Podjęto istotne wysiłki w celu zidentyfikowania dodatkowych biomarkerów PVD użytecznych rokowniczo [265–272], diagnostycznie oraz pomocnych w różnicowaniu podtypów PH [270, 273–276], jak również odpowiedzi na leczenie PAH [266]. Nowo odkryte białka związane z PAH i przebudową naczyń obejmują białka morfogenetyczne kości 9 i 10 oraz kontrolowane translacyjnie białko nowotworowe [270, 277, 278]. Badanie przesiewowe metodą analizy całego proteomu w IPAH i HPAH umożliwiło identyfikację panelu biomarkerów, który dostarcza informacji rokowniczych uzupełniających ocenę ryzyka według algorytmu REVEAL [271]. W innym badaniu stwierdzono, że wysokie stężenie chemokiny C-X-C 4 w surowicy chorych z SSc stanowiło zmienną wyjaśniającą wczesne wystąpienie PAH związanego z SSc (PAH-SSc) [276]. Żaden z opisanych biomarkerów nie został jednak wprowadzony do praktyki klinicznej.

A zatem BNP i NT-proBNP pozostają jedynymi biomarkerami, które są powszechnie stosowane w praktyce klinicznej ośrodków PH, korelującymi z przeciążeniem mięśnia sercowego i dostarczającymi informacji rokowniczych [279]. Peptyd natriuretyczny typu B i NT-proBNP nie są swoiste dla PH. Ich stężenia mogą być podwyższone w przebiegu innych chorób serca i charakteryzują się dużą zmiennością. Wartości progowe stężenia BNP (<50, 50–300 oraz >300 ng/l) i NT-proBNP (<300, 300–1400 oraz >1400 ng/l) dla grup niskiego, pośredniego i wysokiego ryzyka proponowane wcześniej w modelu ESC/ERS do oceny ryzyka w momencie rozpoznania i w okresie obserwacji mają wartość rokowniczą w odniesieniu do wyników długoterminowych i mogą być stosowane do przewidywania odpowiedzi na leczenie [266]. W ramach modelu czteropoziomowej oceny ryzyka wprowadzono niedawno doprecyzowane wartości progowe stężenia BNP (<50, 50–199, 200–800 oraz >800 ng/l) i NT-proBNP (<300, 300–649, 650–1100 oraz >1100 ng/l), odpowiednio dla grup

niskiego, pośredniego niskiego, pośredniego wysokiego i wysokiego ryzyka (patrz rozdz. 6.2.7) [280].

### 6.2.6 Kwestionariusze oceniające wyniki leczenia z perspektywy pacjenta

Kwestionariusze oceniające wyniki leczenia z perspektywy pacjenta (PROM, *patient reported outcome measure*) to zwrot opisujący wyniki leczenia raportowane przez pacjenta. Ujmują one doświadczenie życia z PH oraz wpływ choroby i leczenia na chorego i jego opiekunów w zakresie objawów a także w wymiarze intelektualnym, psychospołecznym, duchowym i zorientowanym na cele. Pomimo postępów w zakresie leczenia wydłużających przeżycie, chorzy z PAH doświadczają licznych nieswoistych, ale wyniszczających objawów, które wpływają na jakość życia uwarunkowaną stanem zdrowia (HR-QoL, *health-related quality of life*) [281, 282].

Kwestionariusze oceniające wyniki leczenia z perspektywy pacjenta pozostają niedostatecznie wykorzystywaną metodą oceny leczenia. W celu oceny HR-QoL u pojedynczych chorych należy używać narzędzi zwalidowanych w populacji chorych z PAH [282, 283]. Wydaje się, że dotychczas polegano głównie na generycznych PROM, które — choć przebadane w populacji chorych z PAH — mogą nie odznaczać się wystarczającą czułością do wykrywania zmian w zakresie jakości życia w tej grupie chorych [284, 285]. W celu rozwiązania tego problemu opracowano i przeprowadzono badania walidacyjne swoistych dla PH instrumentów do oceny HR-QoL (np. kwestionariusze CAMPHOR [*Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review*] [286], emPHasis-10 [282, 287], LPH [*Living with Pulmonary Hypertension*] [288] oraz PAH-SYMPACT [*Pulmonary Arterial Hypertension-Symptoms and Impact*] [289]). PROM swoiste dla choroby pozwalają śledzić stan czynnościowy, pogorszenie kliniczne i rokowanie u chorych z PAH, i odznaczają się wyższą czułością na różnice w poziomie ryzyka niż kwestionariusze generyczne [290, 291]. Ponadto wyniki oceny HR-QoL dostarczają niezależnych informacji rokowniczych [287].

### 6.2.7 Kompleksowa ocena rokownicza, oszacowanie ryzyka i cele leczenia

W wytycznych ESC/ERS dotyczących rozpoznawania i leczenia nadciśnienia płucnego z 2015 roku, wieloparametryczna ocena ryzyka zgonu wykorzystywała model trójpoziomowy, dzieląc chorych na grupy niskiego, pośredniego i wysokiego ryzyka. Pierwotnie poziomy te oparte były na szacowanych wskaźnikach śmiertelności rocznej wynoszących odpowiednio <5%, 5%–10% i >10% [25, 26]. Od tego czasu w badaniach rejestrowych wykazywano, że czasami śmiertelność roczna była na poziomie wyższym od przewidywanego, to jest wynoszącą odpowiednio do 20% i >20% w grupach pośredniego i wysokiego ryzyka. Wartości liczbowe zaktualizowano w zrewidowanym trójpoziomowym modelu ryzyka (tab. 16) [292–294].

**Tabela 18.** Zmienne wykorzystywane do obliczenia poziomu ryzyka w uproszczonym narzędziu do czteropoziomowej oceny ryzyka

Czynniki rokownicze	Niskie ryzyko	Pośrednie niskie ryzyko	Pośrednie wysokie ryzyko	Wysokie ryzyko
Liczba punktów	1	2	3	4
WHO-FC	I lub II <sup>a</sup>	–	III	IV
6MWT, m	>440	320–440	165–319	<165
BNP lub NT-proBNP <sup>a</sup> , ng/l	<50 <300	50–199 300–649	200–800 650–1100	>800 >1100

<sup>a</sup>WHO-FC I i II otrzymują 1 punkt, gdyż obie wiążą się z wysoką przeżywalnością długoterminową  
Skróty: 6MWT, test 6-minutowego marszu; BNP, peptyd natriuretyczny typu B; NT-proBNP, N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B; WHO-FC, klasa czynnościowa według Światowej Organizacji Zdrowia. Poziom ryzyka oblicza się, dzieląc sumę wszystkich punktów przez liczbę zmiennych i zaokrąglając uzyskaną wartość do jedności

Opracowano kilka skróconych wersji narzędzia do stratyfikacji ryzyka z wytycznych ESC/ERS z 2015 roku, które poddano następnie niezależnej walidacji, używając w tym celu rejestrów SPAHR (*Swedish Pulmonary Arterial Hypertension Registry*) [292], COMPERA (*Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for PH*) [293] oraz FPRH (*French PH Registry*) [295]. W ramach badania rejestrowego REVEAL opracowano inne narzędzia stratyfikacji ryzyka, w tym kalkulator ryzyka REVEAL 2.0 i jego skróconą wersję (REVEAL Lite 2) [249, 296]. W każdym z tych badań klasa czynnościowa WHO-FC, wynik 6MWT oraz stężenie BNP/NT-proBNP były zmiennymi o najwyższej wartości predykcyjnej.

Głównym ograniczeniem trójpoziomowego narzędzia oceny ryzyka z wytycznych ESC/ERS z 2015 roku jest fakt, że 60%–70% chorych zaliczanych jest do grupy pośredniego ryzyka [274, 293–295, 297–303]. Podjęto próbę dalszego podziału grupy pośredniego ryzyka na podstawie zmodyfikowanego średniego wyniku równania SPAHR (używając zakresu 1,5–1,99 dla grupy pośredniego niskiego ryzyka i 2,0–2,49 dla grupy pośredniego wysokiego ryzyka). Przyporządkowanie do grupy pośredniego wysokiego ryzyka wiązało się z krótszym przeżyciem [302]. Podjęto dalsze próby udoskonalenia stratyfikacji ryzyka, oceniając wartość dodaną nowych biomarkerów [304], bądź w drodze pomiarów morfologicznych i czynnościowych RV w badaniu echokardiograficznym i cMRI [231, 305, 306]. Inne strategie uwzględniały wykładniki czynności nerek [307] lub skojarzoną ocenę 6MWT i stosunku TAPSE/sPAP [96, 97], każda z tych strategii wymaga jednak dalszej walidacji.

Dwa zakończone niedawno badania rejestrowe oceniały czteropoziomowe narzędzie oceny ryzyka oparte na doprecyzowanych wartościach granicznych WHO-FC, 6MWT i NT-proBNP (tab. 18) [280, 308]. Chorych przyporządkowano do grup niskiego, pośredniego niskiego, pośredniego wysokiego lub wysokiego ryzyka. Łącznie do badań tych włączono ponad 4000 chorych z PAH, wykazując, że model czteropoziomowy był co najmniej równoważny w stosunku do trójpoziomowego jako zmienna wyjaśniająca śmiertelność. Model czteropoziomowy wyjaśniał przeżycie chorych z IPAH, HPAH, DPAH oraz PAH związanym z CTD

(w tym w podgrupie chorych z SSC) oraz chorych z PoPH. Obserwowane współczynniki śmiertelności rocznej dla czterech grup ryzyka wynosiły odpowiednio 0%–3%, 2%–7%, 9%–19% oraz >20%. W porównaniu z modelem trójpoziomowym model czteropoziomowy odznaczał się wyższą czułością na zachodzące w trakcie obserwacji zmiany w poziomie ryzyka od wartości wyjściowej, zmiany te zaś wiązały się ze zmianą długoterminowego poziomu ryzyka zgonu. Główna przewaga modelu czteropoziomowego nad trójpoziomowym polega na lepszym różnicowaniu chorych z grupy pośredniego ryzyka, co pomaga w podejmowaniu decyzji dotyczących leczenia (patrz rozdz. 6.3.4). Z powyższych przyczyn w zaktualizowanym algorytmie terapeutycznym uwzględniono właśnie model czteropoziomowy (patrz ryc. 9). Natomiast dla potrzeb diagnostyki wstępnej w dalszym ciągu ma zastosowanie model trójpoziomowy. Diagnostyka ta musi być bowiem kompleksowa i uwzględniać zmienne echokardiograficzne oraz hemodynamiczne, których wartości graniczne dla modelu czteropoziomowego nie zostały jeszcze określone.

W kilku badaniach wykazano, że WHO-FC, 6MWT i BNP/NT-proBNP stanowiły zmienne o najsilniejszym znaczeniu rokowniczym [293, 295, 296]. Istotnym ograniczeniem skróconych narzędzi oceny ryzyka są brakujące wartości któreś z tych zmiennych. Kalkulator REVEAL Lite 2 umożliwia precyzyjne określenie ryzyka również w przypadku niedostępności jednej ze zmiennych (WHO-FC, 6MWT lub BNP/NT-proBNP), traci jednak na precyzji w przypadku niedostępności dwóch z nich [293, 296]. Pierwotne trójpoziomowe narzędzie oceny ryzyka SPAHR/COMPERA opracowano, zakładając dostępność co najmniej dwóch z wyżej wymienionych zmiennych, natomiast model czteropoziomowy opracowano i zwalidowano w grupie chorych, dla których dostępne były wartości wszystkich trzech zmiennych. Do stratyfikacji ryzyka zaleca się zatem wykorzystanie co najmniej trzech wyżej wymienionych zmiennych. W przypadku niedostępności jednej z nich możliwe jest wykorzystanie dwóch pozostałych, zwłaszcza w sytuacjach, gdzie ocena kryterium czynnościowego (WHO-FC lub 6MWT) dokonywana jest w skojarzeniu ze stężeniem BNP lub NT-proBNP [296].

**Tabela zaleceń 4** — Zalecenia dotyczące oceny nasilenia choroby i ryzyka zgonu u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
Zaleca się określenie zaawansowania choroby u pacjentów z PAH na podstawie oceny panelu danych pozyskanych z badania przedmiotowego, testów wydolności wysiłkowej, oznaczenia markerów biochemicznych, echokardiografii i badań hemodynamicznych [212, 213, 216, 249, 292, 293, 295, 296, 302, 307]	I	B
U pacjentów z PAH zaleca się zdefiniowanie celu leczenia jako osiągnięcie i utrzymanie profilu niskiego ryzyka przy zoptymalizowanym leczeniu farmakologicznym [210, 212, 213, 216, 298, 300, 303, 309, 310]	I	B
W celu stratyfikacji ryzyka w momencie ustalenia rozpoznania zaleca się stosowanie modelu trójpoziomowego (niskie, pośrednie, wysokie ryzyko), przy uwzględnieniu wszystkich dostępnych danych, w tym parametrów hemodynamicznych [292, 293, 295]	I	B
W celu stratyfikacji ryzyka w okresie obserwacji zaleca się stosowanie modelu czteropoziomowego (niskie, pośrednie niskie, pośrednie wysokie i wysokie ryzyko), opierając się na WHO-FC, 6MWT i BNP/NT-proBNP, po uwzględnieniu dodatkowych zmiennych, gdy zachodzi taka potrzeba [280, 308]	I	B
W niektórych etiologiach PAH oraz u pacjentów z chorobami współistniejącymi należy rozważyć optymalizację leczenia po przeanalizowaniu indywidualnej sytuacji danego pacjenta, uznając jednak, że nie zawsze możliwe jest osiągnięcie profilu niskiego ryzyka [293, 294, 299, 311]	Ila	B

<sup>a</sup>Klasa zaleceń; <sup>b</sup>Poziom wiarygodności danych

Skróty: 6MWT, test 6-minutowego marszu; BNP, peptyd natriuretyczny typu B; NT-proBNP, N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B; PAH, tętnicze nadciśnienie płucne; WHO-FC, klasa czynnościowa według Światowej Organizacji Zdrowia

Ogółem dostępne badania wspierają stosowanie u chorych z PAH postępowania leczniczego opartego na oszacowanym poziomie ryzyka i zmierzającego do uzyskania jednoznacznie zdefiniowanych celów. Korzystne i zalecane jest uzyskanie i/lub utrzymanie niskiego poziomu ryzyka (kluczowe pytanie narracyjne nr 4, Suplement, rozdz. 6.1) [298, 300, 303, 309, 310]. Do stratyfikacji ryzyka w momencie ustalenia rozpoznania zalecane jest korzystanie z modelu trójpoziomowego, z uwzględnieniem możliwie najwyższej liczby zmiennych (tab. 16), ze szczególnym wskazaniem na postać choroby, WHO-FC, 6MWT, BNP/NT-proBNP oraz parametry hemodynamiczne.

W okresie dalszej obserwacji zaleca się stosowanie modelu czteropoziomowego (tab. 18) jako podstawowego narzędzia stratyfikacji ryzyka. Należy również uwzględnić dodatkowe zmienne według potrzeb, w szczególności dane z badań obrazowych i hemodynamicznych prawego serca. Na dowolnym etapie w przebiegu choroby należy uwzględnić takie czynniki indywidualne jak wiek, płeć, postać choroby, choroby współistniejące i czynność nerek.

### 6.3. Leczenie

Zgodnie ze zrewidowaną definicją hemodynamiczną, PAH można rozpoznać u chorych z mPAP >20 mm Hg i PVR >2 WU, natomiast skuteczność leków zarejestrowanych do stosowania w PAH wykazano wyłącznie u chorych z mPAP ≥25 mm Hg i PVR >3 WU (patrz Suplement, tab. S1). Nie istnieją dane dotyczące skuteczności leków zarejestrowanych do stosowania w PAH u chorych z mPAP <25 mm Hg i PVR <3 WU. A zatem skuteczność leków zarejestrowanych do stosowania w PAH u tych chorych nie została potwierdzona. To samo dotyczy chorych z PH wysiłkowym, którzy — wedle definicji — nie spełniają kryteriów diagnostycznych PAH. Pacjentów z grupy wysokiego ryzyka rozwoju PAH, na przykład chorych z SSc lub członków rodziny cho-

rych z HPAH, należy kierować do ośrodków zajmujących się leczeniem PH w celu podjęcia indywidualnych decyzji dotyczących dalszego postępowania.

#### 6.3.1. Postępowanie ogólne

W leczeniu chorych z PAH niezbędna jest kompleksowa strategia terapeutyczna i opieka wielospecjalistyczna. Poza stosowaniem farmakoterapii swoistej dla PAH zasady postępowania ogólnego oraz w sytuacjach szczególnych stanowią integralne elementy optymalnej opieki nad chorym. W tym kontekście istotne staje się odpowiednie leczenie ogólnoustrojowych następstw PH i niewydolności prawokomorowej, które często przyczyniają się do obciążenia chorobą [119].

##### 6.3.1.1. Aktywność fizyczna i rehabilitacja nadzorowana

W wytycznych ESC/ERS dotyczących rozpoznawania i leczenia nadciśnienia płucnego z 2015 roku wskazywano, że należy zachęcać pacjentów z PAH do aktywności limitowanej objawami [25, 26]. Od czasu ich publikacji dodatkowe badania wykazały korzystny wpływ nadzorowanego treningu fizycznego na wydolność wysiłkową (6MWT) i jakość życia [312–316]. Duże badanie kliniczne z randomizacją (RCT, *randomized controlled trial*) prowadzone w 11 ośrodkach na terytorium 10 krajów w Europie, do którego włączono 116 chorych z PAH/CTEPH przyjmujących leki swoiste dla PAH, wykazało istotną poprawę w zakresie 6MWT na poziomie 34,1 + 8,3 m, jakości życia, klasy czynnościowej WHO-FC oraz szczytowej VO<sub>2</sub> w porównaniu ze standardową opieką [315]. Ponieważ do większości badań włączano chorych ustabilizowanych klinicznie w następstwie leczenia farmakologicznego, chorzy z PAH powinni być leczeni według najlepszego standardu farmakoterapii oraz być w stabilnym stanie klinicznym przed rozpoczęciem nadzorowanego programu rehabilitacji. Stworzenie

specjalistycznych programów rehabilitacji dla chorych z PH dodatkowo zwiększy dostępność tej interwencji [317].

### 6.3.1.2. Leczenie przeciwkrzepliwe

Istnieje kilka powodów, dla których należy rozważyć leczenie przeciwkrzepliwe u chorych z PAH. W preparatach histopatologicznych wycinków płuc chorych z PAH stwierdzano zakrzepicę *in situ* w naczyniach płucnych. U chorych z CHD lub tętniakami PA może wystąpić zakrzepica centralnych tętnic płucnych. U chorych z PAH opisywano także zaburzenia szlaków krzepnięcia i fibrynolizy, wskazujące na stan prozakrzepowy [318].

Brakuje danych z RCT dotyczących leczenia przeciwkrzepliwego w PAH, a wyniki badań rejestrowych są sprzeczne. Największa dotychczas analiza rejestrów medycznych sugerowała potencjalną korzyść leczenia przeciwkrzepliwego chorych z IPAH w odniesieniu do przeżycia [319], wynik ten nie został jednak potwierdzony w innych badaniach [320]. Wnioski z dwóch nowszych metaanaliz również stanowią, że stosowanie leków przeciwkrzepliwych może poprawiać przeżycie u chorych z IPAH [321, 322], jednak żadne z badań uwzględnionych w tych metaanalizach nie odznaczało się rzetelnością metodologiczną. Pomimo braku dowodów analiza danych z rejestrów medycznych z lat 2007–2016 wykazała, że leczenie przeciwkrzepliwe stosowano u 43% chorych z IPAH [293]. U chorych z PAH związanych z SSC dane z rejestrów medycznych i metaanaliz jednoznacznie wskazują, że leczenie przeciwkrzepliwe może być szkodliwe [320–322]. Nie ma również RCT dotyczących leczenia przeciwkrzepliwego u chorych z CHD. Nie uzyskano porozumienia dotyczącego stosowania leków przeciwkrzepliwych u chorych po założeniu cewnika centralnego w ramach leczenia analogami prostacykliny. Decyzję w tym zakresie pozostawiono poszczególnym ośrodkom zgodnie z miejscową praktyką.

Ponieważ leczenie przeciwkrzepliwe wiąże się z podwyższonym ryzykiem krwawienia, w związku z brakiem rzetelnych danych nie sformułowano ogólnych zaleceń za lub przeciwko stosowaniu leków przeciwkrzepliwych u chorych z PAH. W tym zakresie wymagane jest zatem podjęcie indywidualnej decyzji.

### 6.3.1.3. Leki moczopędne

Niewydolność prawokomorowa wiąże się z ogólnoustrojowym zatrzymaniem płynów, zmniejszeniem perfuzji nerek i aktywacją układu renina-angiotensyna-aldosteron. Podwyższone wartości ciśnienia napełniania prawego serca przekazywane są do żył nerkowych, powodując wzrost ciśnienia w śródmiąższu i kanalikach otorbionej nerki, przez co obniżają się współczynnik przesączania kłębuszkowego i podaż tlenu [119].

Unikanie zatrzymania płynów jest jednym z kluczowych celów leczenia chorych z PH. W momencie wystąpienia objawów niewydolności prawokomorowej oraz obrzęków zaleca się ograniczenie podaży płynów i sto-

sowanie leków moczopędnych. Trzy główne klasy leków moczopędnych — diuretyki pętlowe, tiazydy i antagoniści aldosteronu — stosowane są w monoterapii lub skojarzeniu, a decyzję podejmuje się na podstawie potrzeb klinicznych chorego i czynności nerek. Chorych wymagających leczenia diuretykami należy pouczyć o potrzebie regularnego monitorowania masy ciała i konieczności zasięgnięcia porady lekarskiej w przypadku jej wzrostu. Ważną rolę odgrywa bliska współpraca między chorymi, ośrodkami zajmującymi się leczeniem PH, w tym w szczególności pielęgniarkami specjalistycznymi a lekarzami podstawowej opieki zdrowotnej. Należy regularnie monitorować czynność nerek i poziom elektrolitów w surowicy, unikając hipowolemii, która może powodować dodatkowe zmniejszenie CO i obniżenie ciśnienia tętniczego. Lekarze powinni pamiętać, że zatrzymanie płynów i obrzęki niekoniecznie muszą stanowić objawy niewydolności prawokomorowej. Mogą one również być działaniami niepożądanymi leków swoistych dla PAH [323].

### 6.3.1.4. Tlenoterapia

Chociaż podawanie tlenu obniża PVR i poprawia tolerancję wysiłku u chorych z PAH, nie ma danych sugerujących, że długoterminowa tlenoterapia wywiera trwały korzystny wpływ na przebieg choroby. U większości chorych z PAH, z wyjątkiem pacjentów z CHD i przeciekami płucno-systemowymi, stwierdza się w spoczynku hipoksemię tętniczną niewielkiego stopnia, chyba że występuje też drożny otwór owalny. Istnieją dane wskazujące, że tlenoterapia prowadzona w nocy nie zmienia naturalnego przebiegu choroby w zaawansowanym zespole Eisenmengera [324]. W związku z brakiem rzetelnych danych dotyczących stosowania tlenoterapii u chorych z PAH, wytyczne opierają się na dowodach z badań prowadzonych na chorych z COPD [325], w przypadku stwierdzenia  $\text{PaO}_2 < 8$  kPa (60 mm Hg lub  $\text{SaO}_2 < 92\%$ ) w pomiarach w trakcie co najmniej dwóch wizyt zaleca się stosowanie tlenu w celu uzyskania  $\text{PaO}_2 > 8$  kPa. Można rozważyć ambulatoryjną tlenoterapię, gdy pozwala ona uzyskać udokumentowaną poprawę objawową i w przypadku możliwej do skorygowania desaturacji wysiłkowej [326, 327]. U chorych, u których występują epizody desaturacji podczas snu, można rozważyć tlenoterapię prowadzoną w nocy [328].

### 6.3.1.5. Leki działające na układ krążenia

Nie są dostępne dane z badań klinicznych spełniających rygorystyczne wymagania dotyczące użyteczności i bezpieczeństwa stosowania leków o udowodnionej skuteczności w nadciśnieniu tętniczym lub niewydolności lewokomorowej, takich jak inhibitory konwertazy angiotensyny, antagoniści receptora angiotensynowego (ARB, *angiotensin receptor blocker*), antagoniści receptora angiotensynowego i inhibitory neprylizyny (ARNI, *angiotensin receptor–neprilysin inhibitor*), inhibitory kottransportera sodowo-glukozowego typu 2 (SGLT-2i, *sodium–glucose*

*cotransporter-2 inhibitor*), beta-adrenolityki lub iwabradyna u chorych z PAH. Mogą one prowadzić u tych chorych do potencjalnie niebezpiecznego obniżenia ciśnienia tętniczego i/lub spowolnienia tętna. Podobnie nie udokumentowano skuteczności digoksyny/digitoksyny w PAH, chociaż leki te można stosować w celu zwolnienia czynności komór u chorych z PAH, u których wystąpią tachyarytmie przedsionkowe.

### 6.3.1.6. Niedokrwistość i gospodarka żelazowa

Niedobór żelaza występuje często u chorych z PAH. Definiuje się go jako stężenie ferrytyny w surowicy <100 µg/l lub stężenie ferrytyny w surowicy w zakresie 100–299 µg/l przy wysyceniu transferyny żelazem <20% [329]. Mechanizmy patofizjologiczne niedoboru żelaza są złożone [330–333]. U chorych z PAH niedobór żelaza wiąże się z pogorszeniem czynności mięśnia sercowego, nasileniem objawów choroby podstawowej oraz wyższym ryzykiem zgonu [333, 334]. Opierając się na tych danych, u chorych z PAH zaleca się regularne monitorowanie wykładników gospodarki żelazowej (stężenie żelaza w surowicy, stężenie ferrytyny w surowicy, wysycenie transferyny żelazem, stężenie rozpuszczalnego receptora dla transferyny w surowicy). U chorych z ciężką niedokrwistością z niedoboru żelaza (Hb <7–8 g/dl), zaleca się suplementację żelaza we wlewie dożylnym [335–337]. Doustne preparaty żelaza, zawierające siarczan żelaza (II), glukonian żelaza i fumaran żelaza są często źle tolerowane, a ich skuteczność u chorych z PAH może być obniżona [330, 331]. Maltol żelaza to nowy związek żelaza do podawania doustnego, zawierający żelazo (III) i maltol. Jedno niewielkie badanie otwarte sugerowało jego dobrą tolerancję i skuteczność u chorych z wysokim PH i niedoborem żelaza łagodnym do pośredniego oraz niedokrwistością [338]. Natomiast dwa niewielkie badania kliniczne z randomizacją w układzie krzyżowym oceniające suplementację żelaza u chorych z PAH bez niedokrwistości przez 12 tygodni nie wykazały istotnej korzyści klinicznej [339]. Brakuje badań klinicznych z randomizacją i grupą kontrolną porównujących suplementację żelaza u chorych z PAH drogą doustną i dożylną.

### 6.3.1.7. Szczepienia

Jako ogólne postępowanie prewencyjne, u chorych z PAH zaleca się co najmniej szczepienia przeciwko grypie, *Streptococcus pneumoniae* oraz SARS-CoV-2.

### 6.3.1.8. Wsparcie psychospołeczne

Rozpoznanie nadciśnienia płucnego — często znacznie opóźnione — i doświadczenie ograniczeń fizycznych mają znaczący wpływ na psychologiczne, emocjonalne i społeczne funkcjonowanie chorych oraz ich rodzin. Objawy zaburzeń depresyjnych i lękowych oraz zaburzenia adaptacyjne występują często u chorych z PAH. Tętnicze

nadciśnienie płucne ma również poważne następstwa dla zdolności do pracy i poziomu dochodów [281, 340–344].

Komunikacja empatyczna i budząca nadzieję jest niezbędna u lekarzy opiekujących się chorymi z PAH. Świadomość i wiedza o chorobie oraz możliwościach jej leczenia są podstawą upodmiotowienia pacjentów, którzy chętniej włączają się w proces wspólnego podejmowania decyzji. Zastosowanie odpowiednich narzędzi do diagnostyki przesiewowej jest kluczem do identyfikacji tych chorych, których należy kierować do specjalistów w celu uzyskania pomocy psychiatrycznej/psychologicznej, w tym leczenia farmakologicznego [345] lub opieki społecznej. Ważną rolę mogą również odegrać grupy wsparcia. Należy doradzać chorym, aby dołączali do tych grup. Ponieważ PAH jest chorobą ograniczającą długość życia, należy wdrożyć planowanie opieki z wyprzedzeniem obejmujące skierowanie do objęcia opieką paliatywną we właściwym momencie [346].

### 6.3.1.9. Przestrzeganie zaleceń terapeutycznych

Przestrzeganie zaleceń dotyczących leczenia farmakologicznego jest kluczowe dla skuteczności leczenia PAH. Ogólnie czynniki wpływające na przestrzeganie zaleceń dzieli się na leżące po stronie pacjenta (np. czynniki demograficzne, zaburzenia poznawcze, polipragmazja, zdarzenia niepożądane/skutki uboczne, stan psychiczny, świadomość prozdrowotna, zrozumienie przez pacjenta uzasadnienia wyboru metody leczenia oraz choroby współistniejącej), leżące po stronie lekarza (poziom wiedzy, świadomość wytycznych oraz współpraca w zespole wielospecjalistycznym) i leżące po stronie systemu opieki zdrowotnej (warunki pracy, dostępność metod leczenia oraz koszt) [347].

Najnowsze badania wskazują, że przestrzeganie zaleceń dotyczących leczenia farmakologicznego przez chorych z PAH może być suboptymalne [348, 349]. Ze względu na złożoność leczenia PAH, potencjalne działania niepożądane oraz ryzyko związane z przerywaniem leczenia, personel zespołu wielospecjalistycznego powinien co jakiś czas monitorować przestrzeganie zaleceń przez chorych. Umożliwi to identyfikację potencjalnego nieprzestrzegania zaleceń oraz wszelkich zmian schematu leczenia wprowadzonych samodzielnie przez chorych lub przez lekarzy niebędących ekspertami. Chcąc zachęcić chorych do przestrzegania zaleceń, należy dołożyć starań, by zaangażować ich w podejmowanie decyzji dotyczących leczenia. Powinni być również odpowiednio poinformowani o metodach leczenia (wraz z uzasadnieniem), oczekiwaniach, działaniach niepożądanych i potencjalnych następstwach nieprzestrzegania zaleceń. Chorych należy pouczyć, że wszelkie zmiany sposobu leczenia powinny być wprowadzane w porozumieniu z pracownikami ośrodka zajmującego się leczeniem PH.

### 6.3.2. Okoliczności szczególne

#### 6.3.2.1. Ciąża i antykoncepcja

##### 6.3.2.1.1. Ciąża.

W przeszłości ciąża u pacjentek z PAH i innymi postaciami wysokiego PH wiązała się ze śmiertelnością matek na poziomie do 56% i noworodków na poziomie do 13% [350]. Dzięki zastosowaniu skuteczniejszych metod leczenia PAH oraz nowych strategii prowadzenia ciąży i postępowania w okresie okołoporodowym, umieralność matek zmniejszyła się, choć nadal pozostaje wysoka, w przedziale 11%–25% [351–355]. Z powyższych powodów w poprzedniej edycji wytycznych ESC/ERS dotyczących rozpoznawania i leczenia nadciśnienia płucnego zalecono unikanie ciąży przez pacjentki z PAH [25, 26]. Chociaż istnieją doniesienia o pomyślnych wynikach ciąży u pacjentek z PH, w tym między innymi chorych z IPAH, u których uzyskano odpowiedź na leczenie CCB [353, 354, 356, 357], ciąża w dalszym ciągu wiąże się z nieprzewidywanym ryzykiem i może przyspieszać progresję PH [358]. Pogorszenie stanu klinicznego pacjentek z PH może wystąpić w dowolnym momencie ciąży lub po jej rozwiązaniu. Na lekarzach spoczywa zatem odpowiedzialność informowania pacjentek o ryzyku związanym z ciążą, co umożliwi chorym i ich rodzinom podejmowanie świadomych decyzji.

Wysokie ryzyko niepomyślnych wyników dotyczy pacjentek ze słabo kontrolowaną chorobą, wykładnikami której są profil pośredniego lub wysokiego ryzyka i cechy niewydolności RV. W przypadku ciąży chore te należy objąć starannym poradnictwem i doradzić wczesne przerwanie ciąży. W przypadku pacjentek z dobrze kontrolowaną chorobą, profilem niskiego ryzyka i prawidłowymi (lub zbliżonymi do prawidłowych) wartościami parametrów hemodynamicznych w spoczynku, które rozważają zajście w ciążę, zaleca się indywidualne poradnictwo i wspólne podejmowanie decyzji. U chorych tych można również rozważyć opcje adopcji lub macierzyństwa zastępczego. U chorych z PAH należy rozważyć poradnictwo genetyczne przed zajściem w ciążę.

Pacjentki, które znajdą w ciążę lub u których ustalono rozpoznanie PAH w trakcie ciąży, powinny być leczone — o ile to możliwe — w ośrodkach dysponujących zespołem wielospecjalistycznym z doświadczeniem w leczeniu PH u ciężarnych. Jeśli pacjentka zdecyduje się na kontynuowanie ciąży, może zająć potrzeba dostosowania sposobu leczenia PAH. Zaleca się odstawienie leków z grupy antagonistów receptora endotelinowego (ERA, *endothelin receptor antagonist*), riociguatu i seleksypagu ze względu na ich potencjalny lub nieznaną efekt teratogeny [359]. Pomimo ograniczonych dowodów uznaje się, że CCB, PDE5i oraz analogi prostacykliny podawane wziewnie/i.v./podskórnie (s.c.) są bezpieczne w ciąży [356, 360].

Ciąża u chorych z PH jest niezwykle wrażliwą kwestią, która wymaga komunikacji empatycznej. W razie potrzeby należy zaoferować pacjentce wsparcie psychologiczne.

##### 6.3.2.1.2. Antykoncepcja

Kobietom z PH w wieku rozrodczym należy udzielić jasnej porady antykoncepcyjnej z uwzględnieniem indywidualnych potrzeb danej pacjentki oraz świadomością powagi następstw nieskutecznej antykoncepcji w PH. Przy prawidłowym stosowaniu wiele metod zapobiegania ciąży, w tym doustne leki antykoncepcyjne, wykazuje wysoką skuteczność. U pacjentek leczonych bosentanem należy starannie rozważyć możliwość zmniejszonej skuteczności doustnych leków antykoncepcyjnych [361]. Metodami alternatywnymi o niskich wskaźnikach niepowodzeń są implanty antykoncepcyjne lub wkładki domaciczne. Można rozważyć ubezdolnienie chirurgiczne, które wiąże się jednak z ryzykiem okołoperacyjnym. Hormonalna antykoncepcja po stosunku jest bezpieczna w PH.

##### 6.3.2.2. Zabiegi chirurgiczne

Zabiegi chirurgiczne u chorych z PH są obarczone podwyższonym ryzykiem niewydolności prawokomorowej i śmierci. W prospektywnym międzynarodowym badaniu rejestrowym w grupie 114 chorych z PAH, których poddano zabiegowi chirurgicznemu ze wskazań innych niż kardiochirurgiczne i położnicze, śmiertelność w okresie okołoperacyjnym wynosiła 2% w grupie chorych operowanych w trybie planowym i 15% w grupie chorych operowanych w trybie nagłym [362]. Ryzyko śmiertelności korelowało z nasileniem PH. Decyzja o wykonaniu zabiegu chirurgicznego powinna być podjęta przez zespół wielospecjalistyczny, w skład którego wchodzi lekarz specjalista PH, i oparta na indywidualnej analizie stosunku ryzyka do korzyści, po uwzględnieniu różnych czynników, takich jak wskazania do zabiegu, tryb leczenia, nasilenie PH i preferencje chorego. Choć opracowano punktowe systemy oceny ryzyka do przewidywania ryzyka zgonu w okresie okołoperacyjnym, wymagają one jednak dalszej walidacji [363]. Niemożliwe jest sformułowanie zaleceń ogólnych w tym zakresie. Dotyczy to również preferowanego rodzaju znieczulenia. Należy, jeśli to możliwe, podjąć próbę optymalizacji leczenia PAH w okresie przedoperacyjnym (patrz też: Wytyczne ESC 2022 dotyczące oceny ryzyka sercowo-naczyniowego i postępowania u pacjentów poddawanych operacjom niekardiochirurgicznym) [364].

##### 6.3.2.3. Podróże i przebywanie na wysokościach

Hipoksja hipobaryczna (wysokościowa) może wywoływać hipoksemię, dodatkowy skurcz naczyń płucnych oraz wzrost obciążenia RV u chorych z PAH [365, 366]. Wartość ciśnienia w kabinie statku powietrznego jest wyrównywana do wysokości 2438 m n.p.m. [367], na której PaO<sub>2</sub> obniża się do wartości jaka występowałaby na poziomie morza przy zawartości tlenu w powietrzu wdychanym 15,1% [365]. Dowody wskazują jednak, że krótkotrwała (tj. trwająca krócej niż 1 dzień) hipoksja normobaryczna jest ogólnie dobrze tolerowana przez stabilnych klinicznie chorych z PAH [365, 368–372]. U chorych na tlenoterapii na pozio-

**Tabela zaleceń 5** — Zalecenia dotyczące postępowania ogólnego oraz w okolicznościach szczególnych

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
<b>Postępowanie ogólne</b>		
U chorych z PAH leczonych farmakologicznie zaleca się stosowanie nadzorowanego treningu fizycznego [314, 315, 317]	I	A
U chorych z PAH zalecane jest wsparcie psychospołeczne	I	C
Zaleca się szczepienia przeciwko SARS-CoV-2, grypie oraz <i>Streptococcus pneumoniae</i>	I	C
U chorych z PAH z cechami niewydolności RV i zatrzymania płynów wskazane jest podawanie leków moczopędnych	I	C
U chorych z ciśnieniem parcjalnemu tlenu we krwi tętniczej utrzymującym się na poziomie <8 kPa (60 mm Hg) zaleca się długoterminową tlenoterapię <sup>c</sup>	I	C
W przypadku niedokrwistości z niedoboru żelaza u chorych z PAH zaleca się skorygowanie niedoboru żelaza	I	C
W przypadku niedoboru żelaza u chorych z PAH, u których nie stwierdza się niedokrwistości, można rozważyć suplementację żelaza	IIb	C
Leczenie przeciwkrzepliwe nie jest ogólnie zalecane u pacjentów z PAH, ale można je rozważyć indywidualnie	IIb	C
Podanie ACEi, ARB, ARNI, SGLT-2i, leków beta-adrenolitycznych lub iwabradyny nie jest zalecane u chorych z PAH, o ile nie występują choroby współistniejące, które stanowią wskazanie do takiego leczenia (np. nadciśnienie tętnicze, choroba wieńcowa, niewydolność lewej komory lub arytmia)	III	C
<b>Okoliczności szczególne</b>		
U chorych na tlenoterapii lub z ciśnieniem parcjalnemu tlenu we krwi tętniczej utrzymującym się na poziomie <8 kPa (60 mm Hg) n.p.m. należy rozważyć podawanie tlenu podczas podróży lotniczych	I	C
W przypadku zabiegów wymagających znieczulenia należy rozważyć konsultację wielospecjalistyczną w ośrodku zajmującym się leczeniem PH w celu oceny ryzyka i korzyści	IIa	C

<sup>a</sup>Klasa zaleceń; <sup>b</sup>Poziom wiarygodności danych; <sup>c</sup>W co najmniej dwukrotnym pomiarze

Skróty: ACEi, inhibitor konwertazy angiotensyny; ARB, antagonist receptoru angiotensyny; ARNI, antagonist receptoru dla angiotensyny II i inhibitor neprylizyny; HF, niewydolność serca; PAH, tętnicze nadciśnienie płucne; PH, nadciśnienie płucne; RV, prawa komora; SARS-CoV-2, drugi koronawirus ciężkiego ostrego zespołu oddechowego; SGLT-2i, inhibitor kotransportera sodowo-glukozowego typu 2

**Tabela zaleceń 6** — Zalecenia dotyczące kobiet zdolnych do posiadania potomstwa

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
Zaleca się objęcie kobiet z PAH zdolnych do posiadania potomstwa poradnictwem dotyczącym ryzyka i niepewności związanych z zajściem w ciążę w momencie ustalenia rozpoznania. Powinno ono obejmować poradę dotyczącą unikania ciąży, a także, w razie potrzeby, skierowanie do poradni psychologicznej	I	C
Zaleca się udzielenie kobietom z PAH zdolnym do posiadania potomstwa jasnej porady antykoncepcyjnej z uwzględnieniem indywidualnych potrzeb danej pacjentki oraz świadomości powagi następstw nieskutecznej antykoncepcji w PAH	I	C
Zaleca się niezwłoczne objęcie kobiet z PAH rozważających zajście w ciążę lub we wczesnej ciąży poradnictwem w ośrodku z doświadczeniem w leczeniu PH w celu umożliwienia dostępu do poradnictwa genetycznego oraz wspólnego podjęcia decyzji, a także, w razie potrzeby, zapewnienia chorej i rodzinie wsparcia psychologicznego	I	C
W przypadku terminacji ciąży u chorych z PAH zaleca się wykonywanie zabiegów terminacji ciąży w ośrodkach zajmującym się leczeniem PH oraz zapewnienie chorem i ich rodzinom wsparcia psychologicznego	I	C
U chorych kobiet z PAH, które chcą mieć dzieci, o ile jest to dostępne, można rozważyć opcje adopcji lub macierzyństwa zastępczego po wcześniejszej poradzie genetycznej	IIb	C
Leki z grupy antagonistów receptora endoteliny oraz riociguat nie są zalecane do stosowania w okresie ciąży z uwagi na ich potencjał teratogeny stwierdzony w badaniach przedklinicznych [359, 377]	III	B

<sup>a</sup>Klasa zaleceń; <sup>b</sup>Poziom wiarygodności danych

Skróty: PAH, tętnicze nadciśnienie płucne; PH, nadciśnienie płucne

mie morza oraz u chorych z PaO<sub>2</sub> <8 kPa (60 mm Hg) lub SaO<sub>2</sub> <92% zaleca się podawanie tlenu podczas podróży lotniczych [25, 26, 325, 369, 372]. Podanie tlenu z prędkością przepływu 2 l/min spowoduje wzrost ciśnienia tlenu w powietrzu wdychanym do wartości jak na poziomie morza. U chorych na tlenoterapii na poziomie morza należy zwiększyć prędkość przepływu [25, 26, 373].

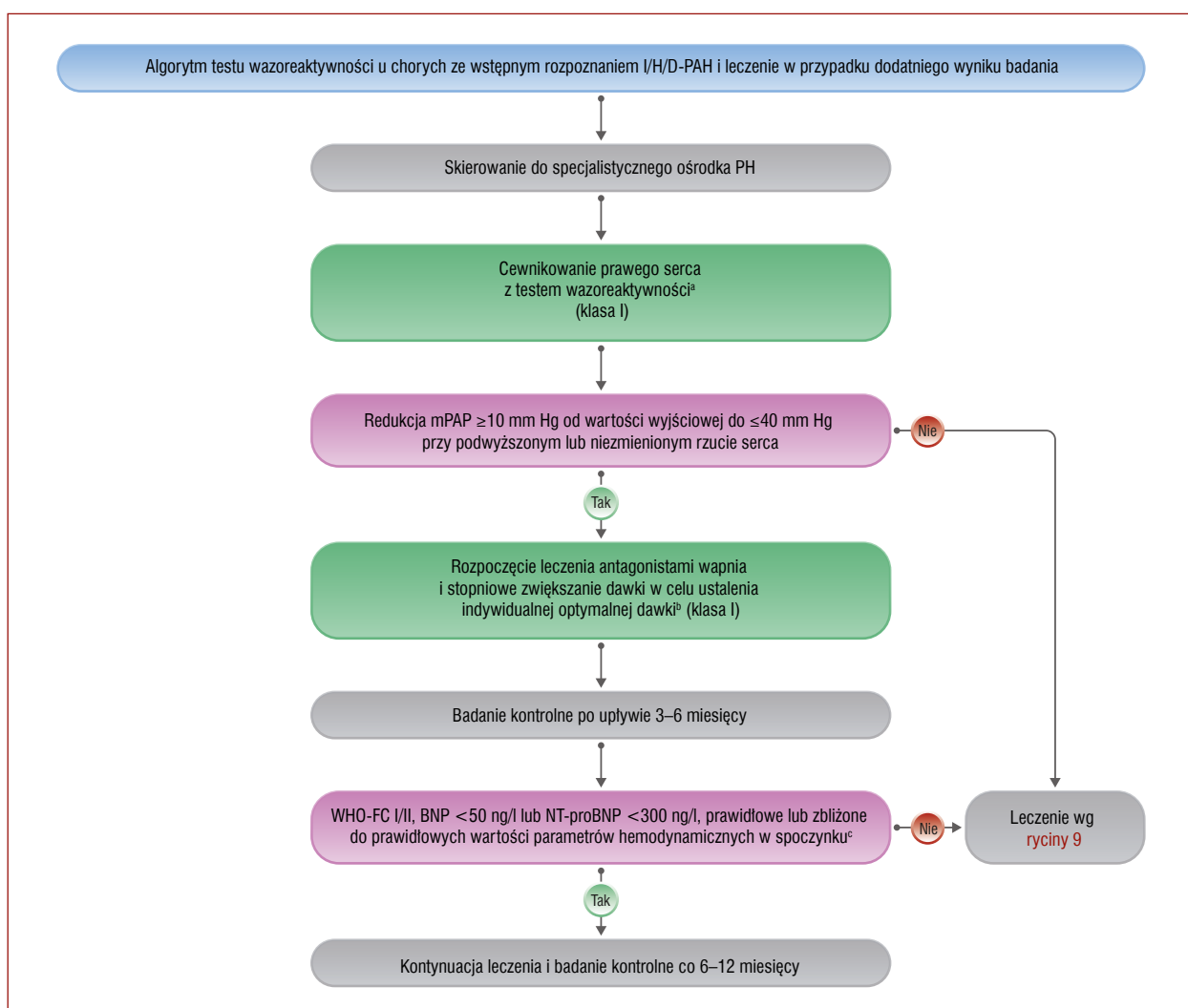
Ponieważ efekty średnio- do długotrwałej (tj. trwającej godziny lub dni) hipoksji u chorych z PAH pozostają w większości niezbadane [374, 375], chorzy powinni unikać przebywania na wysokościach >1500 m n.p.m. bez suplementacji tlenu [25, 26, 369]. Natomiast chorzy z PAH, u których nie stwierdzano hipoksemii na poziomie morza, stosunkowo dobrze tolerowali jednodniowe podróże

**Tabela zaleceń 7** — Zalecenia dotyczące leczenia pacjentów z idiopatycznym, dziedzicznym lub polekowym tętniczym nadciśnieniem płucnym i zachowaną wazoreaktywnością

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
Zaleca się stosowanie dużych dawek CCB u chorych z IPAH, HPAH i DPAH z dodatnim wynikiem ostrego testu wazoreaktywności	I	C
Zaleca się ścisłą obserwację oraz ponowną ocenę stanu klinicznego (w tym RHC) u pacjentów z IPAH, HPAP i DPAH leczonych dużymi dawkami CCB po 3–4 miesiącach terapii	I	C
U pacjentów z IPAH, HPAH lub DPAH w I lub II klasie WHO-FC z istotną poprawą hemodynamiczną (mPAP <30 mm Hg i PVR <4 WU) zaleca się utrzymanie leczenia dużymi dawkami CCB	I	C
U pacjentów pozostających III lub IV klasie WHO-FC lub bez istotnej poprawy hemodynamicznej po leczeniu dużymi dawkami CCB, zaleca się włączenie terapii swoistej dla PAH	I	C
U pacjentów z dodatnim wynikiem testu wazoreaktywności, u których nie uzyskano wystarczającej długoterminowej odpowiedzi na CCB i którzy wymagają dodatkowego leczenia PAH, należy rozważyć kontynuację leczenia CCB	IIa	C
Leczenie CCB jest przeciwwskazane u chorych bez wykonania testu wazoreaktywności lub z ujemnym wynikiem tego testu, z wyjątkiem innych wskazań do stosowania tych leków (np. objaw Raynauda)	III	C

<sup>a</sup>Klasa zaleceń; <sup>b</sup>Poziom wiarygodności danych

Skróty: CCB, antagonisty wapnia; DPAH, tętnicze nadciśnienie płucne związane z działaniem leków; HPAH, dziedziczne tętnicze nadciśnienie płucne; IPAH, idiopatyczne tętnicze nadciśnienie płucne; mPAP, średnie ciśnienie w tętnicy płucnej; PAH, tętnicze nadciśnienie płucne; PVR, naczyniowy opór płucny; RHC, cewnikowanie prawego serca; WHO-FC, klasa czynnościowa według Światowej Organizacji Zdrowia; WU, jednostki Wooda

**Rycina 8.** Algorytm testu wazoreaktywności u chorych ze wstępnym rozpoznaniem tętniczego nadciśnienia płucnego idiopatycznego, dziedzicznego lub związanego z działaniem leków

<sup>a</sup>Zalecany jest wziewny tlenek azotu oraz wziewny iloprost; w przypadku niedostępności wziewnego tlenu azotu lub wziewnego iloprostu należy stosować dożylny epoprostenol; <sup>b</sup>Szczegóły zawarto w treści wytycznych; <sup>c</sup>mPAP ≤30 mm Hg i PVR ≤4 WU

Skróty: BNP, peptyd natriuretyczny typu B; I/H/D-PAH, tętnicze nadciśnienie płucne idiopatyczne, dziedziczne lub związane z działaniem leków; mPAP, średnie ciśnienie w tętnicy płucnej; NT-proBNP, N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B; PH, nadciśnienie płucne; PVR, naczyniowy opór płucny; WHO-FC, klasa czynnościowa według Światowej Organizacji Zdrowia; WU, jednostki Wooda



**Tabela 19.** Dawkowanie leków stosowanych w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego u dorosłych

	Dawka początkowa	Dawka docelowa
<b>Antagoniści wapnia</b>		
Amlodypina	5 mg 1 × dziennie	15–30 mg 1 × dziennie <sup>a</sup>
Diltiazem	60 mg 2 × dziennie <sup>b</sup>	120–360 mg 2 × dziennie <sup>b</sup>
Felodypina	5 mg 1 × dziennie	15–30 mg 1 × dziennie <sup>a</sup>
Nifedypina	10 mg 3 × dziennie	20–60 mg 2 lub 3 × dziennie
<b>Antagoniści receptora endotelinowego (doustne)</b>		
Ambrysentan	5 mg 1 × dziennie	10 mg 1 × dziennie
Bosentan	62,5 mg 2 × dziennie	125 mg 2 × dziennie
Macytentan	10 mg 1 × dziennie	10 mg 1 × dziennie
<b>Inhibitory fosfodiesterazy typu 5 (doustne)</b>		
Sildenafil	20 mg 3 × dziennie	20 mg 3 × dziennie <sup>c</sup>
Tadalafil	20 lub 40 mg 1 × dziennie	40 mg 1 × dziennie
<b>Analogi prostacykliny (doustne)</b>		
Beraprost	20 µg 3 × dziennie	Maksymalna tolerowana dawka do 40 µg 3 × dziennie
Beraprost (w postaci o przedłużonym uwalnianiu)	60 µg 2 × dziennie	Maksymalna tolerowana dawka do 180 µg 2 × dziennie
Treprostynil	0,25 mg 2 × dziennie lub 0,125 mg 3 × dziennie	Maksymalna tolerowana dawka
<b>Agonista receptora prostacykliny (doustny)</b>		
Seleksypag	200 µg 2 × dziennie	Maksymalna tolerowana dawka do 1600 µg 2 × dziennie
<b>Stymulator rozpuszczalnej cykazy guanylowej (doustny)</b>		
Riocyguat <sup>d</sup>	1 mg 3 × dziennie	2,5 mg 3 × dziennie
<b>Analogi prostacykliny (wziewne)</b>		
Iloprost <sup>e</sup>	2,5 µg 6–9 × dziennie	5,0 µg 6–9 × dziennie
Treprostynil <sup>e</sup>	18 µg 4 × dziennie	54–72 µg 4 × dziennie
<b>Analogi prostacykliny (podawane i.v. lub s.c.)</b>		
Epoprostenol i.v.	2 ng/kg/min	Dawka określana w oparciu o tolerancję i skuteczność; typowy zakres dawek po roku leczenia wynosi 16–30 ng/kg m.c./min, ze znacznym zróżnicowaniem międzyosobniczym
Treprostynil s.c. lub i.v.	1,25 ng/kg/min	Dawka określana w oparciu o tolerancję i skuteczność; typowy zakres dawek po roku leczenia wynosi 25–60 ng/kg mc./min, ze znacznym zróżnicowaniem międzyosobniczym

Dawkowanie jak stosowane powszechnie w praktyce klinicznej. Nie wyklucza to alternatywnego schematu dawkowania

<sup>a</sup>Dawka dobową amlodypiny i felodypiny może być podana jako dawka jednorazowa lub w dwóch dawkach podzielonych; <sup>b</sup>Istnieją postaci farmaceutyczne diltiazemu o różnej szybkości uwalniania, niektóre przeznaczone są do podawania 1 × dziennie, a inne 3 × dziennie; <sup>c</sup>Sildenafil jest przeznaczony do podawania w dawce 20 mg 3 × dziennie, ale jego dawkowanie w praktyce klinicznej jest mocno zróżnicowane i czasem obejmuje stosowanie wyższych dawek; <sup>d</sup>U pacjentów, u których stwierdza się ryzyko ogólnoustrojowego niedociśnienia, leczenie riocyguatem można rozpocząć od dawki 0,5 mg 3 × dziennie. <sup>e</sup>Podane dawki dotyczą nebulizatorów i mogą się różnić w przypadku innych postaci farmaceutycznych oraz innych inhalatorów  
Skróty: i.v., dożylnie; s.c., podskórnym

na wysokości do 2500 m [376]. Podczas podróży chorzy powinni mieć przy sobie pisemną informację o chorobie, listę przyjmowanych leków i zapas leków. Powinni być też poinformowani o miejscowych ośrodkach leczących PH, zlokalizowanych w pobliżu celu ich podróży [25, 26].

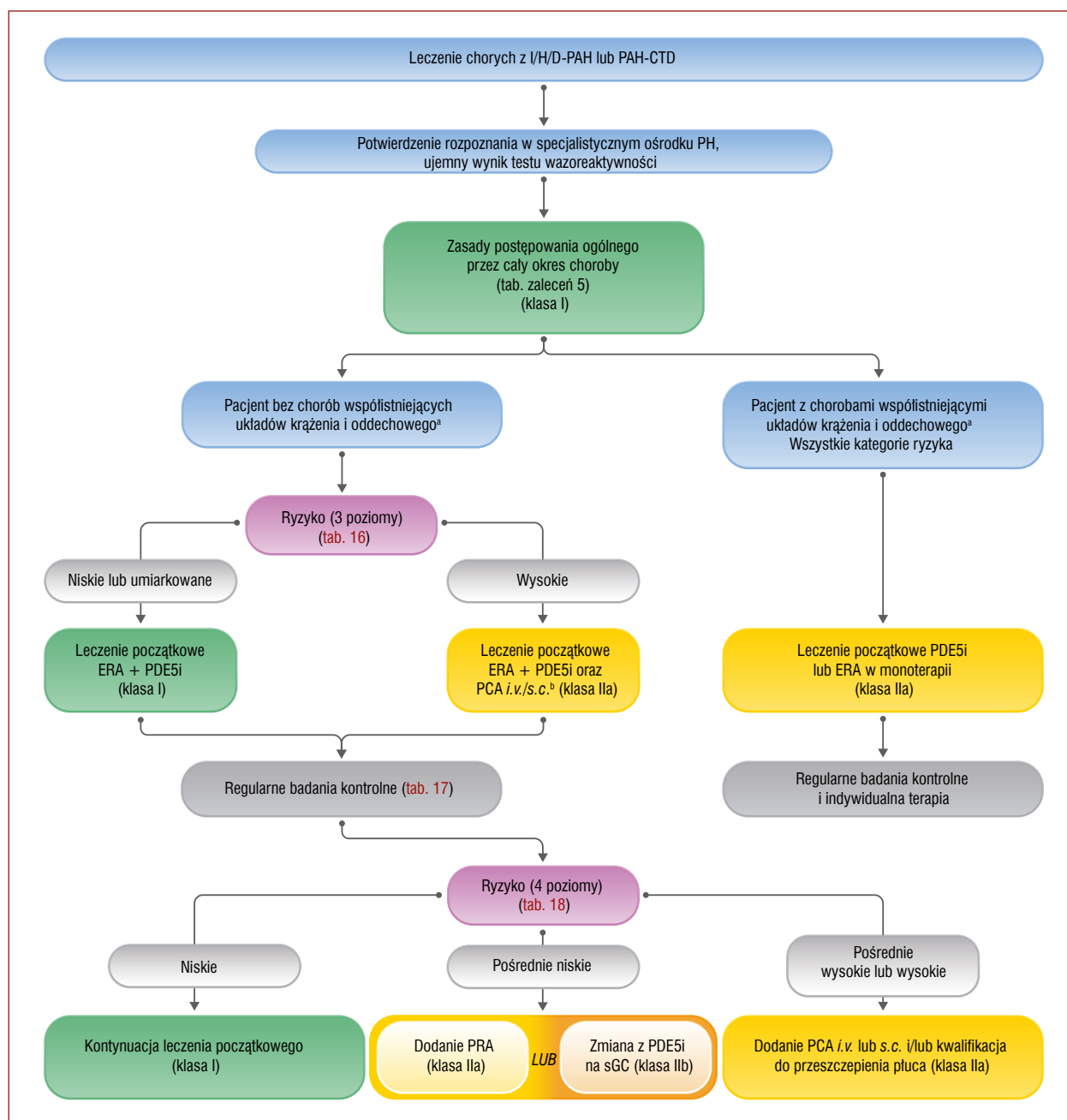
### 6.3.3. Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego

#### 6.3.3.1. Antagoniści wapnia

U chorych z PAH, u których uzyskano dodatnią odpowiedź w ostrym teście wazoreaktywności (ryc. 8), możliwe jest uzyskanie dobrej odpowiedzi na leczenie CCB [129, 146]. Dotyczy to mniej niż 10% chorych z IPAH, HPAH lub DPAH. Dodatnia odpowiedź w ostrym teście wazoreaktywności

nie przekładała się jednak na dobrą długoterminową odpowiedź na leczenie CCB u chorych z innymi postaciami PAH [129, 146, 378]. Lekami z klasy CCB najczęściej stosowanymi w PAH są nifedypina, diltiazem i amlodypina [129, 146]. Amlodypina i felodypina są coraz częściej stosowane w praktyce klinicznej ze względu na długi okres półtrwania i dobrą tolerancję. Dobowe dawki leków skuteczne w PAH są stosunkowo wysokie i dochodzi się do nich, stopniowo zwiększając dawkę (tab. 19). Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi są niedociśnienie tętnicze i obrzęki obwodowe.

Chorzy z dodatnim wynikiem ostrego testu wazoreaktywności leczeni CCB, powinni być skrupulatnie obserwowani pod kątem bezpieczeństwa i skuteczności



**Rycina 9.** Algorytm terapeutyczny oparty na dowodach, opracowany dla chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym idiopatycznym, dziedzicznym, związanym z działaniem leków lub chorobą układową tkanki łącznej

<sup>a</sup>Choroby współistniejące układów krążenia i oddechowego związane są z podwyższonym ryzykiem wystąpienia dysfunkcji rozkurczowej lewej komory i obejmują otyłość, nadciśnienie tętnicze, cukrzycę i chorobę naczyń wieńcowych; choroby współistniejące płuc mogą obejmować cechy łagodnej śródmiąższowej choroby płuc, a w ich przebiegu często stwierdza się obniżenie DLCO (<45% wartości przewidywanej);  
<sup>b</sup>Epoprostenol *i.v.* lub treprostinil *i.v./s.c.*

Skróty: DLCO, zdolność dyfuzyjna płuc dla tlenu węgla; ERA, antagonist receptoru endoteliny; I/H/D-PAH, tętnicze nadciśnienie płucne idiopatyczne, dziedziczne lub związane z działaniem leków; *i.v.*, dożylnie; PAH-CTD, PAH związane z chorobami tkanki łącznej; PCA, analog prostacykliny; PDE5i, inhibitor fosfodiesterazy typu 5; PH, nadciśnienie płucne; PRA, agonista receptora prostacykliny; *s.c.*, podskórnie; sGC, stymulator rozpuszczalnej cyklicznej guanylowej

terapii — ponowna ocena powinna być przeprowadzana po 3–4 miesiącach od rozpoczęcia leczenia i obejmować RHC. W ramach ponownej oceny należy również wykonać ostry test wazoreaktywności. Umożliwi ono wykrycie przetrwałej odpowiedzi na środek rozszerzający naczynia,

które uzasadnia zwiększenie dawki CCB. Chorzy, u których uzyskano zadowalającą odpowiedź długoterminową na leczenie CCB są w klasie I lub II WHO-FC i stwierdza się u nich znaczną poprawę hemodynamiczną (w idealnych warunkach, mPAP <30 mm Hg i PVR <4 WU). W przypad-

kach, gdy nie uzyskano zadowalającej odpowiedzi, należy zastosować dodatkowe leczenie PAH. W niektórych przypadkach konieczne jest zastosowanie CCB w skojarzeniu z lekami zarejestrowanymi do leczenia PAH ze względu na pogorszenie kliniczne przy próbie odstawienia CCB. U chorych, u których nie wykonano ostrego testu wazoreaktywności lub uzyskano odpowiedź ujemną w tym badaniu, nie należy rozpoczynać leczenia CCB ze względu na potencjalne poważne działania niepożądane (np. znaczne niedociśnienie, omdlenia i niewydolność RV), o ile leki te nie zostały przepisane z innych wskazań [379].

### 6.3.3.2. Antagoniści receptora endoteliny

Wiązanie endoteliny-1 do receptorów endoteliny typu A i B obecnych na powierzchni komórek mięśni gładkich w PA sprzyja skurczom naczyń i proliferacji komórek (ryc. 7) [380]. Receptor endoteliny typu B jest obecny przede wszystkim na powierzchni komórek śródbłonna naczyń płucnych, powodując rozszerzanie naczyń w następstwie przyspieszonego wytwarzania prostacyklin i tlenu azotu oraz eliminacji endoteliny-1 [380]. Wykazano jednak porównywalną skuteczność selektywnej inhibicji receptora endoteliny typu A i nieselektywnej inhibicji receptorów endoteliny typu A i B u chorych z PAH [380]. Antagonistów receptora endotelinowego nie należy stosować u kobiet ciężarnych ze względu na efekt teratogeny [381].

#### 6.3.3.2.1. Ambrysentan

Ambrysentan jest doustnym lekiem z klasy ERA, który preferencyjnie wiąże się z receptorem endoteliny typu A. Dawki zarejestrowane do stosowania u dorosłych to 5 mg i 10 mg podawane raz na dobę. U chorych z PAH wykazano jego skuteczność w łagodzeniu objawów, poprawie wydolności wysiłkowej, parametrów hemodynamicznych i czasu do pogorszenia klinicznego [382]. Podczas stosowania ambrysentanu zgłaszano częstsze występowanie obrzęków obwodowych przy braku wzrostu występowania zaburzeń czynności wątroby.

#### 6.3.3.2.2. Bosentan

Bosentan jest podwójnym antagonistą receptora endoteliny przeznaczonym do podawania doustnego, który poprawia wydolność wysiłkową, WHO-FC, parametry hemodynamiczne i czas do pogorszenia klinicznego u chorych z PAH [383]. Dawka zarejestrowana do stosowania u dorosłych to 125 mg podawana 2 × dziennie. Zależne od dawki zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych obserwowane jest u ~10% leczonych nim chorych. Jest ono odwracalne po zmniejszeniu dawki lub odstawieniu leku [384]. Dlatego u chorych leczonych bosentanem należy raz w miesiącu oceniać czynność wątroby [384]. Ze względu na interakcje farmakokinetyczne bosentan może zmniejszać skuteczność hormonalnych leków antykoncepcyjnych oraz obniżać stężenie warfaryny, sylденаfilu i tadalafilu w surowicy [361, 385–387].

#### 6.3.3.2.3. Macytentan

Macytentan jest podwójnym antagonistą receptora endoteliny przeznaczonym do podawania doustnego, który w badaniach poprawiał wydolność wysiłkową chorych z PAH i zmniejszał występowanie złożonego punktu końcowego, na który składało się pogorszenie stanu klinicznego [167]. Chociaż nie wykazano hepatotoksyczności, u 4,3% chorych leczonych macytentanem w dawce 10 mg stwierdzono obniżenie stężenia Hb do poziomu  $\leq 8$  g/dl [167].

### 6.3.3.3. Inhibitory fosfodiesterazy typu 5 i stymulatory cykazy guanylowej

Następstwem aktywacji cykazy guanylowej (sGC, *soluble guanylate cyclase*) przez tlenek azotu jest wytwarzanie wewnątrzkomórkowego, wtórnego przekaźnika, jakim jest cykliczny monofosforan guanozyny (cGMP, *cyclic guanosine monophosphate*) (ryc. 7). Regulacja tego szlaku zachodzi na zasadzie sprzężenia zwrotnego ujemnego poprzez rozpad cGMP pod działaniem różnych fosfodiesteraz. Spośród nich w naczyniach płucnych stwierdza się obfitą ekspresję fosfodiesterazy typu 5 (PDE5, *phosphodiesterase 5*) [388]. Niedozwolone jest stosowanie inhibitorów PDE5, stymulatorów sGC i azotanów w skojarzeniu, może to bowiem wywoływać niedociśnienie tętnicze [389].

#### 6.3.3.3.1. Sylденаfil

Sylденаfil jest aktywnym po podaniu doustnym, silnym, selektywnym inhibitorem PDE5. W kilku RCT oceniających syldenafil (w monoterapii lub jako lek dodany) u chorych z PAH potwierdzono jego korzystny wpływ na wydolność wysiłkową, objawy i/lub hemodynamikę [390–392]. Zarejestrowana dawka syldenafilu wynosi 20 mg podawana 3 × dziennie. Większość opisywanych działań niepożądanych syldenafilu miała nasilenie łagodne do pośredniego i wynikała głównie z wazodylatacji (ból głowy, zaczerwienienie skóry, krwawienie z nosa).

#### 6.3.3.3.2. Tadalafil

Tadalafil jest lekiem z klasy PDE5i przeznaczonym do podawania raz na dobę. RCT w grupie 406 chorych z PAH (53% z nich przyjmowało równolegle bosentan) leczonych tadalafillem w dawce do 40 mg podawanej raz na dobę wykazało korzystne wyniki leczenia w odniesieniu do wydolności wysiłkowej, nasilenia objawów i/lub parametrów hemodynamicznych, oraz czasu do pogorszenia klinicznego [393]. Profil działań niepożądanych tadalafilu był zbliżony do profilu syldenafilu.

#### 6.3.3.3.3. Riocyguat

Leki z klasy PDE5i stymulują szlak NO-cGMP, spowalniając rozkład cGMP, natomiast stymulatory sGC zwiększają wytwarzanie cGMP w drodze bezpośredniego oddziaływania na sGC, tak w warunkach obecności, jak i braku endogennego tlenu azotu [394]. RCT w grupie 443 chorych z PAH (44% z nich przyjmowało równocześnie ERA, a 6%

z nich przyjmowało równocześnie analogi prostacykliny) leczonych riocyguatem w dawce do 2,5 mg podawanej 3 × razy dziennie wykazało korzystne wyniki leczenia w odniesieniu do wydolności wysiłkowej, parametrów hemodynamicznych, WHO-FC oraz czasu do pogorszenia klinicznego [395]. Profil działań niepożądanych riocyguatu był zbliżony do profili leków z klasy PDE5i.

#### 6.3.3.4. Analogi prostacyklin i agoniści receptora prostacykliny

U chorych z PAH zaburzeniu ulega szlak przemian prostacykliny (ryc. 7), obserwuje się zmniejszenie ekspresji syntazy prostacykliny w tętnicach płucnych oraz obniżenie stężenia metabolitów prostacykliny w moczu [396]. Analogi prostacyklin i agoniści receptora prostacykliny silnie rozszerzają naczynia krwionośne, hamują agregację płytek krwi, dodatkowo wykazując też działanie cytoprotekcyjne i antyproliferacyjne [397]. Najczęstsze działania niepożądane związane z ich stosowaniem wynikają z ogólnoustrojowego efektu rozszerzenia naczyń i obejmują bóle głowy, zaczerwienienie skóry, bóle szczęki/żuchwy i biegunkę.

##### 6.3.3.4.1. Epoprostenol

Epoprostenol ma krótki okres półtrwania (3–5 min) i wymaga podawania we wlewie ciągłym za pomocą pompy infuzyjnej oraz obecności stałego tunelizowanego cewnika centralnego. Termostabilna postać epoprostenolu zachowuje stabilność przez okres do 48 godzin [398]. Jego skuteczność wykazano w trzech RCT bez zaślepienia u chorych z IPAH (WHO-FC III i IV) [399, 400] i PAH związanym z SSc [401]. Epoprostenol powodował poprawę w zakresie objawów, wydolności wysiłkowej, parametrów hemodynamicznych i śmiertelności [399]. Udowodniono także długotrwałą skuteczność tego preparatu w IPAH [212, 245] oraz PAH związanym z innymi schorzeniami [402–404]. Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z systemem dostarczającym lek obejmują awarię pompy, miejscowe zakażenie ujścia lub tunelu cewnika, niedrożność cewnika i posocznicę. Sformułowano propozycję zaleceń dotyczących zapobiegania zakażeniom krwi związanym z obecnością cewnika w żyłach centralnych [405, 406].

##### 6.3.3.4.2. Iloprost

Iloprost jest analogiem prostacykliny przeznaczonym do podawania w inhalacji. Iloprost podawany w inhalacji oceniono w jednym RCT, w którym lek podawano 6–9 × dziennie, porównując wyniki z placebo u nieleczonych wcześniej chorych z PAH lub CTEPH [407]. W badaniu tym w grupie leczonej iloprostem stwierdzono poprawę w zakresie wydolności wysiłkowej, objawów, PVR oraz zdarzeń klinicznych w porównaniu z grupą kontrolną przyjmującą placebo.

##### 6.3.3.4.3. Treprostynil

Treprostynil dostępny jest w postaci do podawania s.c., i.v., wziewnego i doustnego. U chorych z PAH leczonych treprostynilem s.c. stwierdzono poprawę w zakresie wydolności wysiłkowej, parametrów hemodynamicznych i objawów [408]. Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądany był ból w miejscu podania, który prowadził do odstawienia leku u 8% chorych [408]. Biorąc pod uwagę stabilność chemiczną, treprostynil i.v. można również podawać za pomocą wszczepialnych pomp, co zwiększa wygodę podawania i prawdopodobnie zmniejsza występowanie zakażeń odcewnikowych [409, 410].

U chorych z PAH leczonych bosentanem lub sylde-nafilem po włączeniu treprostynilu w inhalacji stwierdzono poprawę w zakresie 6MWT, NT-proBNP oraz kwestionariuszowej oceny jakości życia [411]. Treprostynil do podawania wziewnego nie jest dopuszczony do obrotu w Europie.

Skuteczność treprostynilu podawanego doustnie oceniano w dwóch badaniach klinicznych z randomizacją u chorych z PAH leczonych już bosentanem i/lub sylde-nafilem. W obu badaniach pierwszorzędowny punkt końcowy dotyczący 6MWT nie osiągnął istotności statystycznej [412, 413]. W dodatkowym RCT w grupie dotychczas nieleczonych pacjentów z PAH wykazano poprawę w 6MWT [414]. W RCT prowadzonym na podstawie występowania zdarzeń końcowych, do którego włączono 690 chorych z PAH, wykazano, że podawany doustnie treprostynil obniżał ryzyko wystąpienia zdarzeń znamionujących pogorszenie kliniczne u chorych przyjmujących doustnie leki z klas ERA lub PDE5i w monoterapii [415]. Doustny preparat treprostynilu nie jest dopuszczony do obrotu w Europie.

##### 6.3.3.4.4. Beraprost

Beraprost jest lekiem z klasy analogów prostacykliny, stabilnym chemicznie i aktywnym po podaniu doustnym. W dwóch RCT wykazano niewielką, krótkotrwałą poprawę wydolności wysiłkowej u chorych z PAH [416, 417], nie towarzyszyły jej jednak poprawa w zakresie parametrów hemodynamicznych ani długotrwałe korzyści z leczenia. Beraprost nie jest dopuszczony do obrotu w Europie.

##### 6.3.3.4.5. Seleksypag

Seleksypag jest dostępnym doustnie, selektywnym agonistą receptora prostacykliny, który jest chemicznie i farmakologicznie odmienny od endogennej prostacykliny. W pilotażowym RCT u chorych z PAH (na stabilnej terapii ERA i/lub PDE5i), seleksypag zmniejszał PVR po 17 tygodniach [418]. W RCT fazy III prowadzonym na podstawie występowania zdarzeń końcowych, do którego włączono 1156 chorych [419], wykazano, że seleksypag w monoterapii lub po dołączeniu do mono- lub podwójnej terapii ERA i/lub PDE-5i o 40% obniżał ryzyko względne wystąpienia złożonego punktu końcowego, na który składały się

**Tabela zaleceń 8** — Zalecenia dotyczące leczenia pacjentów z idiopatycznym, dziedzicznym lub polekowym tętniczym nadciśnieniem płucnym bez współistniejących chorób sercowo-płucnych i ujemnym wynikiem testu wazoreaktywności<sup>a</sup>

**Tabela zaleceń 8A**

Zalecenia	Klasa <sup>b</sup>	Poziom <sup>c</sup>
<b>Zalecenia dotyczące leczenia początkowego</b>		
U pacjentów z IPAH/HPAH/DPAH, u których stwierdzono wysokie ryzyko zgonu, należy rozważyć początkowe leczenie skojarzone obejmujące PDE5i, ERA oraz analogi prostacyklin <i>i.v./s.c.</i> <sup>d</sup>	Ila	C
<b>Zalecenia dotyczące decyzji terapeutycznych w okresie dalszej obserwacji</b>		
U pacjentów z IPAH/HPAH/DPAH, u których w trakcie leczenia skojarzonego ERA/PDE5i stwierdzono pośrednie niskie ryzyko zgonu, należy rozważyć dodatkowe włączenie seleksypagu [419]	Ila	B
U pacjentów z IPAH/HPAH/DPAH, u których w trakcie leczenia skojarzonego ERA/PDE5i stwierdzono pośrednie wysokie lub wysokie ryzyko zgonu, należy rozważyć dodatkowe włączenie analogów prostacyklin <i>i.v./s.c.</i> oraz skierowanie na kwalifikację do zabiegu LTx	Ila	C
U pacjentów z IPAH/HPAH/DPAH, u których w trakcie leczenia skojarzonego ERA/PDE5i stwierdzono pośrednie niskie ryzyko zgonu, można rozważyć zmianę sposobu leczenia z PDE5i na riociguat [429]	IIb	B

**Tabela zaleceń 8B**

Zalecenia	GRAD		Klasa <sup>b</sup>	Poziom <sup>c</sup>
	Jakość dowodów	Siła zalecenia		
<b>Zalecenia dotyczące leczenia początkowego</b>				
U pacjentów z IPAH/HPAH/DPAH, u których stwierdzono niskie lub pośrednie ryzyko zgonu, zaleca się początkowo leczenie skojarzone PDE5i i ERA [166]	Niska	Warunkowa	I	B

<sup>a</sup>Choroby współistniejące układów krążenia i oddechowego występują głównie u pacjentów w podeszłym wieku i obejmują czynniki ryzyka wystąpienia HFpEF, takie jak otyłość, cukrzyca, choroba naczyń wieńcowych, nadciśnienie tętnicze w wywiadzie i/lub niską DLCO; <sup>b</sup>Klasa zaleceń; <sup>c</sup>Poziom wiarygodności danych; <sup>d</sup>U chorych, u których stwierdzono pośrednie ryzyko przy znacznym pogorszeniu parametrów hemodynamicznych (np. RAP  $\geq 20$  mm Hg, wskaźnik sercowy  $< 2,0$  l/min/m<sup>2</sup>, SVI  $< 31$  ml/m<sup>2</sup> i/lub PVR  $\geq 12$  WU), można rozważyć początkową potrójną terapię skojarzoną obejmującą analogi prostacykliny *i.v./s.c.*

Skróty: DLCO, zdolność dyfuzyjna płuc dla tlenu węgla; DPAH, tętnicze nadciśnienie płucne związane z przyjmowaniem leków; ERA, antagonist receptorów endotelinowych; HFpEF, niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową; HPAH, dziedziczne tętnicze nadciśnienie płucne; IPAH, idiopatyczne tętnicze nadciśnienie płucne; *i.v.*, dożylnie; LTx, przeszczepienie płuca; PAH, tętnicze nadciśnienie płucne; PDE5i, inhibitor fosfodiesterazy typu 5; PVR, naczyniowy opór płucny; RAP, ciśnienie w prawym przedsionku; *s.c.*, podskórnie; SVI, wskaźnik wyrzutowy serca; WU, jednostki Wooda

zdarzenia związane z zachorowalnością i śmiertelnością. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były bóle głowy, biegunka, nudności i bóle szczęki/zuchwy

#### 6.3.4. Strategie terapeutyczne u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym idiopatycznym, dziedzicznym, związanym z działaniem leków lub chorobą układową tkanki łącznej

Tętnicze nadciśnienie płucne jest rzadką chorobą stanowiącą zagrożenie życia. Leczenie, o ile to możliwe, powinno być prowadzone w specjalistycznych ośrodkach PH w ścisłej współpracy z lekarzami z poradni rejonowych. W tej części dokumentu opisano leczenie farmakologiczne, koncentrując się na chorych z IPAH/HPAH/DPAH z ujemnym wynikiem testu wazoreaktywności oraz chorych z PAH związanym z chorobami tkanki łącznej (PAH-CTD, *PAH associated with connective tissue disease*). Informacje dotyczące dawkowania leków swoistych dla PAH podsumowano w tabeli 19. W przypadku innych postaci PAH konieczna jest modyfikacja strategii terapeutycznych (patrz rozdz. 7). Strategie postępowania mające zastosowanie u chorych z IPAH/HPAH/DPAH z dodatnim wynikiem testu wazoreaktywności opisano w rozdziale 6.3.3.1.

Oprócz celowanej farmakoterapii, kompleksowe postępowanie w PAH obejmuje działania ogólne, w skład których mogą wchodzić: suplementacja tlenu, stosowanie leków moczopędnych w celu optymalizacji objętości wewnątrz-naczyniowej, wsparcie psychospołeczne oraz standardowy trening fizyczny (rozdz. 6.3.1) [315]. Przed podjęciem decyzji dotyczących leczenia, chorym oraz ich najbliższym należy we właściwym czasie udzielić wystarczających informacji dotyczących ryzyka i korzyści związanych z poszczególnymi metodami leczenia, dzięki czemu będą mogli, wspólnie z zespołem specjalistów, podjąć ostateczną, świadomą decyzję dotyczącą sposobu leczenia. Decyzje dotyczące leczenia chorych z IPAH/HPAH/DPAH lub PAH-CTD należy stratyfikować na podstawie obecności/braku chorób sercowo-płucnych chorób współistniejących (rozdz. 6.3.4.3) oraz nasilenia choroby, określonego przy pomocy wielopoziomowej oceny ryzyka (rozdz. 6.2.7).

##### 6.3.4.1. Decyzja o początkowym leczeniu chorych bez sercowo-płucnych chorób współistniejących

Początkowe leczenie chorych z PAH powinno być oparte na wynikach kompleksowej, wieloparametrycznej oceny ryzyka z uwzględnieniem postaci i nasilenia choroby, chorób

**Tabela zaleceń 9** — Zalecenia dotyczące początkowej terapii skojarzonej u pacjentów z idiopatycznym, dziedzicznym lub polekowym tętnicznym nadciśnieniem płucnym bez współistniejących chorób sercowo-płucnych

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
Zaleca się początkową terapię skojarzoną ambrysentanem i tadalafilami [166, 420, 423]	I	B
Zaleca się początkową terapię skojarzoną macytentanem i tadalafilami [421, 430]	I	B
Należy rozważyć początkową terapię skojarzoną innymi lekami z klas ERA i PDE5i [303]	IIa	B
Nie zaleca się początkowej terapii skojarzonej macytentanem, tadalafilami i seleksypagiem [421]	III	B

<sup>a</sup>Klasa zaleceń; <sup>b</sup>Poziom wiarygodności danych

Skróty: ERA, antagonistą receptora endotelinowego; PDE5i, inhibitor fosfodiesterazy typu 5

współistniejących, dostępu do metod leczenia, aspektów ekonomicznych oraz preferencji chorego.

Poniższe zasady postępowania odnoszą się przede wszystkim do chorych z IPA/HPA/DPA lub PAH-CTD bez sercowo-płucnych chorób współistniejących, ponieważ chorzy z chorobami współistniejącymi byli niedostatecznie reprezentowani w badaniach klinicznych oceniających strategię leczenia oraz terapię skojarzoną u chorych z PAH. Zasady leczenia chorych z PAH i sercowo-płucnymi chorobami współistniejącymi podsumowano w **rozdziale 6.3.4.3.**

U chorych, u których stwierdzono niskie lub pośrednie ryzyko, zaleca się początkowo leczenie skojarzone PDE5i i ERA. Podejście to oceniano w badaniu AMBITION, w którym początkową terapię skojarzoną ambrysentanem w dawce docelowej 10 mg podawanej raz na dobę i tadalafilami w dawce docelowej 40 mg podawanej raz na dobę porównano z leczeniem początkowym jednym z dwóch leków w monoterapii [166]. Do badania AMBITION włączono głównie chorych z IPA/HPA/DPA lub PAH-CTD. Pierwotnym punktem końcowym był czas do pierwszego niekorzystnego zdarzenia klinicznego (w skład złożonego punktu końcowego wchodziły: śmierć, hospitalizacja w związku z nasileniem objawów PAH, progresja choroby lub długoterminowa niezadowolająca odpowiedź kliniczna). Współczynnik ryzyka (HR, *hazard ratio*) wystąpienia pierwotnego punktu końcowego w grupie terapii skojarzonej w porównaniu ze zsumowaną grupą monoterapii wynosił 0,50 (95-procentowy przedział ufności [95% CI], 0,35–0,72;  $P < 0,001$ ). Jednocześnie w grupie terapii skojarzonej obserwowano istotną poprawę w 6MWT oraz w odniesieniu do stężenia NT-proBNP. Na koniec badania stwierdzono, że zmarło 10% chorych przydzielonych do grupy początkowej terapii skojarzonej oraz 14% chorych przydzielonych do grupy początkowej monoterapii (HR 0,67; 95% CI, 0,42–1,08) [420].

W badaniu TRITON nieleczonych wcześniej chorych z PAH przydzielono do grupy początkowej terapii skojarzonej dwulekowej (macytentan i tadalafil) lub trójlekowej (macytentan w dawce 10 mg podawanej raz na dobę, tadalafil w dawce docelowej 40 mg podawanej raz na dobę i seleksypag w dawce do 1600 µg podawanej raz na dobę) [421]. Do badania TRITON włączono głównie chorych z IPA/HPA/DPA lub PAH-CTD. W 26. tygodniu, w grupach terapii dwu- i trójlekowej uzyskano zmniejszenie PVR o od-

powiednio 52% i 54%, oraz wydłużenie dystansu w 6MWT o odpowiednio 55 m i 56 m. Stosunek średnich geometrycznych stężenia NT-proBNP od wartości wyjściowej do tygodnia 26. wyniósł odpowiednio 0,25 i 0,26. Badanie TRITON nie wykazało zatem wyższej korzyści z doustnej trójlekowej terapii skojarzonej w porównaniu z dwulekową terapią skojarzoną. Potwierdziło natomiast, że początkowe leczenie skojarzone ERA/PDE5i może prowadzić do uzyskania znacznej poprawy w zakresie parametrów hemodynamicznych oraz wydolności wysiłkowej. Potrzebne są dalsze badania, które pozwolą ustalić długoterminowe wyniki stosowania doustnej trójlekowej terapii skojarzonej.

Na podstawie dowodów z tych i innych badań [303, 422–424] u chorych z nowo ustalonym rozpoznaniem PH, u których stwierdzono niskie lub pośrednie ryzyko, zalecana jest początkowa dwulekowa terapia skojarzona lekami z klas ERA i PDE5i. Początkowa trójlekowa terapia skojarzona nie jest zalecana ze względu na brak dowodów uzasadniających jej stosowanie. U chorych, u których stwierdzono wysokie ryzyko, należy rozważyć początkową trójlekową terapię skojarzoną obejmującą analog prostacykliny *i.v./s.c.* [426, 427]. Należy przyznać, że dowody uzasadniające jej stosowanie ograniczone są do serii przypadków, uznaje się w drodze porozumienia, że strategia ta ma największe szanse powodzenia, zwłaszcza w kontekście danych z badania rejestrowego z Francji. Wykazano w nim lepsze przeżycie długoterminowe u chorych, u których zastosowano początkową trójlekową terapię skojarzoną obejmującą analog prostacykliny *i.v./s.c.* w porównaniu z chorymi poddanymi monoterapii lub początkowej dwulekowej terapii skojarzonej [428]. Początkową trójlekową terapię skojarzoną obejmującą analog prostacykliny *i.v./s.c.* należy również rozważyć u chorych z ciężkim pogorszeniem parametrów hemodynamicznych (np. RAP  $\geq 20$  mm Hg; CI  $< 2,0$  l/min/m<sup>2</sup>; SVI  $< 31$  ml/m<sup>2</sup> i/lub PVR  $\geq 12$  WU), u których stwierdzono pośrednie ryzyko [238, 426].

Zalecenie dotyczące początkowej dwulekowej doustnej terapii skojarzonej sformułowano, opierając się na pytaniu I w formacie PICO (Suplement, rozdz. 6.2). Pomimo niskiej jakości danych początkowa doustna terapia skojarzona lekami z klas ERA i PDE5i pozwala osiągnąć ważne cele terapeutyczne, takie jak poprawa w zakresie objawów (klasy czynnościowej), wydolności wysiłkowej i biomarkerów sercowych oraz zmniejszenie liczby hospitalizacji.

### 6.3.4.2. Decyzje dotyczące sposobu leczenia w okresie obserwacji u chorych bez współistniejących chorób sercowo-płucnych

Chorzy z PAH wymagają regularnych wizyt kontrolnych obejmujących stratyfikację ryzyka i ocenę stopnia przestrzegania zaleceń dotyczących leczenia przez pacjenta.

Przeżycie długoterminowe jest znacznie wyższe u chorych, u których uzyskano status niskiego ryzyka, w porównaniu z chorymi z grup pośredniego lub wysokiego ryzyka [292, 295, 296]. Głównym celem leczenia chorych z PAH jest zatem osiągnięcie i utrzymanie profilu niskiego ryzyka.

Bezpieczeństwo i skuteczność sekwencyjnej terapii skojarzonej u chorych z PAH oceniano w kilku badaniach klinicznych. Do badania SERAPHIN włączono 742 chorych z PAH, przede wszystkim z IPAH/HPAH/DPAH i PAH-CTD. W momencie włączenia do badania 63,7% z nich przyjmowało inny lek swoisty dla PAH, przede wszystkim sildenafil [167]. W podgrupie chorych leczonych już farmakologicznie na PAH, macytentan włączony w dawce dobowej 10 mg zmniejszał ryzyko wystąpienia zdarzeń znamionujących pogorszenie kliniczne w większym stopniu niż placebo (HR 0,62; 95% CI, 0,43–0,89) [167].

W badaniu GRIPHON oceniano bezpieczeństwo i skuteczność seleksypagu [419]. Do badania tego włączono 1156 chorych z PAH, głównie z IPAH/HPAH/DPAH lub PAH-CTD, nieleczonych wcześniej lub przyjmujących już ERA albo PDE5i w monoterapii bądź terapię skojarzoną lekami z obu klas. Leczenie seleksypagiem w dawce do 1600 µg podawanej dwa razy dziennie wiązało się z mniejszym ryzykiem wystąpienia zdarzeń znamionujących pogorszenie kliniczne niezależnie od przyjmowanych równocześnie leków swoistych dla PAH. W grupie chorych leczonych ERA/PDE5i w skojarzeniu (n = 376) ryzyko wystąpienia zdarzeń znamionujących pogorszenie kliniczne było niższe po włączeniu seleksypagu w porównaniu z placebo (HR 0,63; 95% CI, 0,44–0,90) [431].

Wpływ terapii skojarzonej na przeżycie długoterminowe u chorych z PAH pozostaje nieznanym. W opublikowanej w 2016 roku metaanalizie wykazano, że leczenie skojarzone (początkowe i sekwencyjne) wiązało się z istotnym obniżeniem ryzyka pogorszenia klinicznego (ryzyko względne [RR, *relative risk*] 0,65; 95% CI, 0,58–0,72;  $P < 0,0001$ ) [432]. Jednocześnie nie wykazano poprawy w zakresie śmiertelności ogólnej (RR 0,86; 95% CI, 0,72–1,03;  $P = 0,09$ ), a zdarzenia znamionujące pogorszenie kliniczne oraz zgon wystąpiły u znacznego odsetka chorych pomimo leczenia skojarzonego. Ponadto dane z rejestrów medycznych wskazują, że chociaż leczenie skojarzone stosowane jest coraz częściej od 2015 roku, w analogicznym okresie nie obserwowano jednoznacznej poprawy wskaźników przeżywalności [428, 433, 434]. Dane te potwierdzają wyniki badania, w którym profil niskiego ryzyka uzyskano i utrzymano u mniej niż połowy chorych, u których zastosowano początkowe leczenie skojarzone lekami z klas ERA i PDE5i [422].

Zmiana sposobu leczenia z PDE5i na riocyguat była przedmiotem badań klinicznych jako strategia eskalacyjna [429, 435]. Badanie REPLACE to randomizowane badanie otwarte z grupą kontrolną, do którego włączono chorych leczonych PDE5i, w III klasie czynnościowej WHO-FC, z wynikiem w 6MWT w przedziale 165–440 m [429]. Do badania włączono głównie chorych z IPAH/HPAH/DPAH lub PAH-CTD, których przydzielono losowo do kontynuacji dotychczasowego leczenia PDE5i bądź zmiany metody leczenia z PDE5i na riocyguat w dawce do 2,5 mg podawanej trzy razy dziennie. W badaniu tym uzyskano złożony pierwszorzędowy punkt końcowy określany jako poprawa kliniczna wyrażona przez zmianę określonego rzędu wielkości w 6MWT, WHO-FC i NT-proBNP w 24. tygodniu. Poprawę kliniczną w 24. tygodniu wykazano u 41% chorych po zmianie sposobu leczenia na riocyguat i 20% chorych, u których utrzymano dotychczasowe leczenie PDE5i (iloraz szans [OR, *odds ratio*] 2,78; 95% CI, 1,53–5,06;  $P = 0,0007$ ). Ponadto zdarzenia znamionujące pogorszenie kliniczne wystąpiły u mniejszej liczby chorych leczonych riocyguatem (OR 0,10; 95% CI, 0,01–0,73;  $P = 0,0047$ ).

Na podstawie streszczonych powyżej dowodów sformułowano następujące zalecenia, które mają zastosowanie do podejmowania decyzji dotyczących sposobu leczenia w okresie obserwacji:

1. U chorych, u których początkowa terapia PAH pozwoliła na uzyskanie profilu niskiego ryzyka, zaleca się kontynuację dotychczasowego leczenia.
2. U chorych, u których w trakcie leczenia skojarzonego ERA/PDE5i stwierdzono pośrednie niskie ryzyko, należy rozważyć dodatkowe włączenie seleksypagu w celu zmniejszenia ryzyka pogorszenia stanu klinicznego. Można również rozważyć zmianę leku z PDE5i na riocyguat.
3. U chorych z IPAH/HPAH/DPAH, u których w trakcie leczenia preparatami doustnymi stwierdzono pośrednie wysokie lub wysokie ryzyko zgonu, należy rozważyć dodatkowe włączenie epoprostenolu *i.v.* lub treprostynilu *i.v./s.c.* oraz skierowanie na kwalifikację do zabiegu LTx [309, 436]. W przypadkach, gdy dodanie analogów prostacyklin *i.v./s.c.* jest niemożliwe, można rozważyć dodanie seleksypagu lub zmianę leku z PDE5i na riocyguat.

### 6.3.4.3. Tętnicze nadciśnienie płucne u pacjentów z sercowo-płucnymi chorobami współistniejącymi

Charakterystyka demograficzna i kliniczna chorych z IPAH uległa zmianie w ciągu minionego dziesięciolecia, w szczególności w krajach uprzemysłowionych [447]. Według danych z kilku współczesnych rejestrów średni wiek chorych z IPAH w momencie ustalenia rozpoznania wynosi ~60 (lub więcej) lat [161, 295, 299, 447, 448]. U wielu pacjentów w podeszłym wieku stwierdza się sercowo-płucne choroby współistniejące, co utrudnia różnicowanie między grupą 2. a 3. PH. U chorych z PAH w podeszłym wieku wyłaniają się dwa podstawowe fenotypy choroby.

**Tabela zaleceń 10** — Zalecenia dotyczące sekwencyjnej terapii skojarzonej u pacjentów z idiopatycznym, dziedzicznym lub polekowym tętnicznym nadciśnieniem płucnym

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
<b>Zalecenia ogólne dotyczące sekwencyjnej terapii skojarzonej</b>		
Zaleca się eskalację leczenia w oparciu o ocenę ryzyka i ogólne strategie lecznicze (patrz ryc. 9)	I	C
<b>Dowody z badań, w których złożony pierwszorzędowy punkt końcowy obejmował współczynniki chorobowości/śmiertelności</b>		
W celu obniżenia ryzyka chorobowości/śmiertelności zaleca się dodanie macytentanu do PDE5i lub doustnych/wziewnych analogów prostacykliny [167, 168, 437]	I	B
W celu obniżenia ryzyka chorobowości/śmiertelności zaleca się dodanie seleksypagu do ERA <sup>c</sup> i/lub PDE5i [418, 419]	I	B
W celu obniżenia ryzyka chorobowości/śmiertelności zaleca się dodanie doustnego treprostynilu do ERA lub PDE5i/riocyguatu stosowanych w monoterapii [412, 413, 415]	I	B
W celu obniżenia ryzyka chorobowości/śmiertelności nie zaleca się dodania bosentanu do sylденаfilu [419]	III	B
<b>Dowody z badań, w których pierwszorzędowym punktem końcowym była zmiana dystansu w 6MWT</b>		
W celu poprawy wydolności wysiłkowej można rozważyć dodanie sylденаfilu do epoprostenolu [392, 438]	I	B
W celu poprawy wydolności wysiłkowej można rozważyć dodanie wziewnego treprostynilu do syldenafilu lub bosentanu stosowanych w monoterapii [411, 439]	IIa	B
W celu poprawy wydolności wysiłkowej należy rozważyć dodanie riocyguatu do bosentanu [395, 440]	IIa	B
W celu poprawy wydolności wysiłkowej można rozważyć dodanie tadalafilu do bosentanu [393]	IIb	C
W celu poprawy wydolności wysiłkowej można rozważyć dodanie wziewnego iloprostu do bosentanu [441, 442]	IIb	B
W celu poprawy wydolności wysiłkowej można rozważyć dodanie ambrysantanu do syldenafilu [443]	IIb	C
W celu poprawy wydolności wysiłkowej można rozważyć dodanie bosentanu do syldenafilu [419, 444]	IIb	C
W celu poprawy wydolności wysiłkowej można rozważyć dodanie syldenafilu do bosentanu [444–446]	IIb	C
W celu poprawy wydolności wysiłkowej i/lub złagodzenia objawów PH można rozważyć inne schematy sekwencyjnej podwójnej lub potrójnej terapii skojarzonej	IIb	C
<b>Dowody z badań, w których pierwszorzędowym punktem końcowym było bezpieczeństwo terapii skojarzonej</b>		
Nie zaleca się stosowania riocyguatu i PDE5i w skojarzeniu <sup>d</sup> [389]	III	B

<sup>a</sup>Klasa zaleceń; <sup>b</sup>Poziom wiarygodności danych; <sup>c</sup>Lekami z klasy ERA stosowanymi w badaniu GRIPHON były bosentan i ambrysentan; <sup>d</sup>W badaniu PATENT plus oceniano leczenie skojarzone syldenafilem i riocyguatem. Nie zaleca się jednak stosowania riocyguatu w skojarzeniu z żadnym lekiem z klasy PDE5i

Skróty: 6MWT, test 6-minutowego marszu; ERA, antagonistą receptora endotelinowego; PDE5i, inhibitor fosfodiesterazy typu 5; PH, nadciśnienie płucne

Jeden z nich (zwany dalej fenotypem lewego serca) dotyczy chorych w wieku podeszłym, głównie płci żeńskiej, u których stwierdza się czynniki ryzyka wystąpienia HFpEF (np. nadciśnienie tętnicze, otyłość, cukrzycę lub chorobę naczyń wieńcowych) i przedwłośniczkowe (a nie pozawłośniczkowe) PH [449, 450]; ~30% z nich ma w wywiadzie epizod migotania przedsionków [161]. Drugi fenotyp (zwany sercowo-płucnym) dotyczy chorych w wieku podeszłym, głównie płci męskiej, u których stwierdza się obniżenie DLCO (<45% wartości przewidywanej), często hipoksemię, czynniki ryzyka wystąpienia LHD, a w wywiadzie istotne obciążenie spowodowane paleniem tytoniu [77, 78, 161, 451]. W analizie skupień w grupie 841 chorych z nowo ustalonym rozpoznaniem IPAH z rejestru COMPERA, u 12,6% chorych stwierdzano fenotyp klasyczny, dotyczący młodszych pacjentów, głównie płci żeńskiej, bez sercowo-płucnych chorób współistniejących, u 35,8% fenotyp lewego serca, a u 51,6% fenotyp sercowo-płucny [161].

Nie istnieją oparte na dowodach zasady określania fenotypu chorego. W badaniu AMBITION chorych wyłączano z analizy pierwszorzędowego punktu końcowego na podstawie obecności powyżej trzech czynników ryzyka wystąpienia LHD, jeżeli spełniali oni jednocześnie pewne

kryteria hemodynamiczne [166]. Z kolei wspomniana wcześniej analiza skupień w badaniu rejestrowym COMPERA potwierdziła, że obecność pojedynczego czynnika ryzyka może zmieniać fenotyp [161]. Oczekując na dodatkowe dane, wydaje się zatem, że fenotyp chorego należy określać na podstawie całości obrazu klinicznego.

W porównaniu z pacjentami bez chorób współistniejących, u pacjentów z sercowo-płucnymi chorobami współistniejącymi uzyskuje się mniej korzystną odpowiedź na leczenie farmakologiczne swoiste dla PAH i częściej zachodzi konieczność odstawienia takiego leczenia ze względu na brak skuteczności lub złą tolerancję. Ponadto rzadziej uzyskuje się u nich status niskiego ryzyka, a ryzyko zgonu jest wyższe. W grupie chorych z fenotypem lewego serca śmiertelność skorygowana dla wieku wydaje się zbliżona do śmiertelności chorych z klasycznym fenotypem PAH. Natomiast szczególnie wysokie ryzyko zgonu stwierdza się u chorych z fenotypem sercowo-płucnym i obniżoną wartością DLCO [77, 78, 161, 450, 451].

Ponieważ pacjenci z sercowo-płucnymi chorobami współistniejącymi byli niedostatecznie reprezentowani lub wyłączani z badań klinicznych PAH, niemożliwe jest sformułowanie opartych na dowodach zaleceń doty-



**Tabela zaleceń 11** — Zalecenia dotyczące leczenia pacjentów z ujemnym wynikiem testu wazoreaktywności, u których idiopatyczne, dziedziczne lub polekowe tętnicze nadciśnienie płucne współistnieje z chorobami sercowo-płucnymi<sup>a</sup>

Zalecenia	Klasa <sup>b</sup>	Poziom <sup>c</sup>
<b>Zalecenia dotyczące leczenia początkowego</b>		
U pacjentów z IPAH/HPAH/DPAH i współistniejącymi chorobami sercowo-płucnymi należy rozważyć początkowe leczenie PDE5i lub ERA w monoterapii	IIa	C
<b>Zalecenia dotyczące decyzji terapeutycznych w okresie dalszej obserwacji</b>		
U pacjentów z IPAH/HPAH/DPAH i współistniejącymi chorobami sercowo-płucnymi, u których w trakcie leczenia PDE5i lub ERA w monoterapii stwierdzono pośrednie lub wysokie ryzyko zgonu, po przeanalizowaniu indywidualnej sytuacji danego pacjenta można rozważyć włączenie dodatkowego leku na PAH	IIb	C

<sup>a</sup>Choroby współistniejące sercowo-płucne występują głównie u pacjentów w podeszłym wieku i obejmują czynniki ryzyka wystąpienia HFpEF, takie jak otyłość, cukrzyca, choroba wieńcowa, nadciśnienie tętnicze w wywiadzie i/lub niską DLCO; <sup>b</sup>Klasa zaleceń; <sup>c</sup>Poziom wiarygodności danych  
Skróty: DLCO, zdolność dyfuzyjna płuc dla tlenu węgla; DPAH, tętnicze nadciśnienie płucne związane z przyjmowaniem leków; ERA, antagonist receptorów endotelinowych; HPAH, dziedziczne tętnicze nadciśnienie płucne; IPAH, idiopatyczne tętnicze nadciśnienie płucne; PAH, tętnicze nadciśnienie płucne; PDE5i, inhibitor fosfodiesterazy typu 5

czących leczenia tej populacji chorych. Dane rejestrowe wskazują, że większość lekarzy rozpoczyna leczenie tych chorych od PDE5i. Niekiedy przepisuje się im leki z klasy antagonistów receptora endoteliny lub terapię skojarzoną PDE5i/ERA, ale leki odstawiane są częściej niż u chorych z klasycznym PAH [447, 450]. Analiza podgrupy z badania AMBITION, obejmującej 105 chorych wyłączonych z głównej analizy z uwagi na fenotyp lewego serca, wykazała, że — w porównaniu z chorymi uwzględnionymi w głównej analizie — uzyskano u nich mniejszą poprawę kliniczną przy wyższym prawdopodobieństwie odstawienia leków ze względu na zastrzeżenia co do ich skuteczności i tolerancji, tak w przypadku monoterapii, jak i leczenia skojarzonego [449]. Dane z rejestru ASPIRE wykazały mniejszą poprawę wydolności wysiłkowej i PROM u chorych z IPAH o fenotypie sercowo-płucnym w porównaniu z chorymi z IPAH o fenotypie klasycznym [451].

U chorych z fenotypem lewego serca leczenie ERA wiąże się z podwyższonym ryzykiem zatrzymania płynów [449]. Ponadto u chorych z fenotypem sercowo-płucnym leki swoiste dla PAH mogą powodować zmniejszenie wysycenia krwi obwodowej tlenem [452]. Dotychczas opublikowano niewiele doniesień dotyczących stosowania analogów prostacyklin lub agonistów receptora prostacykliny w tej populacji chorych [453].

Brak solidnych dowodów wspierających poszczególne metody leczenia PAH u pacjentów w podeszłym wieku z sercowo-płucnymi chorobami współistniejącymi utrudnia sformułowanie wytycznych dotyczących ich leczenia, o czym należy informować chorych. W obliczu braku dowodów wspierających poszczególne strategie terapeutyczne u tych chorych, użyteczność stratyfikacji ryzyka w ukierunkowaniu decyzji dotyczących sposobu leczenia jest ograniczona. U większości z tych pacjentów zalecana jest początkowa monoterapia (patrz Suplement, tab. S3), według danych z rejestrów PDE5i to klasa leków najczęściej stosowana w tej populacji [161]. Dalsze decyzje dotyczące leczenia należy podejmować indywidualnie dla poszczególnych chorych w porozumieniu z ośrodkiem zajmującym się leczeniem PH i lekarzami z poradni rejonowych.

Algorytm terapeutyczny znajdujący zastosowanie w leczeniu chorych z PAH przedstawiono na **rycynie 9** i opisano w odnośnej części wytycznych.

### 6.3.5. Interakcje lekowe

Spośród swoistych leków stosowanych w PAH istotne klinicznie interakcje farmakokinetyczne stwierdzono między bosentanem a syldenafilem (obniżenie stężenia syldenafilu w osoczu [385]), bosentanem a hormonalnymi lekami antykoncepcyjnymi (zmniejszenie skuteczności antykoncepcyjnej [361]) oraz bosentanem a antagonistami witaminy K (VKA, *vitamin K antagonist*) (potencjalna konieczność skorygowania dawki VKA [386]). Tabela S4 Suplementu zawiera spis dodatkowych interakcji farmakokinetycznych o potencjalnym znaczeniu klinicznym.

### 6.3.6. Leczenie interwencyjne

#### 6.3.6.1. Balonowa septostomia przedsionkowa i zespolenie Potts'a

Balonowa septostomia przedsionkowa [454, 455] obejmuje wytworzenie połączenia międzyprzedsionkowego, a zespolenie Potts'a [456–459] obejmuje połączenie lewej PA z aortą zstępującą. Celem obu zabiegów jest odciążenie prawego serca i poprawa krążenia systemowego, a tym samym zwiększenie efektywności transportu tlenu pomimo obniżonego wysycenia krwi tętniczej tlenem. Oba zabiegi są złożone i związane z wysokim ryzykiem, w tym znaczną śmiertelnością okołozabiegową. W związku z tym rzadko przeprowadza się je u chorych z PAH, a ich wykonanie można rozważyć wyłącznie w ośrodkach, których personel ma doświadczenie z tą metodą.

#### 6.3.6.2. Denerwacja tętnicy płucnej

Uzasadnieniem klinicznym zabiegu denerwacji tętnicy płucnej (PADN, *PA denervation*) jest typowa dla PAH nadmierna aktywacja układu współczulnego, która wiąże się z gorszymi wynikami [460, 461]. Choć udział tego mechanizmu w rozwoju PAH nie został w pełni poznany, wiąże się on ze skurczem naczyń i ich następczą przebudową

regulowaną przez odruch z baroreceptorów umiejscowionych na rozwidleniu pnia płucnego [462, 463]. W następstwie ablacji tej okolicy falami o częstotliwości radiowej uzyskuje się bezpośrednią i długotrwałą poprawę parametrów hemodynamicznych [464]. Nie ma jednak wielu dowodów z wieloośrodkowych RCT potwierdzających korzyści z wykonywania PADN u chorych przyjmujących już zalecaną farmakoterapię. W niewielkim badaniu wieloośrodkowym oceniano wykonalność PADN przy użyciu cewnika wewnątrznaczyniowego ze zminiaturyzowaną sondą ultradźwiękową u chorych z PAH na doustnej dwu- lub trójlekowej terapii skojarzonej [465]. Zabieg był bezpieczny i wiązał się ze zmniejszeniem PVR oraz poprawą w zakresie 6MWT i możliwości wykonywania czynności dnia codziennego. Choć metoda ta wydaje się potencjalnie obiecująca, PADN należy w dalszym ciągu uważać za metodę eksperymentalną.

### 6.3.7. Zaawansowana niewydolność prawokomorowa

#### 6.3.7.1. Postępowanie na oddziale intensywnej opieki medycznej

Chorzy z PH mogą wymagać leczenia na oddziale intensywnej opieki medycznej z powodu prawokomorowej niewydolności serca, chorób współistniejących (w tym poważnej operacji) lub obu stanów jednocześnie. Ryzyko zgonu u tych chorych jest wysokie [466, 467], dlatego powinni być leczeni, w miarę możliwości, w wyspecjalizowanych ośrodkach. Obok podstawowych standardów intensywnej terapii w tej populacji pacjentów należy starannie monitorować czynność RV. Nieswoiste objawy kliniczne niewydolności prawokomorowej przy niskim CO obejmują bładość powłok z sinicą obwodową, niedociśnienie tętnicze, częstoskurcz, zmniejszoną diurezę i narastające stężenie mleczanów we krwi. Monitorowanie nieinwazyjne powinno obejmować stężenia biomarkerów (NT-proBNP i troponiny) oraz badanie echokardiograficzne. Minimum inwazyjnego monitorowania hemodynamicznego stanowi założenie cewnika centralnego w górnej połowie ciała w celu pomiaru ośrodkowego ciśnienia żylnego oraz wysycenia krwi w żyłach centralnych tlenem, którego wartość

jest odzwierciedleniem CO. Cewnikowanie prawego serca lub inne metody zaawansowanej oceny hemodynamicznej należy rozważyć u chorych z zaawansowaną niewydolnością prawokomorową lub w sytuacjach złożonych [468].

W leczeniu chorych z niewydolnością prawokomorową należy skupić się na modyfikowalnych czynnikach wywołujących zaostrzenie, takich jak: zakażenia, zaburzenia rytmu serca, niedokrwistość oraz inne choroby współistniejące. Płynoterapia ma kluczowe znaczenie u tych chorych, z których większość wymaga bilansu ujemnego w celu zmniejszenia obciążenia wstępnego RV, co poprawia geometrię i czynność RV [468]. Chorzy z niskim CO mogą odnieść pożytek z leczenia inotropowego, lekami najczęściej stosowanymi w tych warunkach są dobutamina i milrynon. Nadzędnym celem leczenia chorych z niewydolnością prawokomorową jest utrzymanie średniej wartości ciśnienia tętniczego na poziomie >60 mm Hg. U chorych w uporczywym niedociśnieniu konieczne może być zastosowanie leków wazopresyjnych, jak noradrenalina czy wazopresyna. O ile to możliwe, należy unikać intubowania chorych z zaawansowaną niewydolnością RV i stosowania u nich inwazyjnej wentylacji mechanicznej, gdyż wiąże się to z ryzykiem dalszego pogorszenia parametrów hemodynamicznych i zgonu. Stosowanie leków swoistych dla PAH należy rozważać indywidualnie w każdym przypadku, biorąc pod uwagę chorobę podstawową, choroby współistniejące oraz inne przyjmowane leki. U chorych z nowo ustalonym rozpoznaniem PAH i niskim CO należy rozważyć terapię skojarzoną obejmującą podawanie analogów prostacyklin *i.v./s.c.* [426].

#### 6.7.3.2. Mechaniczne wspomaganie krążenia

W ośrodkach specjalistycznych dostępne są różne metody mechanicznego wspomagania krążenia stosowane w leczeniu chorych z niewydolnością RV. Najczęściej stosowaną metodą jest żylna-tętnicza pozaustrojowe wspomaganie utlenowania (ECMO, *extracorporeal membrane oxygenation*). Mechaniczne wspomaganie krążenia stało się uznaną metodą terapii pomostowej do czasu wykonania transplantacji u chorych w nieodwracalną niewydolnością RV. Niekiedy jest również stosowane jako terapia pomostowa do czasu uzyskania poprawy u chorych

**Tabela zaleceń 12** — Zalecenia dotyczące leczenia pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w oddziałach intensywnej opieki medycznej

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
W przypadku leczenia pacjentów z prawokomorową niewydolnością serca w warunkach OIT zaleca się prowadzenie leczenia przez doświadczonych lekarzy, wdrażanie leczenia przyczynowego oraz wykorzystanie metod leczenia podtrzymującego, obejmujących według potrzeb leki inotropowo dodatnie, wazopresyjne, płynoterapię oraz leki swoiste dla PAH	I	C
Mechaniczne wspomaganie krążenia może być opcją do zastosowania w wybranych przypadkach, jako leczenie pomostowe do transplantacji lub do wyleczenia. W sytuacji, gdy urządzenia do mechanicznego wspomagania krążenia nie są dostępne w danym ośrodku, należy rozważyć przekazanie pacjenta do innego ośrodka	IIa	C

<sup>a</sup>Klasa zaleceń; <sup>b</sup>Poziom wiarygodności danych

Skróty: HF, niewydolność serca; OIT, oddział intensywnej terapii; PAH, tętnicze nadciśnienie płucne

**Tabela 20.** Kryteria kierowania na kwalifikację do zabiegu przeszczepienia płuca oraz umieszczenia na liście transplantacyjnej u chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym

Skierowanie
Chorzy potencjalnie kwalifikujący się do LTx jako opcji w przypadku niepowodzenia innych metod leczenia
Pośrednie wysokie lub wysokie ryzyko wg ESC/ERS lub wynik oceny ryzyka REVEAL >7 pomimo odpowiedniego leczenia farmakologicznego PAH
Postępująca choroba lub niedawna hospitalizacja w związku z nasileniem objawów PAH
Potrzeba leczenia analogami prostacykliny <i>i.v.</i> lub <i>s.c.</i>
Rozpoznanie lub podejrzenie postaci nadciśnienia płucnego związanej z wysokim ryzykiem, np. w przebiegu PVOD lub PCH, twardziny układowej lub dużych i postępujących tętniaków tętnicy płucnej
Objawy wtórnego zaburzenia czynności wątroby lub nerek w przebiegu PAH lub inne powikłania potencjalnie stanowiące zagrożenie życia, np. nawracające krwiopłucie
Umieszczenie na liście transplantacyjnej
Pacjent po pełnej kwalifikacji, przygotowany do zabiegu
Wysokie ryzyko wg ESC/ERS lub wynik oceny ryzyka REVEAL >10 pomimo odpowiedniego leczenia farmakologicznego PAH zwykle obejmującego analogi prostacykliny <i>i.v.</i> lub <i>s.c.</i>
Postępująca hipoksemia, zwłaszcza u pacjentów z PVOD lub PCH
Postępująca, acz nie schyłkowa niewydolność wątroby lub nerek w przebiegu PAH lub krwiopłucie stanowiące zagrożenie życia

Skróty: ERS, Europejskie Towarzystwo Oddechowe; ESC, Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne; *i.v.*, dożylnie; LTx, przeszczepienie płuca; PAH, tętnicze nadciśnienie płucne; PCH, hemangiomasatoza kapilarna płucna; PVOD, choroba zarostowa żył płucnych; *s.c.*, podskórnie

z potencjalnie odwracalną niewydolnością RV wynikającą z przyczyn poddających się leczeniu [468]. Sformułowanie ogólnych zaleceń dotyczących wskazań do mechanicznego wspomagania krążenia jest niemożliwe. Decyzja musi być podejmowana indywidualnie w każdym przypadku, po uwzględnieniu czynników leżących po stronie chorego oraz dostępności zasobów [469, 470]. Długoterminowe mechaniczne wspomaganie krążenia, analogiczne do urządzeń wspomagających pracę lewej komory (LVAD, *left ventricular assist device*), nie jest obecnie dostępne dla chorych z PH i schyłkową niewydolnością prawokomorową.

### 6.3.8. Przeszczepienie płuca i przeszczepienie serca i płuca

Przeszczepienie płuca pozostaje ważną metodą leczenia chorych z PAH opornym na zoptymalizowane leczenie farmakologiczne. U chorych z PAH należy rozważyć skierowanie do ośrodka transplantologii na kwalifikację do LTx na wczesnym etapie choroby (tab. 20): 1) gdy nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi na leczenie farmakologiczne, pomimo stosowania zoptymalizowanej terapii skojarzonej;

2) gdy stwierdzono u nich pośrednie wysokie lub wysokie ryzyko zgonu (tzn. śmiertelność roczna >10% szacowana przy pomocy zwalidowanych narzędzi stratyfikacji ryzyka) [471] (patrz rozdz. 6.2.7), które przewyższa bieżące wskaźniki śmiertelności po LTx [472]; 3) gdy stwierdzono u nich postać choroby znaną z niepomyślnej odpowiedzi na leczenie zachowawcze, np. PVOD lub PCH.

U chorych z PAH wykonywano zarówno transplantacje serca i płuca, jak i transplantację obu płuca. Obecnie u większości chorych wykonuje się przeszczepienie obu płuca, a transplantacja serca i płuca zarezerwowana jest dla chorych z dodatkowymi nieoperacyjnymi wadami serca [473]. Dzięki wprowadzeniu punktowego systemu alokacji płuca (LAS, *lung allocation score*) śmiertelność na liście oczekujących zmniejszyła się, a szanse na otrzymanie narządu wzrosły [474]. W niektórych krajach chorzy z ciężkim PH mogą w ocenie LAS uzyskać „priorytet szczególny”. W innych krajach, w których nie stosuje się LAS, skutecznie wdrożono programy priorytetowe dla tych chorych [475]. W procesie kwalifikacji do LTx należy dołożyć starań w celu pełnego zaangażowania chorych i ich rodzin oraz

**Tabela zaleceń 13** — Zalecenia dotyczące przeszczepienia płuca

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
Zaleca się kierowanie potencjalnych kandydatów do LTx na kwalifikację w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na doustne leczenie skojarzone, potwierdzone stwierdzeniem pośredniego wysokiego lub wysokiego ryzyka zgonu bądź wyniku oceny ryzyka REVEAL >7	I	C
Zaleca się umieszczenie na liście transplantacyjnej pacjentów, u których stwierdzono wysokie ryzyko zgonu bądź wynik oceny ryzyka REVEAL ≥10 pomimo zoptymalizowanego leczenia zachowawczego obejmującego analogi prostacykliny <i>s.c.</i> lub <i>i.v.</i>	I	C

<sup>a</sup>Klasa zaleceń; <sup>b</sup>Poziom wiarygodności danych  
Skróty: *i.v.*, dożylnie; LTx, przeszczepienie płuca; *s.c.*, podskórnie

przekazać im wyczerpujące informacje dotyczące ryzyka i korzyści. Wówczas możliwe jest wspólne podjęcie ostatecznej decyzji przez chorego i opiekujący się nim zespół specjalistów (patrz **rozdz. 6.3.1.8**). Rokowanie długoterminowe u chorych z PAH, którzy przeżyli wczesny okres po przeszczepieniu, jest dobre. W jednym z badań wykazano, że mediana warunkowa czasu przeżycia u chorych z IPAH, którzy przeżyli 1 rok po pierwszym przeszczepieniu, wynosiła 10 lat [476].

### 6.3.9. Algorytm terapeutyczny oparty na dowodach

Algorytm terapeutyczny znajdujący zastosowanie w leczeniu chorych z IPAH/HPAH/DPAH lub PAH-CTD przedstawiono na **rycynie 9**. Dane naukowe, na których oparto algorytm, pochodzą głównie z badań w grupach chorych z IPAH/HPAH/DPAH lub PAH-CTD bez współistniejących chorób sercowo-płucnych. Chorzy z PAH związanym z zakażeniem HIV, PoPH oraz PAH związanym z wrodzonymi wadami serca byli niedostatecznie reprezentowani w większości badań klinicznych leków swoistych dla PAH lub nie włączano ich w ogóle do tych badań. Zalecenia dotyczące leczenia tych chorych zawarto w **rozdziale 7**.

### 6.3.10. Rozpoznanie i leczenie powikłań tętniczego nadciśnienia płucnego

#### 6.3.10.1. Zaburzenia rytmu serca

U chorych z PAH najczęściej stwierdza się nadkomorowe zaburzenia rytmu serca, przede wszystkim migotanie przedsionków i trzepotanie przedsionków, natomiast częstość występowania komorowych zaburzeń rytmu serca oraz bradyarytmii wydaje się znacznie niższa [477–479]. Należy pamiętać, że wiek jest niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju nadkomorowych zaburzeń rytmu serca. W kohortowych badaniach prospektywnych, prowadzonych głównie na chorych z IPAH, wskaźniki 5-letniej zapadalności dla nadkomorowych zaburzeń rytmu serca mieściły się w przedziale 3%–25% [479–481].

W związku z brakiem danych dotyczących postępowania w PAH leczenie przeciwrzepliwe u chorych z PAH i nadkomorowymi zaburzeniami rytmu serca należy prowadzić w oparciu o zalecenia dotyczące chorych z innymi chorobami serca [477].

Chorzy z PAH są szczególnie wrażliwi na stres hemodynamiczny w przebiegu nadkomorowych zaburzeń rytmu serca, związany z częstoskurczem oraz asynchronią przedsionkowo-komorową. Utrzymanie rytmu zatokowego jest ważnym celem terapeutycznym w tej grupie pacjentów. Wystąpienie zaburzeń rytmu serca u chorych z PAH często prowadzi do pogorszenia klinicznego i wiąże się z podwyższoną śmiertelnością [481]. W badaniach obserwacyjnych wykazano możliwość zastosowania różnych strategii kontroli rytmu serca, takich jak kardiowersja farmakologiczna i elektryczna oraz leczenie interwencyjne metodą ablacji

przecewnikowej. W celu uzyskania lub utrzymania stabilnego rytmu zatokowego należy rozważyć profilaktyczne podawanie leków antyarytmicznych, bez działań inotropowych ujemnych, takich jak amiodaron doustnie, nawet pomimo braku danych dotyczących skuteczności takiego postępowania. W indywidualnych przypadkach możliwe jest leczenie lekami beta-adrenolitycznymi w niskiej dawce i/lub digoksyną.

Ablacja przecewnikowa jest preferowaną metodą leczenia trzepotania przedsionków i niektórych postaci częstoskurczu nadkomorowego, chociaż u chorych z PAH jest to zabieg stanowiący większe wyzwanie techniczne niż u chorych z prawidłową morfologią prawego serca [482]. Bezpieczeństwo i skuteczność różnych technik ablacji w leczeniu migotania przedsionków, w szczególności w populacji chorych z PAH, są nieznane. Możliwe jest, że ze względu na przebudowę RA rola punktów wyjścia innych niż żyły płucne może być ważniejsza niż u chorych bez PAH [483].

#### 6.3.10.2. Krwioplucie

Krwioplucie o nasileniu od łagodnego do zagrażającego życiu może wystąpić w przebiegu każdej postaci PH, występuje jednak szczególnie często u chorych z HPAH i PAH związanym z CHD. Źródłem krwawienia z dróg oddechowych często są poszerzone tętnice oskrzelowe [484–486], dlatego też w diagnostyce chorych z PAH i krwiopluciem należy wykonać TK z kontrastem z obrazowaniem w fazie tętnicznej. Nawet jeśli ustalenie źródła krwawienia jest niemożliwe, u chorych z krwiopluciem o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego oraz nawracającymi epizodami krwioplucia o nasileniu łagodnym zaleca się embolizację poszerzonych tętnic oskrzelowych. Przeszczepienie płuc należy rozważyć u chorych z nawracającym krwiopluciem o ciężkim nasileniu utrzymującym się pomimo optymalnego leczenia.

#### 6.3.10.3. Powikłania mechaniczne

Powikłania mechaniczne u chorych z PAH są zwykle związane z postępującym poszerzeniem PA i obejmują powstanie tętniaka PA, jego pęknięcie, rozwarstwienie, ucisk na przyległe struktury, takie jak pień lewej tętnicy wieńcowej, żyły płucne, oskrzela główne i nerwy kraniowe wsteczne [487–492].

Tętniak tętnicy płucnej był zmienną niezależnie korelującą z podwyższonym ryzykiem nagłej śmierci sercowej w jednym z opublikowanych badań [492]. Objawy przedmiotowe i podmiotowe są nieswoiste, w większości przypadków przebieg jest bezobjawowy, a powikłania wykrywane są przypadkowo. Tętniak tętnicy płucnej jest zwykle wykrywany w trakcie badania echokardiograficznego i uwidaczniany najdokładniej w badaniach TK lub cMRI z kontrastem. Możliwości leczenia bezobjawowego tętniaka PA lub rozwarstwienia PA nie są dobrze opisane. W indywidualnych przypadkach należy rozważyć LTx [490, 493].

U chorych z kompresją pnia lewej tętnicy wieńcowej przeszczepiona implantacja stentu jest skuteczną i bezpieczną metodą leczenia [62]. U chorych z bezobjawową kompresją pnia lewej tętnicy wieńcowej lub nieciężkimi zaburzeniami jego anatomii diagnostyka przy użyciu ultrasonografii wewnątrznaczyniowej lub przewodnika ciśnieniowego wprowadzanego do tętnicy wieńcowej może pomóc uniknąć niepotrzebnych interwencji [494].

### 6.3.11. Opieka pod koniec życia i zagadnienia etyczne

Przebieg kliniczny PAH może cechować postępujące pogarszanie się stanu chorego ze sporadycznymi epizodami ostrej dekompensacji. Ciężko jest przewidzieć spodziewaną długość życia — chorzy mogą umierać powoli, wskutek postępującej niewydolności prawego serca, może też nastąpić nagły zgon.

W leczeniu PAH niezbędna jest opieka zorientowana na pacjenta. Informacje dotyczące nasilenia choroby i możliwego rokowania powinny być przekazane już w chwili postawienia rozpoznania wstępnego, konieczna jest jednak komunikacja empatyczna i budząca nadzieję, zgodnie z rozdziałem 6.3.1.8. Otwarta i empatyczna komunikacja umożliwi planowanie opieki z wyprzedzeniem i omówienie z chorym jego lęków, obaw i życzeń, co ostatecznie przyczyni się do wspólnego podjęcia przez chorego i opiekującego się nim zespół specjalistów ostatecznej, świadomej decyzji.

Chorzy zbliżający się do schyłku życia mogą wymagać częstej oceny wszystkich potrzeb dokonywanej przez zespół wielospecjalistyczny. Uświadomienie sobie, że resuscytacja w ciężkim PAH daje złe wyniki, może skłonić chorego do wydania zalecenia, by go nie resuscytowano. Może to zwiększyć szanse chorego na przebywanie w wybranym miejscu opieki pod koniec życia. Należy zwrócić uwagę na kontrolę przykrych objawów poprzez zalecanie jedynie koniecznych leków i odstawienie zbędnych, w tym leków swoistych dla PAH. Wsparcie psychologiczne, społeczne i duchowe w pełni świadomego chorego ma również ogromne znaczenie. Jeśli potrzeby pacjenta wykraczają poza możliwości zespołu leczącego PH, należy skorzystać z pomocy ośrodków opieki paliatywnej [346].

### 6.3.12. Nowe leki na zaawansowanych etapach badań klinicznych (badania fazy III)

Tętnicze nadciśnienie płucne pozostaje nieuleczalną chorobą o wysokich współczynnikach śmiertelności, pomimo stosowania swoistych dla niego leków punktem uchwytu dla których są zaburzenia równowagi między śródbłonkowymi czynnikami wazokonstrykcyjnymi i wazodylatacyjnymi. Ralinepag i sotatercept są nowymi lekami ocenianymi obecnie w badaniach klinicznych fazy III. Ralinepag jest dostępnym doustnie agonistą receptora prostacykliny. W RCT fazy II podawano go 61 chorym z PAH, uzyskując zmniejszenie PVR w porównaniu z placebo po

22 tygodniach leczenia [495]. Sotatercept — białko fuzyjne złożone ze zmodyfikowanej zewnątrzkomórkowej domeny ludzkiego receptora aktywiny typu II A połączonej z fragmentem Fc ludzkiej immunoglobuliny G1 — działa jako pułapka dla ligandów wobec cytokin z nadrodziny transformujących czynników wzrostu beta, tym samym przywracając równowagę między szlakami stymulującymi i hamującymi wzrost [496]. W RCT fazy II podawano go podskórnie 106 chorym z PAH, uzyskując obniżenie PVR u chorych leczonych równocześnie innymi lekami swoistymi dla PAH [496], zaobserwowano również poprawę odniesienia do 6MWT i NT-proBNP [496].

## 7. SPECYFICZNE PODTYPY TĘTNICZEGO NADCIŚNIENIA PŁUCNEGO

### 7.1. Tętnicze nadciśnienie płucne związane z działaniem leków lub toksyn

Z wystąpieniem PAH lub PVOD/PCH powiązано działanie kilku leków i toksyn. W przeszłości podstawowymi przykładami takich substancji były niektóre leki hamujące łąknienie oraz toksyczny olej rzepakowy, współcześnie natomiast powszechniejsze są metamfetamina, interferony i niektóre inhibitory kinazy tyrozynowej (tab. 7). Tętnicze nadciśnienie płucne jest rzadkim powikłaniem u chorych z ekspozycją na wyżej wymienione leki w wywiadzie. Wiele z tych leków powiązано również z innymi powikłaniami płucnymi, na przykład ze śródmiąższową chorobą płuc lub wysiękiem opłucnowym. Możliwe jest współwystępowanie opisywanych powikłań płucnych.

PAH związane z działaniem metamfetaminy opisywano głównie w USA, gdzie w niektórych ośrodkach 20%–29% przypadków PAH klasyfikowanych początkowo jako idiopatyczne było związane ze stosowaniem metamfetaminy [497, 498]. W porównaniu z chorymi z IPAH, u chorych z PAH związanym z działaniem metamfetaminy stwierdzano cięższe pogorszenie parametrów hemodynamicznych oraz wyższe ryzyko zgonu [498]. Również leczenie interferonem alfa i beta związane jest z występowaniem PAH [499]. Podobną zależność zaobserwowano w przypadku niektórych inhibitorów kinazy tyrozynowej, w szczególności dasatynibu, jak również bosutynibu oraz ponatynibu [40, 500].

W diagnostyce chorych z niewyjaśnioną dusznością wysiłkową lub innymi objawami ostrzegawczymi zawsze należy uwzględnić PAH wywołane działaniem leków lub toksyn. Postępowanie diagnostyczne powinno być takie samo jak w innych postaciach PH, rozpoznanie ustala się zwykle po wykluczeniu innych postaci PH u chorych z potwierdzoną ekspozycją na leki związane z występowaniem PAH.

W leczeniu DPAH stosuje się te same zasady, co w leczeniu innych postaci PAH. Co ważne, u chorych leczonych interferonami i dasatynibem opisywano przypadki całkowitego lub częściowego odwrócenia PAH po odstawieniu czynnika sprawczego [499, 500]. W związku z tym leczenie

**Tabela zaleceń 14** — Zalecenia dotyczące tętniczego nadciśnienia płucnego związanego z działaniem leków lub toksyn

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
Zaleca się rozpoznanie tętniczego nadciśnienia płucnego związanego z przyjmowaniem leków lub toksyn u pacjentów, u których wystąpiła ekspozycja na leki lub toksyny i u których wykluczono inne etiologie PH	I	C
U pacjentów z podejrzeniem PAH związanego z działaniem leków lub toksyn zaleca się, o ile to możliwe, niezwłoczne odstawienie leku będącego przyczyną PAH	I	C
U pacjentów z PAH, u których w momencie rozpoznania stwierdza się pośrednie/wysokie ryzyko, należy rozważyć niezwłoczne wdrożenie leczenia swoistego dla PAH	Ila	C
Pacjentów z PAH, u których w momencie rozpoznania stwierdza się niskie ryzyko, należy przebadać ponownie po upływie 3–4 miesięcy po odstawieniu leku lub toksyny podejrzewanych o związek przyczynowy z PAH. Leczenie PAH można rozważyć, jeżeli w momencie ponownej oceny nie doszło do normalizacji parametrów hemodynamicznych	IIb	C

<sup>a</sup>Klasa zaleceń; <sup>b</sup>Poziom wiarygodności danych  
Skróty: PAH, tętnicze nadciśnienie płucne; PH, nadciśnienie płucne

wielospecjalistyczne powinno obejmować odstawienie leku będącego zakładanym czynnikiem sprawczym po rozpoznaniu PAH (patrz również Wytyczne ESC 2022 dotyczące kardiologii z 2022 r.) [501]. U chorych z łagodnym PH i profilem niskiego ryzyka samo odstawienie leku będącego wyzwalaczem może być wystarczające. U chorych tych zaleca się 3–4-miesięczną obserwację przed rozważeniem włączenia leków swoistych dla PAH. Leczenie PAH należy rozpocząć u chorych, u których nie doszło do normalizacji parametrów hemodynamicznych po odstawieniu leku uznanego za czynnik sprawczy oraz u chorych z bardziej zaawansowanym PAH w momencie ustalenia rozpoznania. W przeciwieństwie do innych postaci PAH, w przebiegu tej choroby często możliwa jest deeskalacja leczenia [500]. Lekarze powinni pamiętać, że u chorych z DPAH, zwłaszcza leczonych lekami alkilującymi, takimi jak mitomycyna C czy cyklofosfamid, mogą wystąpić objawy PVOD/PCH. Świadomość personelu medycznego jest kluczowa w identyfikacji chorych z DPAH oraz zgłaszaniu działań niepożądanych produktów leczniczych.

## 7.2. Tętnicze nadciśnienie płucne związane z chorobami układowymi tkanki łącznej

Tętnicze nadciśnienie płucne jest znanym naczyniowo-płucnym powikłaniem SSc [173, 502–504], tocznia rumieniowatego układowego (SLE, *systemic lupus erythematosus*) [505–507], mieszanej CTD [506] i, rzadko, zapalenia skórno-mięśniowego [508] oraz zespołu Sjögrena [509]. Nie ustalono natomiast zależności między reumatoidalnym zapaleniem stawów a PAH [510]. PAH-CTD jest drugą co do częstości (po IPAH) postacią PAH w krajach zachodnich [511].

Twardzina układowa, a zwłaszcza jej ograniczony wariant, stanowi główną przyczynę PAH-CTD w Europie i USA (w Azji częstszą przyczyną jest SLE) [173, 502, 506]. Występowanie przedwłośniczkowego PH w dużych grupach pacjentów z SSc waha się w zakresie 5%–19% [173, 502]. U tych chorych PH może występować na podłożuILD [504, 512] lub w następstwie PAH [173, 502–504, 506], niekiedy z zajęciem naczyń żylnych/włosowatych [504, 513]. Ponadto, powszechne jest również występowanie nadci-

śnienia płucnego z grupy 2, PH-LHD, w przypadkach SSc z zajęciem mięśnia sercowego [504, 514]. Należy zauważyć, że u chorych z SLE mogą również wystąpić PAH, LHD,ILD i CTEPH (przede wszystkim w kontekście zespołu antyfosfolipidowego). Istotne jest zatem staranne ustalenie, który mechanizm jest przyczyną u danego pacjenta, gdyż od tego uzależnione będzie leczenie w kontekście tej złożonej choroby.

Analiza skupień wykonana w grupie chorych z SSc wykazała, że przypadki przedwłośniczkowego PH można opisać w kontekście wyodrębnionych grup (klastrow) różniących się rokowniczo [503]. Niekorzystne rokowanie dotyczyło dwóch grup — jednej z rozległąILD i drugiej, z ciężkim pogorszeniem parametrów hemodynamicznych. Dwie pozostałe grupy, ze względnie korzystnym rokowaniem ogólnym, charakteryzowały się brakiemILD lub ograniczonąILD z ryzykiem PAH łagodnym do pośredniego [503].

### 7.2.1. Epidemiologia i rozpoznanie

W grupie chorych z PAH-CTD obserwuje się istotną przewagę płci żeńskiej (stosunek kobiet do mężczyzn 4:1), a średnia wieku w momencie rozpoznania powszechnie wynosi >50 lat, zwłaszcza u chorych z SSc [173, 502–511, 513, 515, 516]. W kontekście CTD, u chorych mogą występować inne choroby współistniejące, na przykładILD, a w porównaniu z chorymi z IPAH cechuje ich krótszy czas przeżycia [503]. Niestandaryzowane ryzyko zgonu w PAH-SSc jest 2,9-krotnie wyższe niż w IPAH, a zmienne wyjaśniające wyniki leczenia są ogólnie zbliżone do opisywanych dla IPAH [516, 517]. Objawy i obraz kliniczny są również podobne do IPAH, a u niektórych chorych z rozpoznaniem IPAH można, na podstawie starannego badania przedmiotowego i przesiewowych badań immunologicznych, rozpoznać współistniejącą CTD. W celu oceny pod kątem współistniejącychILD lub PVOD/PCH zalecana jest TK klatki piersiowej [504, 513, 515]. W przebiegu PAH-CTD często stwierdza się izolowane zmniejszenie DLCO [173, 502–504]. U bezobjawowych pacjentów z SSc zalecane jest spoczynkowe przesiewowe badanie echokardiograficzne, następnie powtarzane raz do roku.

**Tabela zaleceń 15** — Zalecenia dotyczące tętniczego nadciśnienia płucnego związanego z chorobami układowymi tkanki łącznej

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
U pacjentów z PAH związanym z CTD zaleca się leczenie choroby podstawowej zgodnie z bieżącymi wytycznymi [166, 167, 419, 524]	I	A
U chorych z PAH związanym z CTD zaleca się taki sam algorytm terapeutyczny jak w IPAH	I	C

<sup>a</sup>Klasa zaleceń; <sup>b</sup>Poziom wiarygodności danych

Skróty: PAH-CTD, tętnicze nadciśnienie płucne związane z chorobami układowymi tkanki łącznej; IPAH, idiopatyczne tętnicze nadciśnienie płucne

Strategie badań przesiewowych/wczesnego wykrywania omówiono w [rozdziale 5.3.1](#). W przebiegu innych CTD nie zaleca się badań przesiewowych w kierunku PH przy braku wskazujących na nie objawów. U chorych objawowych natomiast należy wykonać badanie echokardiograficzne. Tak jak w innych postaciach PAH, RHC zaleca się we wszystkich przypadkach podejrzenia PAH-CTD w celu potwierdzenia rozpoznania, określenia zaawansowania choroby i wykluczenia LHD [504].

### 7.2.2. Leczenie

Leki swoiste dla PAH należy przepisywać chorym z PAH-CTD według tego samego algorytmu terapeutycznego jak w IPAH ([ryc. 9](#)). Chorych z PAH-CTD włączano do większości głównych RCT prowadzonych w celu rejestracji leków stosowanych w PAH [518]. Niektóre aspekty leczenia PAH-CTD różnią się, zależnie od podstawowej CTD [506]. Leczenie immunosupresyjne glukokortykosteroidami oraz cyklofosfamidem może skutkować poprawą kliniczną u chorych z PAH w przebiegu SLE lub mieszanej CTD [506], nie jest natomiast zalecane u chorych z PAH-SSc [519]. U chorych z SSc oraz innymi CTD możliwe jest współistnienieILD i/lub HFpEF, co należy wziąć pod uwagę, podejmując decyzję o rozpoczęciu leczenia farmakologicznego PAH [504, 515]. Stosunek ryzyka do korzyści długoterminowego doustnego leczenia przeciwkrzepliwego u chorych z SSc jest niekorzystny ze względu na podwyższone ryzyko krwawienia. Leczenie VKA jest natomiast zalecane u chorych z PAH-CTD z predylekcją do nadkrzepliwości (np. w przebiegu zespołu antyfosfolipidowego) [319].

Analizy podgrup pacjentów z PAH-SSc włączanych do RCT, w których w monoterapii lub skojarzeniu podawano leki z klas ERA, PDE5i, stymulatorów sGC, agonistów receptora prostacykliny, analogów prostacykliny oraz epoprostenol, wykazały korzystny wpływ tych leków w porównaniu z placebo [301, 401, 519, 520]. W niektórych badaniach klinicznych odpowiedź na leczenie w podgrupie chorych z PAH-CTD była mniejsza niż w podgrupie chorych z IPAH [519, 520]. W RCT prowadzonym przez 3 miesiące w grupie chorych z PAH-SSc wykazano poprawę w zakresie wydolności fizycznej, objawów i parametrów hemodynamicznych w odpowiedzi na leczenie epoprostenolem w ciągłym wlewie dożylnym [401]. Analiza retrospektywna wykazała jednak korzystniejszy wpływ podawania epoprostenolu *i.v.* na przeżywalność u chorych z IPAH w porównaniu z chorymi z PAH-SSc [521]. Wybór

metody leczenia farmakologicznego PAH w kontekście SSc i jej uogólnionego obrazu klinicznego musi uwzględniać obecność innych uszkodzeń naczyń, takich jak owrzodzenia palców [522].

Choroba tkanki łącznej nie jest przeciwwskazaniem bezwzględnym do LTx [523]. Zagadnienie to badano obszernie u chorych z SSc, gdzie zalecane jest podejście wielospecjalistyczne w celu optymalizacji leczenia SSc przed, w trakcie i po zabiegu przeszczepienia płuca [523]. Wskazania i przeciwwskazania do przeszczepienia muszą być dostosowane do specyfiki CTD, ze szczególnym uwzględnieniem zajęcia przewodu pokarmowego (choroby refluksowej przełyku i choroby jelit), serca, nerek i skóry [523].

### 7.3. Tętnicze nadciśnienie płucne związane z zakażeniem ludzkim wirusem niedoboru odporności

Zastosowanie wysoce aktywnej terapii antyretrowirusowej (HAART, *highly active antiretroviral therapy*) i postępy w leczeniu zakażeń oportunistycznych przyczyniły się do wydłużenia długości życia osób z HIV [525, 526]. W związku z tym spektrum powikłań przesunęło się w kierunku innych chorób przewlekłych, w tym PAH. Cechy kliniczne i histopatologiczne PAH związanego z zakażeniem HIV (PAH-HIV) wykazują liczne podobieństwa do IPAH [1, 527]. Przy dostępności HAART stosowanej w skojarzeniu z lekami swoistymi dla PAH, rokowanie u chorych z PAH-HIV poprawiło się znacząco w ostatnich latach [526, 528]. Ponadto wraz z poprawą dostępności HAART, zapadalność na PAH-HIV spadła [528]. W następstwie wpływu powyższych czynników na przeżywalność i zapadalność, występowanie PAH u pacjentów zakażonych wirusem HIV ustabilizowało się w ciągu ostatnich dziesięcioleci. W badaniu populacyjnym prowadzonym we Francji wykazano, że zapadalność na PAH w grupie chorych żyjących z HIV wynosiła 0,46% i jest bardzo podobna do obserwowanej w erze przed wprowadzeniem HAART [177].

Patogeneza PAH-HIV pozostaje niewyjaśniona. Nie istnieją dowody potwierdzające bezpośrednią rolę HIV w patogenezie PAH. Pomimo obecności cząstek wirusa w komórkach zapalnych w płucach, nigdy nie potwierdzono jego obecności w zmienionych chorobowo naczyniach płucnych pacjentów z PAH-HIV [529]. Obserwacje te wskazują, że pośrednie działanie zakażenia wirusowego na proces zapalny i czynniki wzrostu może być mechanizmem spustowym u predysponowanych chorych.

**Tabela zaleceń 16** — Zalecenia dotyczące tętniczego nadciśnienia płucnego związanego z zakażeniem ludzkim wirusem niedoboru odporności

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
U pacjentów z PAH związanym z zakażeniem wirusem HIV zaleca się terapię antyretrowirusową zgodnie z bieżącymi wytycznymi [541, 542]	I	A
U pacjentów z PAH związanym z zakażeniem wirusem HIV należy początkowo rozważyć monoterapię, w razie potrzeby włączając sekwencyjną terapię łączoną, po uwzględnieniu chorób współistniejących oraz interakcji między lekami	Ila	C

<sup>a</sup>Klasa zaleceń; <sup>b</sup>Poziom wiarygodności danych

Skróty: HIV, ludzki wirus niedoboru odporności; PAH, tętnicze nadciśnienie płucne

### 7.3.1. Rozpoznanie

Tętnicze nadciśnienie płucne związane z zakażeniem HIV ma obraz kliniczny podobny do IPAH. Zanim leczenie HAART stało się dostępne, większość chorych w chwili rozpoznania znajdowała się w klasie czynnościowej WHO-FC III–IV. Obecnie rozpoznanie jest ustalane u chorych ze znacznie mniej zaawansowanymi objawami i bez pogorszenia hemodynamicznego. U chorych mogą występować inne czynniki ryzyka PAH, na przykład choroba wątroby (przewlekłe zapalenie wątroby typu B lub C) czy ekspozycja na leki lub toksyny. Pacjenci z PAH-HIV częściej są osobami płci męskiej i osobami uzależnionymi, wstrzykującymi sobie dożylnie narkotyki [403, 526]. Nie stwierdzono korelacji między nasileniem PAH a stadiem zakażenia HIV lub stopniem niedoboru odporności [403, 530]. Ze względu na niską częstość występowania nie zaleca się wykonywania badań przesiewowych w kierunku PAH u bezobjawowych pacjentów zakażonych HIV. Badanie echokardiograficzne należy jednak wykonać u chorych z niewyjaśnioną dusznością w celu wykrycia powikłań sercowo-naczyniowych związanych z zakażeniem HIV, takich jak zapalenie mięśnia sercowego, kardiomiopatia lub PAH. Cewnikowanie prawego serca jest konieczne, aby potwierdzić rozpoznanie PAH-HIV i wykluczyć LHD [527].

Tętnicze nadciśnienie płucne jest niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu u chorych zakażonych HIV. W latach 90. XX wieku, zanim leczenie HAART stało się dostępne, wyniki leczenia chorych z PAH-HIV były niepomyślne, a przeżywalność 3-letnia wynosiła <50% [403]. Obecnie przeżywalność ogólna poprawiła się, a rokowanie u chorych z PAH-HIV jest pomyślniejsze niż u większości chorych z innymi postaciami PAH [526].

### 7.3.2. Leczenie

Bieżące zalecenia dotyczące leczenia PAH-HIV są w większości oparte na danych dotyczących IPAH [25, 26].

Terapia HAART u chorych z PAH-HIV poprawiała ich stan czynnościowy i przeżywalność w kilku badaniach retrospektywnych [525, 526, 531]. W związku z tym zaleca się stosowanie terapii HAART u chorych z PAH-HIV niezależnie od wiremii oraz liczby limfocytów CD4+.

Leczenie przeciwnadciśnieniowe nie jest zalecane ze względu na podwyższone ryzyko krwawienia i interakcji

między lekami [319, 527]. U chorych z PAH-HIV uzyskuje się zwykle ujemną odpowiedź w ostrym teście wazo-reaktywności i w związku z tym nie powinni być oni leczeni CCB [378].

W prospektywnym badaniu otwartym BREATHE-4 wykazano, że bosentan znacznie poprawiał klasę czynnościową WHO-FC, wydolność wysiłkową, jakość życia i parametry hemodynamiczne po 16 tygodniach u chorych z PAH-HIV [532]. W retrospektywnej serii przypadków klinicznych z długookresową obserwacją leczenie bosentanem wiązało się z normalizacją parametrów hemodynamicznych u 10/59 pacjentów [533]. Ponieważ bosentan potencjalnie wchodzi w interakcję z lekami przeciwretrowirusowymi, przy leczeniu skojarzonym z HAART niezbędne jest ściśle monitorowanie stanu chorych. Do RCT ambrysentanu i macytentanu włączano niewielkich chorych z PAH-HIV, co uniemożliwia jednoznaczne wnioskowanie na podstawie wyników tych badań.

Analizy przypadków potwierdziły korzystne działanie sylденаfilu i tadalafilu u chorych z PAH-HIV [534, 535]. Opisano interakcje między PDE5i a inhibitorami proteaz, powodującymi istotny wzrost stężenia PDE5i; leczenie lekami z tej klasy należy zatem rozpoczynać od niskich dawek, starannie monitorując potencjalne działania niepożądane, w tym hipotensję [536, 537]. Nie istnieją dane dotyczące stosowania riociguatu, z klasy stymulatorów sGC, u chorych z PAH-HIV.

Leczenie epoprostenolem podawanym dożylnie znacznie poprawiało klasę czynnościową WHO-FC, wydolność wysiłkową, parametry hemodynamiczne i przeżycie u wybranych chorych z PAH-HIV [403, 538]. Istnieje bardzo niewiele danych dotyczących stosowania treprostynilu *i.v.* lub *s.c.*, ani wziewnego iloprostu u chorych z PAH-HIV [539, 540].

Nie istnieją dane z badań klinicznych dotyczące leczenia skojarzonego u chorych z PAH-HIV. Biorąc pod uwagę brak wspierających dowodów oraz potencjalne względy bezpieczeństwa przy leczeniu lekami swoistymi dla PAH w skojarzeniu z lekami przeciwretrowirusowymi, początkowo zaleca się podawanie leku swoistego dla PAH w monoterapii, a następnie leczenie skojarzone u pojedynczych chorych, u których monoterapia nie pozwoliła na uzyskanie profilu niskiego ryzyka.



**Tabela zaleceń 17** — Zalecenia dotyczące tętniczego nadciśnienia płucnego związanego z nadciśnieniem wrotnym

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
Badanie echokardiograficzne zalecane jest u pacjentów z chorobą wątroby lub nadciśnieniem wrotnym i objawami przedmiotowymi lub podmiotowymi PH oraz jako badanie przesiewowe w ramach kwalifikacji do przeszczepienia wątroby lub zabiegu przeszłyjnej wewnątrzwątrobowej przetoki wrotno-systemowej	I	C
Zaleca się kierowanie pacjentów z PAH związanym z nadciśnieniem wrotnym do ośrodków z doświadczeniem w leczeniu obydwu chorób	I	C
U pacjentów z PAH związanym z nadciśnieniem wrotnym należy początkowo rozważyć monoterapię, w razie potrzeby włączając sekwencyjną terapię łączoną, po uwzględnieniu podstawowej choroby wątroby oraz wskazań do przeszczepienia wątroby	IIa	C
U chorych z PAH związanym z nadciśnieniem wrotnym należy rozważyć przeszczepienie wątroby po przeanalizowaniu indywidualnej sytuacji danego pacjenta w przypadkach, gdy terapia PAH utrzymuje PVR w zakresie wartości prawidłowych bądź zbliżonych do prawidłowych	IIa	C
Nie zaleca się stosowania leków zarejestrowanych do leczenia PAH u pacjentów z nadciśnieniem wrotnym i niesklasyfikowanym PH (tzn. podwyższone mPAP, wysoki CO i prawidłowy PVR)	III	C

<sup>a</sup>Klasa zaleceń; <sup>b</sup>Poziom wiarygodności danych

Skróty: mPAP, średnie ciśnienie w tętnicy płucnej; CO, rzut serca; PAH, tętnicze nadciśnienie płucne; PH, nadciśnienie płucne; PVR, naczyniowy opór płucny

#### 7.4. Tętnicze nadciśnienie płucne związane z nadciśnieniem wrotnym

Tętnicze nadciśnienie płucne związane z nadciśnieniem wrotnym, określane skrótem PoPH, występuje u 2%–6% chorych z nadciśnieniem wrotnym, przy lub bez współistniejącej choroby wątroby. W rejestrach PAH, chorzy z PoPH stanowią 5%–15% wszystkich pacjentów [543–545]. W rzadkich przypadkach u niektórych chorych z PoPH stwierdza się obecność przetoki wrotno-systemowej przy braku nadciśnienia wrotnego (wrodzone zewnątrzwątrobowe przetoki wrotno-systemowe) [546]. PoPH jest natomiast odrębną jednostką chorobową od zespołu płucno-wątrobowego (HPS, *hepatopulmonary syndrome*), który charakteryzuje się nieprawidłowym poszerzeniem naczyń płucnych i hipoksemią. Należy zauważyć, że HPS i PoPH mogą występować następczo lub współwystępować u chorych z nadciśnieniem wrotnym [547].

##### 7.4.1. Rozpoznanie

Rozpoznanie PoPH ustala się na podstawie obecności niewyjaśnionego w inny sposób przedwłośniczkowego PH u chorych z nadciśnieniem wrotnym lub przetoką wrotno-systemową. Postępowanie diagnostyczne jest takie samo jak u innych chorych z podejrzeniem lub nowo ustalonym rozpoznaniem PH. Echokardiografia przekłatkowa jest zwykle pierwszym nieinwazyjnym badaniem wykonywanym u chorych z podejrzeniem PH, jest też zalecana jako badanie przesiewowe u chorych kwalifikowanych do przeszczepienia wątroby. Ze względu na podwyższone wartości CO u pacjentów z chorobą wątroby, TRV przeszacowuje zwykle wartość PAP u tych chorych. Wobec tego RHC z pełną oceną hemodynamiczną jest niezbędne do potwierdzenia rozpoznania PH i różnicowania PAH (przy podwyższonych wartościach PVR) od niesklasyfikowanego PH (przy prawidłowych wartościach PVR).

##### 7.4.2. Leczenie

U chorych z niesklasyfikowanym PH (tzn. mPAP >20 mm Hg, podwyższonym CO oraz PVR ≤2,0 WU) należy regularnie wykonywać badania kontrolne, nie należy jednak stosować u nich leków zarejestrowanych do leczenia PAH.

W leczeniu chorych z ustalonym rozpoznaniem PoPH stosuje się te same zasady, co w leczeniu innych chorych z PAH, biorąc pod uwagę nasilenie podstawowej choroby wątroby, wskazania do przeszczepienia wątroby oraz potencjalny wpływ leku swoistego dla PAH na wymianę gazową, która może ulec pogorszeniu w przypadku stosowania leków rozszerzających naczynia u chorych z PoPH [548, 549]. Chorych z PoPH można zasadniczo leczyć wszystkimi lekami zarejestrowanymi do stosowania w PAH, pamiętając jednak, że chorych tych wyłącza się zwykle z badań rejestracyjnych. Niemniej jednak różne serie przypadków wspierają stosowanie leków zarejestrowanych do leczenia PAH u chorych z PoPH. Największa opublikowana dotychczas seria przypadków dotyczyła 574 chorych z PoPH leczonych różnymi lekami swoistymi dla PAH, głównie z klas PDE5i lub ERA, w monoterapii lub w skojarzeniu [545]. U większości z nich (56,8%) w momencie ustalenia rozpoznania PAH niewydolność wątroby mieściła się w klasie A według klasyfikacji Childa–Pugha. Podczas pierwszej wizyty kontrolnej, wyznaczanej 4,5 miesiąca po rozpoczęciu leczenia, stwierdzano poprawę w zakresie parametrów hemodynamicznych, klasy czynnościowej WHO-FC, 6MWT, oraz BNP/NT-proBNP. Przeżycie 5-letnie wynosiło 51%. U chorych z łagodną chorobą wątroby głównymi przyczynami zgonu były progresja PAH oraz choroby nowotworowe, natomiast u chorych z bardziej zaawansowaną niewydolnością wątroby, zgon spowodowany był najczęściej powikłaniami choroby wątroby. Przeżycie 5-letnie u chorych po przeszczepieniu wątroby (n = 63) wynosiło 81%.

Jedynym RCT poświęconym leczeniu PoPH było 12-tygodniowe badanie PORTICO, w którym 85 chorych losowo przydzielono do grup przyjmujących macytentan (n = 43) lub placebo (n = 42) [168]. Badanie PORTICO osiągnęło swój pierwszorzędowy punkt końcowy, wykazując istotne zmniejszenie PVR od wartości wyjściowej (współczynnik średniej geometrycznej 0,65; 95% CI, 0,59–0,72;  $P < 0,0001$ ). Nie stwierdzono natomiast różnic między grupą badaną a grupą kontrolną w odniesieniu do drugorzędowych punktów końcowych, to znaczy klasy czynnościowej WHO-FC, wyniku 6MWT oraz stężenia NT-proBNP.

#### 7.4.2.1. Przeszczepienie wątroby

Nadciśnienie wrotno-płucne nie jest *per se* wskazaniem do przeszczepienia wątroby. Tętnicze nadciśnienie płucne stanowi poważne zagrożenie dla chorych, u których wskazaniem do przeszczepienia wątroby jest zaawansowana choroba wątroby. W historycznej serii przypadków Mayo Clinic, ciężkie PAH z mPAP  $\geq 50$  mm Hg wiązało się ze śmiertelnością w okresie pooperacyjnym na poziomie 100%. U chorych z mPAP 35–50 mm Hg i PVR  $> 3,0$  WU, śmiertelność nadal wynosiła 50% [550]. U pacjentów z PAH kwalifikowanych do przeszczepienia wątroby farmakoterapia celowana skutecznie poprawia parametry hemodynamiczne i umożliwia kwalifikację do przeszczepienia wątroby [545, 551–554]. Nie ustalono natomiast jednoznacznie kryteriów hemodynamicznych warunkujących skuteczność przeszczepienia wątroby. Międzynarodowe Towarzystwo Transplantacji Wątroby zaproponowało docelowe wartości parametrów hemodynamicznych obejmujące mPAP  $< 35$  mm Hg i PVR  $< 5$  WU lub mPAP  $\geq 35$  mm Hg i PVR  $< 3$  WU u chorych przyjmujących leki swoiste dla PAH, przyznając jednocześnie, że kryteria te wymagają dalszej walidacji [175]. Wartość mPAP  $\geq 45$  mm Hg uznaje się za bezwzględne przeciwwskazanie do przeszczepienia

wątroby [175]. U chorych z PoPH po skutecznym zabiegu przeszczepienia wątroby często możliwa jest deeskalacja lub całkowite odstawienie farmakoterapii swoistej dla PAH. Działanie takie wymaga jednak podjęcia indywidualnej decyzji [551, 554].

#### 7.5. Tętnicze nadciśnienie płucne związane z wrodzonymi wadami serca u dorosłych

Obecność PH u dorosłych z CHD ma negatywny wpływ na naturalny przebieg CHD, pogarszając stan kliniczny chorych oraz ogólne wyniki leczenia [555]. Tętnicze nadciśnienie płucne związane z CHD u dorosłych jest zaliczane do grupy 1. PH w klasyfikacji klinicznej (tab. 6) i obejmuje bardzo niejednorodną populację pacjentów. W celu ustalenia dalszego postępowania należy wykluczyć pozawłósczkowe PH u dorosłych z CHD (np. skurczową lub rozkurczową niewydolność komory systemowej współistniejącą z przeciekiem lub złożoną CHD u dorosłego oraz niewydolnością systemowej zastawki przedsionkowo-komorowej). Chcąc umożliwić dokładniejszą charakterystykę PAH w przebiegu CHD u dorosłych, opracowano specjalną klasyfikację kliniczną (tab. 21). W niektórych przypadkach złożonych CHD występują wrodzone nieprawidłowości naczyniowego łożyska płucnego, prowadząc do segmentalnego PH. W przebiegu segmentalnego PH nadciśnienie stwierdza się w jednym lub więcej, ale nie wszystkich, segmentach płuc(a), a w każdym z zajętych segmentów możliwe jest stwierdzenie nadciśnienia o innym nasileniu, przy hipoplazji naczyń płucnych w innych częściach płuc. Zarośnięcie tętnicy płucnej z ubytkiem przegrody międzykomorowej i wytworzeniem krążenia obocznego systemowo-płucnego jest najczęstszym schorzeniem. Do rozwoju segmentalnego PH mogą również prowadzić inne złożone CHD.

**Tabela 21.** Klasyfikacja kliniczna tętniczego nadciśnienia płucnego związanego z wrodzonymi wadami serca

##### (1) Zespół Eisenmengera

Obejmuje wszystkie duże wewnątrz- i pozasercowe ubytki, które rozpoczynają się jako przecieki systemowo-płucne, a z czasem prowadzą do bardzo dużego wzrostu PVR i powodują przeciek odwrócony (płucno-systemowy) lub dwukierunkowy. Zwykle stwierdza się sinicę, erytrocytozę wtórną i zajęcie wielu narządów. Zamykanie ubytków jest przeciwwskazane

##### (2) PAH związane z dominującymi przeciekami systemowo-płucnymi

- Możliwe do korekcji<sup>a</sup>
- Niemożliwe do korekcji (nieoperacyjne)

Dotyczy chorych z ubytkami umiarkowanej i dużej wielkości, wzrostem PVR łagodnym do umiarkowanego, zasadniczo obecnym przeciekiem systemowo-płucnym, bez sinicy w spoczynku

##### (3) PAH u chorych z małymi/przypadkowo wykrytymi ubytkami<sup>b</sup>

Istotny wzrost PVR u chorych z ubytkami nieistotnymi hemodynamicznie (zwykle ubytek przegrody międzykomorowej o efektywnej średnicy  $< 1$  cm i ubytek przegrody międzyprzedsionkowej o efektywnej średnicy  $< 2$  cm w badaniu echokardiograficznym), które *per se* nie są odpowiedzialne za wzrost PVR. Obraz kliniczny jest bardzo podobny do IPAHA. Zamykanie ubytków jest przeciwwskazane

##### (4) PAH u chorych po operacjach korekcyjnych serca

Wrodzona wada serca została skorygowana, ale PAH albo utrzymuje się w bezpośrednim okresie pooperacyjnym, albo nawraca/ rozwija się w okresie kilku(nastu) miesięcy lub lat po zabiegu, przy braku istotnych hemodynamicznie zmian pooperacyjnych

<sup>a</sup>Operacyjnie lub przezskórnym. Zamykanie przecieków — patrz tab. zaleceń 18; <sup>b</sup>Wielkość ta odnosi się do chorych dorosłych, jednak również u dorosłych sama wielkość ubytku może być niewystarczająca do określenia istotności hemodynamicznej wady. Należy wziąć pod uwagę gradient ciśnienia, wielkość i kierunek przecieku oraz stosunek przepływu płucnego do systemowego

Skróty: IPAHA, idiopatyczne tętnicze nadciśnienie płucne; PAH, tętnicze nadciśnienie płucne; PVR, naczyniowy opór płucny

PAH występuje u około 3%–7% wszystkich dorosłych z CHD. Częściej stwierdza się je u kobiet, a zapadalność zależy od rodzaju wady, rosnąc z wiekiem chorych oraz wiekiem w momencie zamknięcia przecieku [556]. Szacowane występowanie PAH u chorych po operacji korekcyjnej prostej wady serca wynosi 3% [557]. Epidemiologia PAH związanego z CHD u dorosłych zapewne ulegnie zmianie w miarę postępów w diagnostyce i terapii w dziedzinie kardiologii dziecięcej, skutkując niższą liczbą dorosłych z prostymi CHD oraz wyższą liczbą chorych ze złożonymi wadami oraz/lub po operacjach zamknięcia przecieku, u których PAH wystąpiło po raz pierwszy w wieku dorosłym [558].

W obrazie klinicznym zespołu Eisenmengera, zaawansowanej postaci PAH związanego z CHD u dorosłych, obserwuje się wielonarządowe następstwa przewlekłej hipoksemii, takie jak sinica i zaburzenia hematologiczne, w tym wtórna erytrocytoza i małopłytkowość. Głównymi objawami są duszność, męczliwość i omdlenia. U chorych z zespołem Eisenmengera mogą również wystąpić krwotoczenie, bóle w klatce piersiowej, zdarzenia mózgowo-naczyniowe, ropnie mózgu, zaburzenia krzepliwości krwi i nagła śmierć. Chorzy z CHD i zespołem Downa stanowią grupę podwyższonego ryzyka wystąpienia zespołu Eisenmengera.

### 7.5.1. Rozpoznanie i ocena ryzyka

Postępowanie diagnostyczne w PAH związanym z CHD u dorosłych powinno być oparte na obecności objawów i obejmować wywiad chorobowy, badanie przedmiotowe, PFT, ABG, badania obrazowe (zwłaszcza echokardiograficzne), a także próby wysiłkowe i oznaczenia laboratoryjne. Należy pamiętać, że standardowe kryteria echokardiograficzne wykrywania PH mogą nie mieć zastosowania do złożonych CHD u dorosłych [559]. Do ustalenia rozpoznania PAH i ukierunkowania dalszego leczenia niezbędne jest cewnikowanie prawego serca z pomiarami oksymetrycznymi w celu obliczenia stosunku przepływu płucnego do systemowego (Qp/Qs). U chorych z przeciekami wewnątrzsercowymi należy unikać metody termodylucji. Najdokładniejsza jest bezpośrednia metoda Ficka. Erytrocytoza może skutkować przeszacowaniem naczyniowego oporu płucnego [560]. Wyniki inwazyjnych badań hemodynamicznych należy interpretować (patrz rozdz. 5.1.12) w kontekście wieloparametrycznej oceny wydolności wysiłkowej, badań laboratoryjnych i obrazowych.

Do predyktorów złego rokowania u chorych z PAH związanym z CHD u dorosłych zaliczają się: klasa czynnościowa III–IV według WHO-FC, nietolerancja wysiłku oceniana w 6MWT lub pomiarze  $VO_2$ , hospitalizacja w związku z niewydolnością prawokomorową w wywiadzie, wyniki oznaczeń laboratoryjnych (NT-proBNP >500 pg/ml, białko C-reaktywne >10 mg/ml, wysokie stężenie kreatyniny i niskie stężenie albuminy w surowicy), niedobór żelaza oraz

wskazniki echokardiograficzne niewydolności RV [559, 561]. W porównaniu z chorymi z IPAH, przebieg choroby u pacjentów z zespołem Eisenmengera może być względnie stabilny w perspektywie długoterminowej. Przeciek prawo-lewy odciąża prawą komorę, dzięki czemu utrzymany jest CO kosztem hipoksemii i sinicy. Niemniej jednak, biorąc pod uwagę tak zwany błąd „czasu nieśmiertelności” (*immortal time bias*), rokowanie w zespole Eisenmengera nie jest tak korzystne, jak zwykle się uważa [562].

Tak jak w innych postaciach PAH istotną rolę w ukierunkowaniu leczenia odgrywa ocena ryzyka. Opisano czynniki ryzyka swoiste dla zespołu Eisenmengera. W dużym badaniu wielośrodkowym wykazano, że umieralność dorosłych z zespołem Eisenmengera była związana z obecnością przecieków zlokalizowanych przed zastawką trójdzielną, zaawansowanym wiekiem, niskim wysyceniem krwi tętniczej tlenem w spoczynku, brakiem rytmu zatokowego oraz obecnością wysięku osierdziowego [563].

### 7.5.2. Leczenie

Wyniki leczenia PAH związanego z CHD u dorosłych poprawiły się wraz z dostępnością nowych leków swoistych dla PAH, postęпами w zakresie leczenia chirurgicznego i postępowania w okresie okołoperacyjnym oraz wprowadzeniem wielospecjalistycznego podejścia zespołowego w ośrodkach zajmujących się leczeniem PH. Opiekę nad tymi chorymi powinni sprawować lekarze specjaliści. Istotnymi aspektami leczenia są edukacja chorych, modyfikacja zachowania oraz wsparcie społeczne i psychologiczne.

Zamknięcie przecieku (operacyjne lub przeszskórne) można rozważyć wyłącznie u chorych z przeciekiem systemowo-płucnym, bez istotnie podwyższonego PVR. W wytycznych ESC dotyczących leczenia osób dorosłych z wrodzonymi wadami serca z 2020 roku sformułowano kryteria zamknięcia przecieku w oparciu o iloraz przepływu płucnego do systemowego (Qp/Qs) oraz PVR (wartość wyjściowa i/lub po celowanym leczeniu PAH) [101]. Decyzja dotycząca zamknięcia przecieku nie powinna być podejmowana wyłącznie na podstawie pomiarów hemodynamicznych, a powinna być następstwem wdrożenia wieloparametrycznej strategii diagnostycznej. Zamknięcie przecieku nie jest, na przykład, wskazane u chorych z desaturacją wysiłkową stwierdzoną w 6MWT lub CPET ani u chorych z erytrocytozą wtórną sugerującą dynamiczne odwrócenie przecieku. Nie istnieją dowody korzyści długoterminowych ze strategii obejmującej początkowo leczenie farmakologiczne PAH a następnie operację naprawczą CHD (*treat-and-repair approach*) u chorych z PAH związanym z CHD u dorosłych z dominującym przeciekiem systemowo-płucnym, potrzebne są zatem badania prospektywne [564]. Zamknięcie przecieku jest przeciwwskazane u wszystkich chorych z zespołem Eisenmengera, może mieć również niekorzystny wpływ na chorych z niewielkimi/przypadkowo wykrytymi wadami, u których przebieg choroby jest zbliżony do IPAH [565].

Brakuje danych z badań prospektywnych dotyczących użyteczności testów wazoreaktywności, balonowego testu okluzyjnego lub biopsji płuc w ocenie operacyjności wady oraz normalizacji PVR u chorych po zamknięciu przecieku [566].

U dorosłych z PAH związanym z CHD do pogorszenia klinicznego może dojść w różnych sytuacjach, do których należą na przykład zaburzenia rytmu serca, operacja niekardiochirurgiczna w znieczuleniu ogólnym, odwodnienie lub krwawienie, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe oraz infekcje płucne. Leczenie chirurgiczne należy stosować wyłącznie, gdy jest to konieczne. Operacje należy wykonywać w ośrodkach z wyspecjalizowanym personelem pod nadzorem anestezjologów z doświadczeniem w znieczuleniu dorosłych z CHD i PAH. U chorych z posocznica należy podejrzewać zapalenie wsierdza. U chorych z objawami neurologicznymi lub nowym bólem głowy, zwłaszcza przy niskim wysyceniu krwi tętniczej tlenem i skomplikowana anatomia wady, należy natomiast wykluczyć ropień mózgu. Zaleca się unikanie ciężkiego wysiłku fizycznego, ale łagodna i umiarkowana aktywność fizyczna wydaje się być korzystna [567]. Chorzy powinni otrzymać wszystkie zalecane szczepienia ochronne, a w razie wystąpienia sinicy należy zastosować profilaktykę zapalenia wsierdza. Chociaż pacjentki z przeciekiem lewo-prawym i stabilnym, dobrze kontrolowanym PAH dobrze tolerowały ciążę pod nadzorem specjalistycznym, ciąża u chorych z zespołem Eisenmengera wiąże się z wysoką śmiertelnością matek i powikłaniami dla płodu. Chorym takim należy zatem odradzać zajście w ciążę [568, 569], a skuteczna antykoncepcja jest szczególnie zalecana. U chorych tych zaleca się stosowanie długodziałających, odwracalnych implantów antykoncepcyjnych zawierających lewonorgestrel lub wkładek domacicznych [570].

Wtórna erytrocytoza jest korzystna dla dostatecznego transportu i podaży tlenu. Jeśli to możliwe, należy zatem unikać rutynowych krwiopustów. Postępowanie u chorych z cechami nadlepkości przy hematokrycie >65% powinno obejmować przede wszystkim odpowiednie nawodnienie organizmu. Należy skorygować niedobór żelaza. Przy suplementacji żelaza *i.v.* należy zwrócić szczególną uwagę, by uniknąć wystąpienia zatoru powietrznego w następstwie wlewu dożylnego [571]. Uzupełniająca tlenoterapia nie poprawia przeżycia.

Podanie doustnych leków przeciwzakrzepowych z klasy VKA można rozważyć u chorych z dużymi tętniakami PA ze skrzepliną, nadkomorowymi zaburzeniami rytmu serca oraz zdarzeniami zakrzepowo-zatorowymi w wywiadzie przy niskim ryzyku krwawienia. Oznaczenia międzynarodowego współczynnika znormalizowanego są mniej dokładne u chorych z bardzo wysokim stężeniem hemoglobiny (Hb >20 g/dl), do pobierania krwi u tych chorych należy zatem używać probówek z cytrynianem sodu. W odniesieniu do doustnych leków przeciwkrzepliwych niebędących antagonistami witaminy K (NOAC, *non vitamin Koral anticoagulant*) w dużym badaniu niemieckim

obejmującym analizę ogólnokrajowej bazy danych dorosłych z CHD (tym 106 chorych z zespołem Eisenmengera leczonych NOAC) u pacjentów leczonych NOAC wykazano wyższe długoterminowe ryzyko krwawienia, większą liczbę poważnych sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych oraz wyższą umieralność w porównaniu z chorymi leczonymi VKA. Obserwacje te wskazują, że rozpoczynanie leczenia NOAC powinno być ograniczone do ośrodków z personelem doświadczonym w leczeniu dorosłych z CHD, po starannym rozważeniu potencjalnych korzyści oraz ryzyka [572, 573].

W porównaniu z innymi populacjami z grupy 1. PH, istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania leków zarejestrowanych do leczenia PAH u dorosłych z PAH związanym z wadami serca. Wykazano, że bosentan poprawia 6MWT i zmniejsza PVR u chorych z zespołem Eisenmengera w III klasie WHO-FC [574]. U chorych z bardziej złożonymi wadami stwierdzono mniejsze prawdopodobieństwo odpowiedzi na leki swoiste dla PAH porównaniu z chorymi z prostymi wadami. W RCT oceniającym skuteczność macytentanu w mieszanej grupie pacjentów z zespołem Eisenmengera stwierdzono brak wpływu sposobu leczenia na wyniki 6MWT (poprawę odnotowano zarówno w grupie leczonej, jak i w grupie placebo). U chorych leczonych macytentanem stwierdzono natomiast obniżenie stężenia NT-proBNP oraz zmniejszenie PVR [575].

Doświadczenia z innymi lekami z klas ERA i PDE5i wskazują na korzystne wyniki czynnościowe i hemodynamiczne u chorych z zespołem Eisenmengera [576]. W niewielkim pilotażowym badaniu jednoosrodkowym włączenie iloprostu w nebulizacji u chorych leczonych doustnymi lekami swoistymi dla PAH nie poprawiało 6MWT u chorych z zespołem Eisenmengera [577]. W przypadku uporczywych objawów lub pogorszenia klinicznego, u chorych z zespołem Eisenmengera zaleca się leczenie sekwencyjne ukierunkowane na poprawę objawową, zaczynając od doustnego leku z klasy ERA (lub PDE5i) z następczą eskalacją. W przypadku braku adekwatnej poprawy objawowej w odpowiedzi na leczenie lekami doustnymi, należy proaktywnie rozważyć inne drogi podania leków (*i.v./s.c.*) [578]. U chorych z przeciekiem prawo-lewym po założeniu cewnika centralnego do podawania leków drogą *i.v.* istnieje teoretyczne ryzyko wystąpienia zatoru skrzyżowanego (paradoksalnego), można zatem rozważyć podawanie analogu prostacykliny we wlewie podskórnym.

Działanie farmakoterapii swoistej dla PAH u chorych z dominującym przeciekiem systemowo-płucnym jest znacznie mniej znane. Leki swoiste dla PAH należy stosować u chorych z małymi/przypadkowo wykrytymi wadami [557], jak również u pacjentów z PAH po operacji korekcyjnej wady wśród których śmiertelność jest wyższa w porównaniu z chorymi z zespołem Eisenmengera [579]. Chorych tych włączano do dużych RCT obejmujących stosowanie leków swoistych dla PAH, w ramach diagnostyki należy u nich przeprowadzić kompleksową ocenę ryzyka (tab. 16) [580]. Działanie leków swoistych dla PAH u chorych

**Tabela zaleceń 18** — Zalecenia dotyczące zamknięcia ubytku u pacjentów, u których stosunek przepływu płucnego do systemowego określony na podstawie wyliczonego naczyniowego oporu płucnego wynosi  $>1,5:1$ 

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
U chorych z ASD, VSD lub PDA i PVR $<3$ WU zaleca się zamknięcie ubytku	I	C
U chorych z ASD, VSD lub PDA i PVR w przedziale 3–5 WU należy rozważyć zamknięcie ubytku	IIa	C
U chorych z ASD i PVR $>5$ WU, który w trakcie terapii PAH uległ obniżeniu do $<5$ WU, można rozważyć zamknięcie ubytku	IIb	C
U chorych z VSD lub PDA i PVR $>5$ WU można rozważyć zamknięcie ubytku po starannej kwalifikacji pacjenta w wyspecjalizowanym ośrodku	IIb	C
U chorych z ASD i PVR utrzymującym się na poziomie $>5$ WU pomimo leczenia swoistego dla PAH nie zaleca się zamknięcia ubytku	III	C

Decyzji o zamknięciu ubytku nie należy opierać wyłącznie na parametrach hemodynamicznych; należy zastosować strategię wieloparametryczną (patrz rozdz. 7.5.2)

<sup>a</sup>Klasa zaleceń; <sup>b</sup>Poziom wiarygodności danych

Skróty: ASD, ubytek przegrody międzyprzedsionkowej; PAH, tętnicze nadciśnienie płucne; PDA, przetrwały przewod tętniczy; PVR, naczyniowy opór płucny; VSD, ubytek przegrody międzykomorowej; WU, jednostki Wooda

**Tabela zaleceń 19** — Zalecenia dotyczące tętniczego nadciśnienia płucnego związanego z wrodzonymi wadami serca u dorosłych

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
<b>Ocena ryzyka</b>		
U pacjentów z PAH utrzymującym się po operacji korekcyjnej serca zaleca się ocenę ryzyka	I	C
U chorych z zespołem Eisenmengera należy rozważyć ocenę ryzyka	IIa	C
<b>Leczenie</b>		
Bosentan jest wskazany w celu poprawy wydolności wysiłkowej u pacjentów objawowych z zespołem Eisenmengera [574]	I	B
U chorych z zespołem Eisenmengera zastosowanie uzupełniającej tlenoterapii należy rozważyć wówczas, gdy powoduje ono utrzymujący się wzrost wysycenia tlenem krwi tętniczej i zmniejsza objawy	IIa	C
Należy rozważyć uzupełnienie żelaza u chorych z niedoborem żelaza	IIa	C
U chorych z CHD, w tym zespołem Eisenmengera należy rozważyć podanie innych ERA, PDE5i, riociguatu, analogów prostacyklin oraz agonistów receptora prostacykliny	IIa	C
U dorosłych pacjentów z PAH i CHD po operacji korekcyjnej serca, u których stwierdzono niskie i pośrednie ryzyko, należy rozważyć początkowe leczenie skojarzone doustnymi lekami zarejestrowanymi dla wskazania PAH. U pacjentów z tej grupy, u których stwierdzono wysokie ryzyko, należy rozważyć początkowe leczenie skojarzone obejmujące analogi prostacykliny <i>i.v./s.c.</i>	IIa	C <sup>c</sup>
U dorosłych pacjentów z CHD, w tym z zespołem Eisenmengera, u których nie uzyskano celów leczenia, należy rozważyć sekwencyjną terapię skojarzoną	IIa	C
Jeśli nie występuje istotne krwiopłucie, u chorych z zespołem Eisenmengera i zakrzepicą tętnic płucnych można rozważyć zastosowanie doustnych leków przeciwkrzepiających	IIb	C
Kobietom z zespołem Eisenmengera nie zaleca się zachodzenia w ciążę	III	C
U chorych z zespołem Eisenmengera nie zaleca się rutynowego wykonywania krwiopustu w celu obniżenia nadmiernie wysokich wartości hematokrytu	III	C

<sup>a</sup>Klasa zaleceń; <sup>b</sup>Poziom wiarygodności danych; <sup>c</sup>Poziom wiarygodności danych różni się od przedstawionego w Wytycznych ESC dotyczących leczenia osób dorosłych z wrodzonymi wadami serca z 2020 r., ponieważ liczba pacjentów dorosłych z CHD włączonych do badania AMBITION była bardzo mała

Skróty: CHD, wrodzona wada serca; ERA, antagonisty receptora endotelinowego; *i.v.*, dożylnie; PAH, tętnicze nadciśnienie płucne; PDE5i, inhibitor fosfodiesterazy typu 5; *s.c.*, podskórnie

z segmentalnym PH jest kwestią dyskusyjną [101, 581]. Pomimo obiecujących wyników niektórych serii, opisywano również przypadki pacjentów, u których leczenie takie nie było tolerowane [581]. Podobnie sprzeczne wyniki uzyskano, podając leki swoiste dla PAH chorym po operacji Fontana, oczekiwane są wyniki dalszych badań [582–584].

Metodą leczenia w szczególnych przypadkach, jeżeli nie uzyskano odpowiedzi na leczenie zachowawcze, jest jednoczesowe przeszczepienie płuc i serca lub obu płuc skojarzone z korekcją wady serca. Jej zastosowanie ogra-

niczają jednak mała dostępność narządów i złożoność leczonych tą metodą wad. Śmiertelność, zwłaszcza u chorych po jednoczesowym przeszczepieniu płuc i serca, jest wysoka w pierwszym roku po operacji. W kolejnych latach utrzymuje się jednak na względnie niskim poziomie [585].

## 7.6. Tętnicze nadciśnienie płucne związane ze schistosomatozą

Schistosomatoza jest jedną z najpowszechniejszych przewlekłych chorób zakaźnych, liczba chorych na nią osób

na świecie wynosi około 200 milionów [586, 587]. PAH związane ze schistosomatozą stwierdza się u 5% chorych z wątrobowo-śledzionową postacią choroby [586]. Jest ona zatem wiodącą przyczyną PAH, w szczególności w niektórych regionach Ameryki Południowej, Afryki i Azji. W porównaniu z chorymi z IPAH, u chorych PAH związanym ze schistosomatozą stwierdza się wyższy CO i niższy PVR oraz wyższe wskaźniki przeżywalności [587]. Dane z badań rejestrowych wskazują, że przeżycie chorych z PAH związanym ze schistosomatozą poprawiło się w ostatnich latach dzięki zastosowaniu farmakoterapii swoistej dla PAH [588].

### 7.7. Tętnicze nadciśnienie płucne z cechami zajęcia naczyń żylnych/włosowatych

Ze względu na wspólne czynniki ryzyka, identyczne podłoże genetyczne oraz nieodróżnialny obraz kliniczny, PCH i PVOD należy rozważać jako pojedynczą chorobę zaliczaną do grupy 1. PH (PAH z cechami zajęcia naczyń żylnych/włosowatych) [1, 425, 589]. W przebiegu PVOD/PCH, zmiany pozawłósczkowe stwierdzane w drobnych naczyniach żylnych przegrodowych i przedprzegrodowych obejmują luźną włóknistą przebudowę błony wewnętrznej, która może powodować całkowitą niedrożność światła naczynia [1, 425, 589, 590]. Zmiany te są często związane z PCH, które obejmuje poszerzenie i proliferację włósczek pęcherzykowych, podwajanie i potrajanie liczby warstw w przegrodowych naczyniach włosowatych, których rozkład w obrębie śródmiąższu płuc może być ogniskowy [425, 590].

Około 10% chorych z IPAH spełnia kryteria diagnostyczne PVOD/PCH, w związku z czym najniższa szacowana zapadalność i występowanie PVOD/PCH wynosi <1 przypadek na milion [425]. W przeciwieństwie do IPAH, wśród chorych z PVOD/PCH dominują mężczyźni, a rokowanie jest mniej pomyślne [425, 589, 591]. Rodzinna PVOD/PCH występuje zwykle w młodym wieku u rodzeństwa z jednego pokolenia. Rodzice są zwykle zdrowi, niekiedy spokrewnieni ze sobą, co wskazuje na recesywne dziedziczenie choroby [158, 425, 591]. Dziedziczna PVOD/PCH jest spowodowana przez mutację dwóch alleli w genie *EIF2AK4* [158].

Ponadto PVOD/PCH może wikłać przebieg innych chorób, na przykład SSc [425], lub występować w następstwie ekspozycji na czynniki środowiskowe, takie jak leki alkilujące (cyklofosfamid, mitomycyna C) [34] i rozpuszczalniki (trichloroeten) [38].

#### 7.7.1. Rozpoznanie

Większość chorych zgłasza nieswoistą duszność wysiłkową i zmęczenie [590]. W badaniu przedmiotowym można stwierdzić pałeczkowatość palców i, osłuchowo, trzeszczenia w segmentach przypodstawnych obu płuc [590]. Profil hemodynamiczny PAH w przebiegu PVOD/PCH jest taki sam jak w przedwłósczkowym PH [590, 591]. Nie dochodzi do wzrostu PAWP, ponieważ zmiany w naczyniach płucnych dotyczą drobnych naczyń żylnych i włósczkowych, a ciśnienie wypełniające LA pozostaje prawidłowe [590, 591]. Rozpoznanie PVOD/PCH ustala się w oparciu o wyniki badań wskazujących na zajęcie pozawłósczkowych naczyń żylnych, przewlekły śródmiąższowy obrzęk płuc oraz proliferację kapilar płucnych [1, 590, 591]. Badania te obejmują PFT (obniżona DLCO, często do <50% wartości referencyjnych), ABG (hipoksemia) i TK klatki piersiowej bez kontrastu (podopłucnowe pogrubienie przegród międzyzrazikowych, śródzrazikowe zagęszczenia o typie matowej szyby oraz powiększenie węzłów chłonnych śródpiersia) [1, 425, 589, 591, 592]. Co ważne, u chorych tych po zastosowaniu leków swoistych dla PAH istnieje ryzyko wystąpienia polekowego obrzęku płuc, stwierdzenie którego wskazuje na PVOD/PCH [425, 591]. Identyfikacja mutacji dwóch alleli *EIF2AK4* jest wystarczająca do rozpoznania dziedzicznej PVOD/PCH [158, 591, 592]. Biopsja płuca jest niebezpieczna u chorych z PH, dlatego nie jest zalecana w diagnostyce PVOD/PCH [1, 425].

#### 7.7.2. Leczenie

Nie ma ustalonej farmakoterapii PVOD/PCH [425]. W porównaniu z IPAH, PVOD/PCH cechuje się niepomyślnym rokowaniem i ograniczoną odpowiedzią na farmakoterapię swoistą dla PAH, z dodatkowym ryzykiem obrzęku płuc spowodowanego zwężeniem naczyń żylnych [425, 591].

**Tabela zaleceń 20** — Zalecenia dotyczące tętniczego nadciśnienia płucnego z cechami zajęcia naczyń żylnych/włosowatych

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
Zaleca się ustalenie rozpoznania PAH z cechami zajęcia naczyń żylnych i/lub włosowatych (PVOD/PCH) na podstawie łącznej oceny objawów klinicznych i radiologicznych, wyników ABG, PFT oraz badań genetycznych [591]	I	A
W celu potwierdzenia rozpoznania dziedzicznej PVOD/PCH zaleca się identyfikację bi-allelicznej mutacji <i>EIF2AK4</i> [158, 591]	I	A
Wskazane jest, niezwłocznie po ustaleniu rozpoznania, kierowanie chorych z PVOD/PCH do ośrodka transplantacyjnego w celu odpowiedniej oceny	I	C
U chorych z PVOD/PCH można rozważyć zastosowanie leków zarejestrowanych do leczenia PAH przy starannym monitorowaniu objawów klinicznych i parametrów wymiany gazowej	IIb	C
Biopsja płuca nie jest zalecana do potwierdzenia rozpoznania PVOD/PCH	III	C

<sup>a</sup>Klasa zaleceń; <sup>b</sup>Poziom wiarygodności danych

Skróty: ABG, gazometria tętnicza; PAH, tętnicze nadciśnienie płucne; PCH, hemangiomatoza kapilarna płucna; PFT, czynnościowe badania płuc; PVOD, choroba zarostowa żył płucnych

Istnieją doniesienia opisujące niepełną i przejściową poprawę kliniczną u pojedynczych pacjentów z PVOD/PCH w odpowiedzi na farmakoterapię swoistą dla PAH, którą jednak w tej grupie należy stosować niezwykle ostrożnie [425, 591]. W indywidualnych przypadkach można stosować diuretyki, tlenoterapię i leki swoiste dla PAH w powoli zwiększanej dawce [425]. Dlatego też leczenie PVOD/PCH powinno być prowadzone w ośrodkach z dużym doświadczeniem w leczeniu PH, a chorzy powinni być w pełni poinformowani o ryzyku związanym z leczeniem [425]. Pojedyncze doniesienia sugerują potencjalne korzyści leczenia immunomodulującego, wymaga ono jednak dalszych badań [593]. Jedyną metodą pozwalającą na wyleczenie PVOD/PCH jest LTx. Chorych należy kierować już w momencie ustalenia rozpoznania do ośrodka transplantacyjnego w celu kwalifikacji do przeszczepienia [425, 591]. Rozpoznanie potwierdzone jest wówczas w badaniu histopatologicznym usuniętych płuc [590].

### 7.8. Nadciśnienie płucne u dzieci

Nadciśnienie płucne może wystąpić u osób w każdym wieku, również u niemowląt i dzieci. Nadciśnienie płucne u dzieci ma wiele wspólnych cech z PH u dorosłych. Istnieją jednak również istotne różnice w zakresie epidemiologii, etiologii, genetyki, związanych z wiekiem aspektów diagnostyki i leczenia oraz monitorowania przebiegu choroby. Istotną i koncepcyjnie odrębną cechą PH u dzieci jest uszkodzenie krążenia płucnego na etapie rozwoju płodowego, w wieku noworodkowym lub dziecięcym.

#### 7.8.1. Epidemiologia i klasyfikacja

Roczny współczynnik zapadalności na PH u dzieci wynosi 64 przypadki na milion dzieci [594]. Rozkład poszczególnych etiologii PH u dzieci różni się od PH u dorosłych [594–596]. Tętnicze nadciśnienie płucne to najczęstsza postać PH u dzieci, a znakomita większość (82%) przypadków to niemowlęta z przejściowym PAH (tj. PPHN lub w przebiegu możliwych do skorygowania wad przeciekowych). Większość pozostałych przypadków PAH u dzieci to dzieci z IPAH, HPAH lub nieodwracalnym PAH związanym z CHD. Opisywane współczynniki zapadalności na IPAH/HPAH i (nieprzejściowe) PAH związane z CHD wynoszą odpowiednio 0,7 i 2,2/milion dzieci, a współczynniki chorobowości szacuje się odpowiednio na 4,4 i 15,6/milion dzieci [594]. Inne choroby związane z PAH (tab. 6), choć rzadko, również występują u dzieci.

Kolejny istotny odsetek (34%–49%) dzieci z nieprzejściowym PH stanowią noworodki i niemowlęta z PH związanym z chorobami układu oddechowego, w szczególności rozwojowymi chorobami płuc, w tym dysplazją oskrzelowo-płucną (BPD, *bronchopulmonary dysplasia*), wrodzoną przepukliną przepony (CDH, *congenital diaphragmatic hernia*) i wrodzonymi wadami naczyń płucnych [594–598]. Pacjenci ci tworzą istotną, odrębną grupę dzieci z PH i zalicza się ich obecnie do grupy 3. PH, w której PH związane jest z rozwojową chorobą płuc (tab. 6; tab. S7). Istotny,

rosnący odsetek dzieci z PH związanym z chorobami układu oddechowego stanowią wcześniaki z BPD. W tej kategorii klinicznej ujmowane są również nowo poznane genetyczne rozwojowe choroby płuc — w tym dysplazja pęcherzykowo-włośniczkowa, choroby płuc związane z mutacją *TBX4* oraz zaburzenia metabolizmu surfaktantu (ryc. 10) [599].

Inną odrębną cechą PH u dzieci jest wysokie obciążenie zaburzeniami genetycznymi. Nadciśnienie płucne u dzieci związane jest często z zaburzeniami chromosomalnymi, genetycznymi i innymi zespołami wad rozwojowych (11%–52%). Podobnie jak u dorosłych, mutacje genetyczne związane z patogenezą HPAH stwierdza się u 20%–30% chorych bez wywiadu HPAH w rodzinie. U dzieci z HPAH szczególnie często stwierdza się warianty genów *TBX4* i *ACVRL1* [600, 601]. Dodatkowo u 17% dzieci z PAH stwierdza się zaburzenia współlistniejące o ustalonym związku z PAH, między innymi trisomię 21. Wreszcie, u 23% dzieci z PAH w badaniach genetycznych stwierdza się zmienność liczby kopii genów niekojarzonych wcześniej z PH [600, 602, 603].

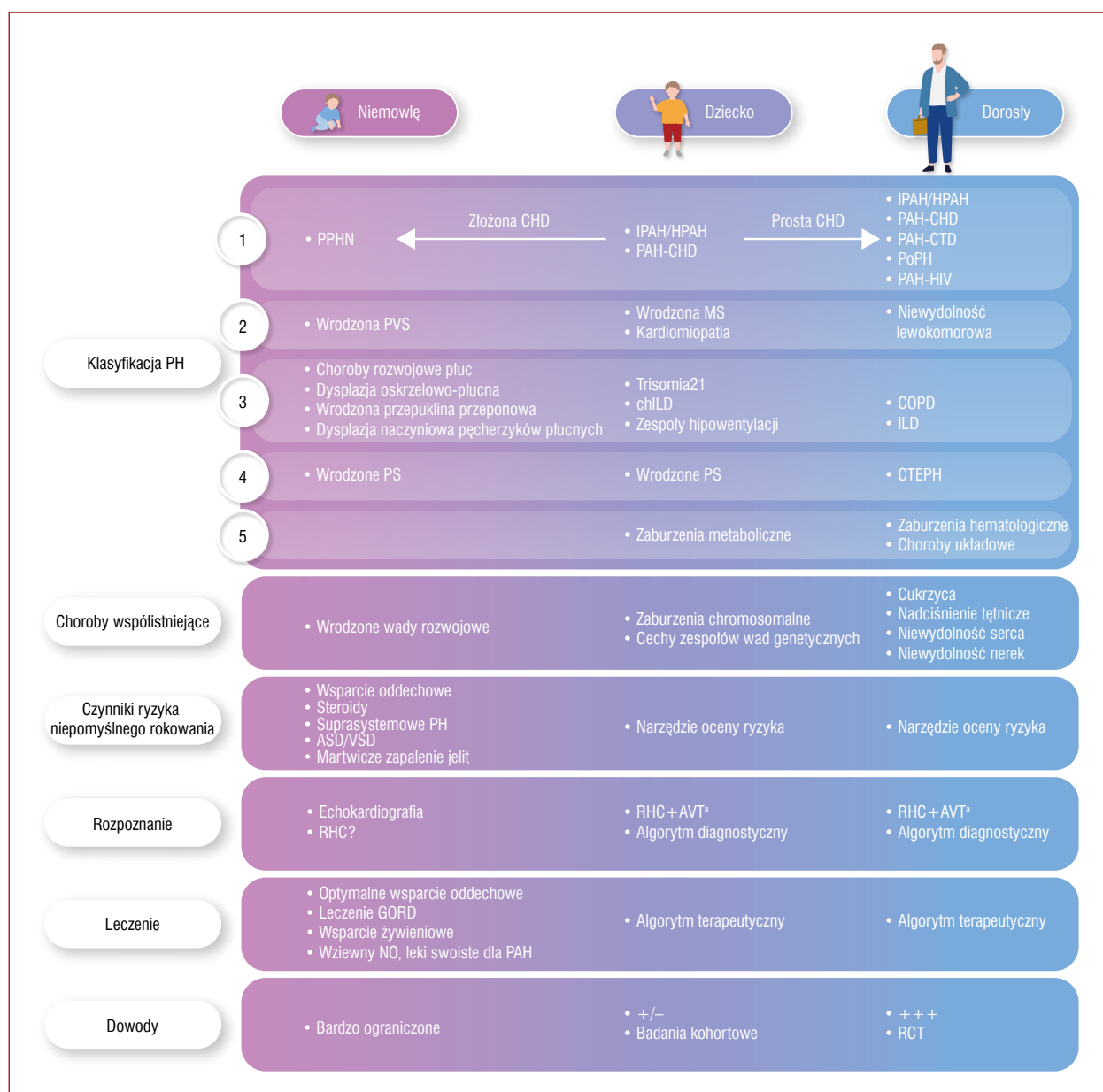
Biorąc pod uwagę częsty związek PAH u dzieci z wadami chromosomalnymi, genetycznymi i zespołami zaburzeń (w przebiegu których mechanizm PAH jest generalnie nieznan), w celu określenia etiologii i chorób współlistniejących oraz zidentyfikowania członków rodziny z grupy ryzyka można rozważyć wykonanie badań genetycznych. Działania te należy jednak poprzedzić poradnictwem genetycznym, którym objęte powinno być dziecko i jego rodzina (patrz rozdz. 5.1.13).

Klasyfikacja kliniczna PH (tab. 6) ma również zastosowanie do PH u dzieci. Aby poprawić zastosowanie klasyfikacji do niemowląt i dzieci z PH, dokonano jej adaptacji, aby ująć w niej PH związane z różnymi wrodzonymi chorobami serca i płuc lub innymi chorobami wieku dziecięcego (tab. S5–S8) [599].

#### 7.8.2. Rozpoznanie i ocena ryzyka

W przeszłości definicja PH u dzieci w wieku >3 miesięcy była identyczna jak u dorosłych. Definicja PH zarówno u dorosłych, jak i u dzieci została obecnie zmieniona, obejmując mPAP >20 mm Hg. Wpływ mPAP w zakresie 21–24 mm Hg na wyniki u dzieci nie jest znany. W celu zapewnienia spójności i ułatwienia przenoszenia opieki nad chorymi z ośrodków pediatrycznych do ośrodków referencyjnych PH dla dorosłych, również u dzieci zaleca się stosowanie zaktualizowanej definicji PH. Nie istnieją obecnie zalecenia dotyczące leczenia PH w tej grupie dzieci (mPAP 21–24 mm Hg).

Odnosząc się do nowo wprowadzonego kryterium PVR >2 WU do wykrywania przedwłośniczkowego PH u dorosłych, PVR był poprzednio ujęty w definicji PAH u dzieci. Zwykle u dzieci dokonuje się indeksacji przepływów, zakładając, że przepływ systemowy i płucny zmieniają się proporcjonalnie do wielkości ciała, w przeciwieństwie do gradientu przepłucnego, który pozostaje



**Rycina 10.** Nadciśnienie płucne u noworodków, dzieci i dorosłych

<sup>a</sup>U chorych z PAH idiopatycznym, dziedzicznym lub związanym z działaniem leków. Nadciśnienie płucne u noworodków i niemowląt istotnie różni się pod względem etiologii, patofizjologii, oceny ryzyka i leczenia od PH u starszych dzieci i dorosłych, natomiast PH u starszych dzieci ma więcej wspólnych cech z PH u dorosłych

Skróty: ASD, ubytek przegrody międzyprzedsionkowej; AVT, ostry test wazoreaktywności; CHD, wrodzona wada serca; COPD, przewlekła obturacyjna choroba płuc; CTEPH, przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne; GORD, choroba refluksowa przełyku; HPAH, dziedziczne tętnicze nadciśnienie płucne; ILD, śródmiąższowa choroba płuc; IPAH, idiopatyczne tętnicze nadciśnienie płucne; MS, zwężenie zastawki mitralnej; NO, tlenek azotu; PAH, tętnicze nadciśnienie płucne; PAH-CHD, PAH związane z wrodzoną wadą serca; PAH-CTD, PAH związane z chorobami tkanki łącznej; PAH-HIV, PAH związane z zakażeniem HIV; PH, nadciśnienie płucne; PoPH, nadciśnienie wrotno-płucne; PPHN, przetrwałe nadciśnienie płucne u noworodków; PS, zwężenie tętnic płucnych; PVS, zwężenie żył płucnych; RCT, badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną; RHC, cewnikowanie prawego serca; VSD, ubytek przegrody międzykomorowej

niezmieniony. Ponieważ przepływ jest mianownikiem w równaniu do obliczania wartości PVR, podkreśla się potrzebę indeksacji PVR u dzieci, zaś kryterium wskaźnika oporu płucnego naczyniowego (PVRI, *pulmonary vascular resistance index*)  $\geq 3 \text{ WU} \times \text{m}^2$  w definicji PAH u dzieci nie ulega zmianie [599].

Biorąc pod uwagę bardzo zróżnicowaną etiologię PH u dzieci, metodyczna i kompleksowa diagnostyka jest niezbędna w celu jednoznacznego ustalenia rozpoznania i zaplanowania leczenia. Tak jak u dorosłych, IPAH jest rozpoznaniem przez wykluczenie. Zalecana jest diagnostyka zbliżona do stosowanej u dorosłych, dostosowana



do specyfiki PH u dzieci [599]. U wcześniaków z BPD należy wykonywać badania przesiewowe w kierunku PH ze względu na częstość jego występowania i istotny wpływ na wyniki kliniczne w tej populacji [604].

Również u dzieci RHC jest „złotym standardem” defini tywnego ustalenia rozpoznania oraz określenia charakteru PH. Badanie to dostarcza również istotnych danych do stratyfikacji ryzyka [604a, 605]. U dzieci z IPAH/HPAH zaleca się test wazoreaktywności w celu identyfikacji pacjentów mogących odnieść korzyść z leczenia dużymi dawkami CCB. Kryteria stosowane do identyfikacji dodatniej odpowiedzi w warunkach ostrych u dorosłych pozwalają zidentyfikować dzieci, które mogą odnieść trwałą korzyść z leczenia CCB, kryteria te jednak nie definiują odwracalności PAH czy możliwości operacyjnej korekcji wady u dzieci z CHD. Ze względu na możliwość wystąpienia poważnych powikłań po RHC u dzieci z PH (które dotyczą 1%–3% przypadków, zwłaszcza młodszych niemowląt i dzieci w gorszym stanie klinicznym), decyzję o wykonaniu badania należy podejmować indywidualnie po rozważeniu ryzyka i korzyści [605]. Cewnikowanie serca u dzieci z PAH powinno być wykonywane wyłącznie w ośrodkach referencyjnych z personelem doświadczonym w leczeniu PH u dzieci. Wskazania do powtórzenia RHC u dzieci z PH nie są obecnie dobrze zdefiniowane.

Leczenie dzieci z PAH oparte jest na stratyfikacji ryzyka [599]. Czynniki związane z gorszym rokowaniem w PAH u dzieci są podobne do opisywanych u dorosłych i obejmują wystąpienie klinicznych objawów niewydolności RV, progresję objawów, klasę III/IV WHO-FC, pewne parametry echokardiograficzne (np. TAPSE) oraz podwyższone stężenie NT-proBNP w surowicy. Wskazywano, że wynik  $<350$  m w 6MWT również jest związany z gorszym rokowaniem u dzieci z PH, niemniej jego wartość nie jest potwierdzona w populacji młodszych dzieci. Dalszymi czynnikami rokowniczymi w PAH u dzieci są zaburzenia przyrostu masy ciała oraz zmienne hemodynamiczne, takie jak RAP  $>10$  mm Hg, stosunek ciśnienia płucnego do systemowego  $>0,7$  i PVRI  $>20$  WU  $\times$  m<sup>2</sup> [602, 606, 607]. Narzędzia do oceny ryzyka u dzieci oparte na tych parametrach zostały zwalidowane retrospektywnie w obserwacyjnych badaniach rejestrowanych [599, 604a].

### 7.8.3. Leczenie

Ostatecznym celem leczenia powinno być wydłużenie przeżycia i umożliwienie uczestnictwa dziecka, bez ograniczeń, we wszystkich aktywnościach typowych dla wieku dziecięcego. W związku z brakiem RCT dotyczących PAH u dzieci, zalecane schematy leczenia są ekstrapolowane z algorytmów stosowanych u dorosłych, wzbogacone o dane z badań obserwacyjnych prowadzonych w populacjach dzieci z PAH [599].

Obserwacyjne badania kohortowe wspierają stosowanie u dzieci schematów leczenia opracowanych dla dorosłych (w tym wyższość leczenia skojarzonego nad

monoterapią) [608]. Oceniane w nich leki, zarejestrowane przez Europejską Agencję Leków (EMA, *European Medicines Agency*) do leczenia dzieci z PAH i nieposiadające rejestracji dla takiego wskazania, wymieniono w tabeli 22.

Algorytm terapeutyczny opracowany dla dzieci, wywodzący się ze strategii stosowanej u dorosłych, oparty jest na stratyfikacji ryzyka i formułuje zalecenia ogólne, leczenie wysokimi dawkami CCB u dzieci z dodatnią odpowiedzią w ostrym teście wazoreaktywności (przy konieczności ścisłego nadzoru ze względu na możliwość niepowodzenia leczenia w dłuższym okresie), leczenie skojarzone lekami podawanymi drogą doustną lub wziewną u dzieci z grupy niskiego ryzyka oraz analogami prostacykliny *i.v./s.c.* u dzieci z grupy wysokiego ryzyka [599].

W przypadku niedostatecznej odpowiedzi na leczenie farmakologiczne lub niedostępności leków u dzieci z ciężkim PH można rozważyć zespolenie Potts’a (wytworzone chirurgicznie lub przezskórnie połączenie między lewą PA a aortą zstępującą), BAS lub LTx (patrz rozdz. 6.3.6.1 i 6.3.8) [599]. Opisywane doświadczenie kliniczne z zespoleniem Potts’a ograniczone jest do nieco ponad 100 przypadków, głównie dzieci, przy śmiertelności na poziomie 12%–25% i z wykazanymi korzyściami klinicznymi w podgrupie dzieci z długim okresem obserwacji [456–459].

Monitorowanie efektów leczenia i przebiegu choroby jest kluczowe w leczeniu wszystkich chorych (zarówno dorosłych, jak i dzieci) z PAH. U dzieci z PAH potencjalnym celem leczenia jest poprawa wyniku klinicznej oceny ryzyka obejmującej klasę czynnościową WHO-FC, TAPSE i stężenie NT-proBNP w surowicy [604a, 609].

Zaproponowano nowoczesne algorytmy leczenia niemowląt z PPHN, wykraczają one jednak poza zakres niniejszych wytycznych [610].

Omówione powyżej zalecenia mają zastosowanie u dzieci z PAH. Natomiast grupa niemowląt z PVD, ujmowana w klasyfikacjach jako PH związane z rozwojowymi chorobami płuc i o zróżnicowanej etiologii, wymaga odrębnego postępowania, dostosowanego do specyfiki choroby (ryc. 10).

U wcześniaków z BPD i PH w pierwszej kolejności należy leczyć podstawową chorobę płuc. Niemowlętom tym często dodatkowo podaje się leki swoiste dla PAH, w tym sylденаfil i bosentan. Leki te nie są jednak zarejestrowane przez EMA do stosowania u niemowląt z PH z grupy 3. oraz rozwojowymi chorobami płuc (BPD, CDH). Ich wpływ na wyniki leczenia tej populacji pozostaje niejasny. Brakuje danych umożliwiających rzetelne sformułowanie zaleceń dotyczących leczenia. Dzieci te powinny być leczone przez zespoły wielospecjalistyczne, w skład których wchodzi kardiolog, neonatolog, pulmonolog oraz dietetycy/specjaliści żywienia klinicznego. Chociaż PH u tych niemowląt może ustąpić wraz z ustępowaniem zmian w płucach, opisywano również jego długoterminowe następstwa dla układu krążenia [611, 612].

**Tabela 22.** Dawkowanie leków stosowanych w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego u dzieci

Lek	Dane z badań pediatrycznych	Rejestracja przez Europejską Agencję Leków do stosowania u dzieci z PAH	Piśm.
<b>Inhibitory fosfodiesterazy typu 5 (doustne)</b>			
<b>Sildenafil</b>	RCT, przedłużenie w schemacie otwartym: tolerancja, skuteczność	Tak, u dzieci $\geq 1$ . roku życia Zalecane dawkowanie: u dzieci z m.c. $< 20$ kg: 30 mg/dobę w 3 dawkach podzielonych; u dzieci z m.c. $\geq 20$ kg: 60 mg/dobę w 3 dawkach podzielonych U dzieci należy unikać wyższych dawek ( $> 3$ mg/kg mc./dobę)	[613, 614]
<b>Tadalafil</b>	RCT, schemat otwarty: bezpieczeństwo, tolerancja, parametry farmakokinetyczne	Nie Sugerowane dawkowanie: 0,5–1 mg/kg mc./dobę w dawce pojedynczej Dawka maksymalna: 40 mg/dobę Badanie wyłącznie u dzieci w wieku $> 3$ lat	[615, 616]
<b>Antagoniści receptora endotelinowego (doustne)</b>			
<b>Bosentan</b>	Schemat otwarty, bez grupy kontrolnej: bezpieczeństwo, tolerancja, parametry farmakokinetyczne, skuteczność	Tak, u dzieci $\geq 1$ . roku życia Postać dla dzieci Zalecane dawkowanie: 4 mg/kg mc./dobę w 2 dawkach podzielonych Dawka maksymalna: 250 mg/dobę	[617–620]
<b>Ambrysentan</b>	Schemat otwarty, bez grupy kontrolnej: bezpieczeństwo, tolerancja, parametry farmakokinetyczne	Tak, u dzieci w wieku $> 8$ lat Zalecane dawkowanie: 2,5–10 mg/kg mc./dobę w dawce pojedynczej	[621, 622]
<b>Macytentan</b>	Niewystarczające dane dotyczące stosowania u dzieci Schemat otwarty, prowadzone obecnie: skuteczność, bezpieczeństwo, parametry farmakokinetyczne u dzieci w wieku 2–18 lat	Nie	
<b>Analogi prostacykliny (i.v./s.c.)</b>			
<b>Epoprostenol i.v.</b>	Badania kohortowe, retrospektywne	Nie Sugerowane dawkowanie: Dawka początkowa: 1–2 ng/kg mc./min bez określonej dawki maksymalnej Dawka docelowa u dzieci wynosi zwykle 40–80 ng/kg mc./min Podwyższenie dawki może być konieczne	[623–626]
<b>Treprostynil i.v./s.c.</b>	Badania kohortowe, retrospektywne: parametry farmakokinetyczne	Nie Sugerowane dawkowanie: Dawka początkowa: 2 ng/kg mc./min bez określonej dawki maksymalnej U dzieci, dawka docelowa wynosi zwykle 50–100 ng/kg mc./min Podwyższenie dawki może być konieczne	[624, 626, 627]
<b>Inne</b>			
<b>Iloprost (wziewny)</b>	Niewystarczające dane dotyczące stosowania u dzieci Niewielkie serie przypadków, retrospektywne	Nie	
<b>Seleksypag (doustny)</b>	Niewystarczające dane dotyczące stosowania u dzieci Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, terapia dodana, prowadzone obecnie: bezpieczeństwo, tolerancja, parametry farmakokinetyczne u dzieci w wieku 2–18 lat	Nie	
<b>Riocyguat (doustny)</b>	Niewystarczające dane dotyczące stosowania u dzieci Schemat otwarty, prowadzone obecnie: bezpieczeństwo, tolerancja, parametry farmakokinetyczne u dzieci w wieku 6–18 lat	Nie	

Skróty: i.v., dożylnie; PAH, tętnicze nadciśnienie płucne; RCT, badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną; s.c., podskórnie

**Tabela zaleceń 21** — Zalecenia dotyczące nadciśnienia płucnego u dzieci

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
<b>Dzieci</b>		
Zaleca się wykonywanie badań diagnostycznych, w tym RHC i ostrego testu wazoreaktywności, oraz leczenie dzieci z PH w wyspecjalizowanych ośrodkach z doświadczeniem w leczeniu PH u dzieci	I	C
U dzieci z PH zaleca się kompleksową diagnostykę w celu ustalenia rozpoznania i zaklasyfikowania do określonej grupy w zależności od etiologii (podobną do stosowanej u dorosłych, ale dostosowaną do wieku pacjentów)	I	C
W celu potwierdzenia rozpoznania PH zaleca się wykonanie RHC, najlepiej przed włączeniem terapii PAH	I	C
U dzieci z IPAH/HPAH zaleca się wykonanie ostrego testu wazoreaktywności w celu identyfikacji pacjentów, którzy mogą odnieść korzyść z leczenia CCB	I	C
Zaleca się, by dodatnią odpowiedź w warunkach ostrych w teście wazoreaktywności u dzieci definiować, podobnie jak u dorosłych, na podstawie obniżenia mPAP o $\geq 10$ mm Hg osiągającego bezwzględną wartość mPAP $\leq 40$ mm Hg przy wzroście lub niezmiennym CO	I	C
U dzieci z PAH zaleca się wdrożenie strategii terapeutycznej opartej na stratyfikacji ryzyka i odpowiedzi na leczenie, ekstrapolowanej ze strategii stosowanej u dorosłych, ale dostosowanej do wieku pacjentów	I	C
U dzieci z PAH zaleca się monitorowanie odpowiedzi na leczenie poprzez seryjną ocenę panelu danych pozyskanych z badania przedmiotowego, echokardiograficznego, markerów biochemicznych i testów wydolności wysiłkowej	I	C
Osiągnięcie i utrzymanie profilu niskiego ryzyka należy uznać za wystarczającą odpowiedź na leczenie u dzieci z PAH	IIa	C
<b>Niemowlęta</b>		
U niemowląt z dysplazją oskrzelowo-płucną zalecane jest wykonanie badania przesiewowego w kierunku PH [628, 629]	I	B
U niemowląt z dysplazją oskrzelowo-płucną (podejrzewaną lub rozpoznaną) i PH, przed włączeniem leczenia PAH zaleca się leczenie choroby płuc — w tym hipoksji, aspiracji i strukturalnej choroby płuc — oraz optymalizację wsparcia oddechowego [630]	I	B
Z uwagi na częste współwystępowanie naczyniowych i śródmiąższowych chorób płuc typowych dla wieku rozwojowego u noworodków i niemowląt z PH należy rozważyć zastosowanie innych strategii diagnostycznych i leczniczych niż te stosowane u starszych dzieci i pacjentów dorosłych	IIa	C

<sup>a</sup>Klasa zaleceń; <sup>b</sup>Poziom wiarygodności danych

Skróty: CCB, antagonisty wapnia; CO, rzut serca; HPAH, dziedziczne tętnicze nadciśnienie płucne; IPAH, idiopatyczne tętnicze nadciśnienie płucne; mPAP, średnie ciśnienie w tętnicy płucnej; PAH, tętnicze nadciśnienie płucne; PH, nadciśnienie płucne; RHC, cewnikowanie prawego serca

## 8. NADCIŚNIENIE PŁUCNE ZWIĄZANE Z CHOROBYMI LEWEGO SERCA (GRUPA 2.)

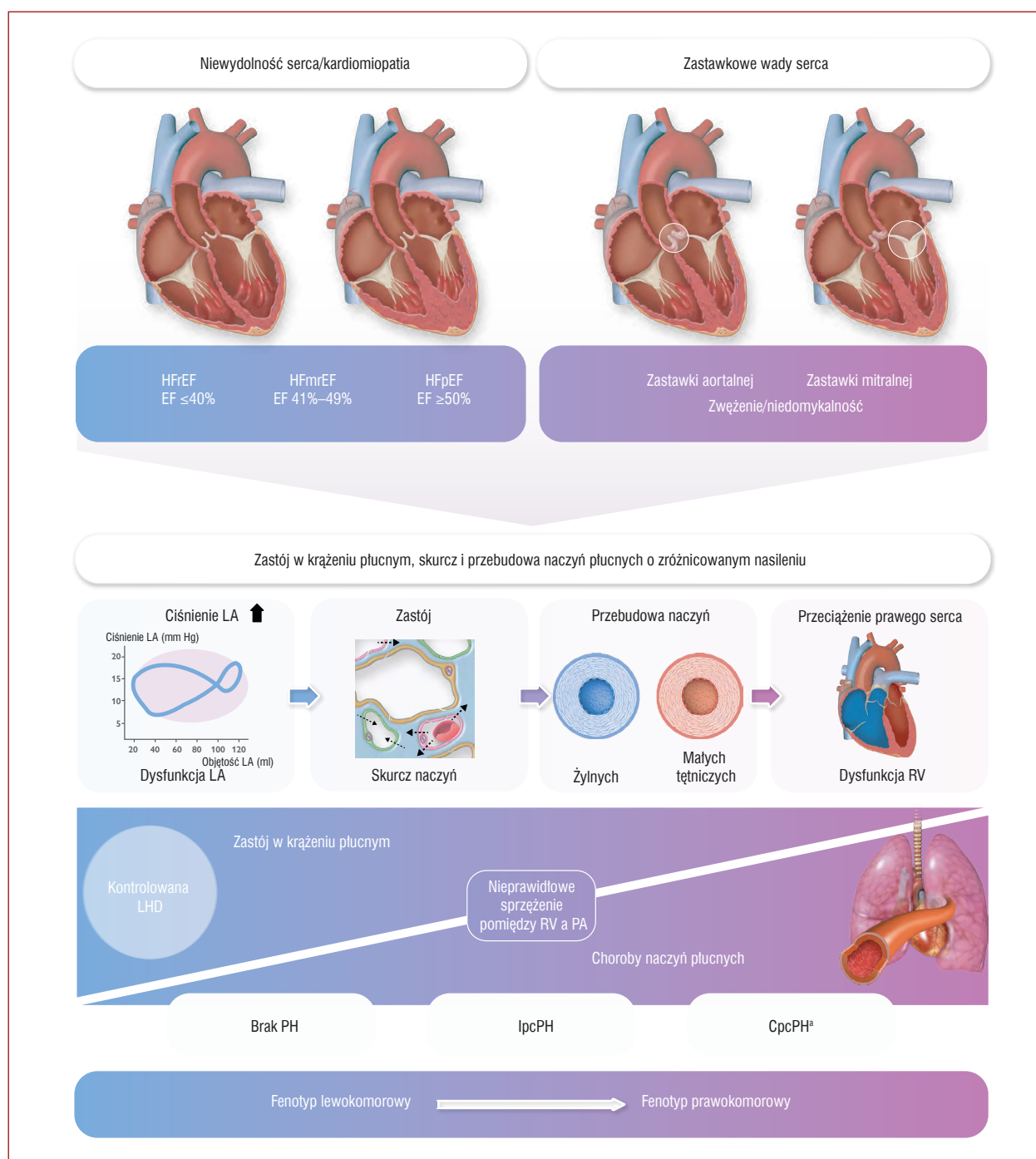
### 8.1. Definicja, rokowanie i patofizjologia

PH i dysfunkcja RV są stwierdzane często i wiążą się z wysoką umieralnością u chorych z LHD [47], w tym chorych z HF z obniżoną (HF<sub>r</sub>EF, *heart failure with reduced ejection fraction*), łagodnie obniżoną (HF<sub>m</sub>rEF, *heart failure with mildly reduced ejection fraction*) lub HF<sub>p</sub>EF, wadami zastawkowymi lewego serca oraz wrodzonymi/nabytymi chorobami układu krążenia prowadzącymi do wystąpienia pozawłósczkowego PH [13, 631–635]. Uznaje się, że PH-LHD jest najpowszechniejszą postacią PH, stanowiącą 65%–80% przypadków PH [47].

Spójnie z ogólnymi definicjami PH, PH-LHD (grupa 2. PH) definiuje się jako mPAP  $>20$  mm Hg i PAWP  $>15$  mm Hg. W ramach pozawłósczkowego PH, IpcPH definiuje się hemodynamicznie jako PVR  $\leq 2$  WU a CpcPH jako PVR  $>2$  WU (tab. 5). Gradient przepływowy rozkurczowy (DPG, *diastolic pressure gradient*) (obliczany jako różnica między dPAP a PAWP) nie jest już stosowany do różnicowania

między IpcPH i CpcPH, ze względu na sprzeczne dane dotyczące rokowania w LHD [142].

U chorych ze wszystkimi LHD wzrost PAP i PVR wiąże się z większym obciążeniem chorobą i mniej korzystnym rokowaniem [13, 631, 633, 635]. W dużym badaniu kohortowym, głównie u pacjentów z pozawłósczkowym PH, wartość PVR  $\geq 2,2$  WU wiązała się z gorszymi wynikami i uznana została za nieprawidłową [13]. Niemniej jednak nawet w tej podgrupie chorych z LHD i CpcPH ryzyko śmierci zwiększa się wraz ze wzrostem PVR. U chorych z zaawansowaną HF<sub>r</sub>EF, jak również z HF<sub>p</sub>EF czy zastawkowymi wadami serca, wartość PVR  $>5$  WU dostarcza dodatkowych informacji rokowniczych i uznawana jest przez lekarzy za istotną klinicznie [142, 450, 631–639]. Podwyższony PVR wydaje się korelować z gorszym przeżyciem w sytuacjach szczególnych, na przykład u chorych poddawanych operacjom korekcyjnym wad zastawkowych [634], przeszczepienia serca [142, 633] lub wszczepienia LVAD [142, 637]. Biorąc pod uwagę dostępne dane, PVR  $>5$  WU może wskazywać na istotną komponentę przedwłósczkową, której obecność może skłaniać lekarzy



**Rycina 11.** Patofizjologia nadciśnienia płucnego związanego z chorobami lewego serca (grupa 2.)

<sup>a</sup>CpcPH definiuje się jako pozawłósczkowe PH przy PVR >2 WU, wartość PVR >5 WU można uznać za dużą komponentę przedwłósczkową. Skróty: CpcPH, złożone pozawłósczkowo-przedwłósczkowe nadciśnienie płucne; HFmrEF, niewydolność serca z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową; HFpEF, niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową; HFrfEF, niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową; IpcPH, izolowane pozawłósczkowe nadciśnienie płucne; LA, przedsionek lewy; LHD, choroba lewego serca; RV, komora prawa; PA, tętnica płucna; PH, nadciśnienie płucne

do kierowania chorych na leczenie specjalistyczne do ośrodków zajmujących się leczeniem PH.

Występowanie PH u chorych z LHD jest trudne do oszacowania. Publikowane wartości uzależnione są od przyjętej metodologii badań diagnostycznych (badania echokardiograficzne lub inwazyjne badań hemodyna-

micznych), punktów odcięcia definiujących PH i badanych populacji. Badania obserwacyjne szacują występowanie PH na 40%–72% u chorych z HFrfEF i 36%–83% u chorych z HFpEF [48, 639–643]. W przypadku definiowania komponenty przedwłósczkowej na podstawie PVR u chorych z HF i pozawłósczkowym PH, CpcPH stwier-

dza się u ~20%–30% chorych [47, 644, 645]. U pacjentów z zastawkowymi wadami serca, PH stwierdza się w badaniu echokardiograficznym u nawet 65% chorych z objawowym zwężeniem zastawki aortalnej [646–651], praktycznie wszystkich pacjentów ze znacznym zwężeniem zastawki mitralnej [652] oraz większości chorych ze znaczną zwyrodnieniową lub czynnościową niedomykalnością zastawki mitralnej. Patofizjologia PH-LHD jest wieloczynnikowa i obejmuje (ryc. 11): (1) początkowy bierny wzrost ciśnienia napełniania LV transmitowany wstecznie do krążenia płucnego; (2) dysfunkcję śródłonka naczyniowego (w tym skurcz naczyniowy) PA; (3) przebudowę drobnych naczyń krwionośnych (żylnych i/lub tętniczych); (4) powiększenie/dysfunkcję RV i czynnościową TR [653–656]; oraz (5) nieprawidłowe sprzężenie pomiędzy RV i układem tętnicy płucnej [656, 657]. Profil hemodynamiczny CpcPH w porównaniu z lpcPH i podwyższony PVR odzwierciedlają nieprawidłowości w obrębie naczyń płucnych, które przyczyniają się do wzrostu obciążenia następczego RV. W następstwie często dochodzi do dysfunkcji RV, która wiąże się z gorszym rokowaniem u chorych z PH-LHD. W przebiegu HFpEF możliwe jest wystąpienie dysfunkcji RV w następstwie swoistych patomechanizmów (ryc. S1). U tych chorych w miarę upływu czasu obserwuje się pogarszanie czynności skurczowej RV, ale nie LV. Zarówno nowa, jak i nasilająca się niewydolność RV stanowi czynnik predykcyjny śmiertelności [658].

PH może również wystąpić u chorych z LHD z innych przyczyn, w tym niezdiagnozowane CTEPH lub PAH. Ponadto choroby dróg oddechowych, takie jak COPD i bezdech senny, współistniejące często u chorych z LHD mogą przyczyniać się do wystąpienia PH i wpływać na rokowanie. U niektórych chorych z HFpEF oraz PH związanym z HFpEF [75, 76] stwierdza się niską wartość DLCO, która jest niezależnym predyktorem wyników leczenia [75].

## 8.2. Rozpoznanie

U chorych z LHD objawy podmiotowe (np. duszność wysiłkowa) i przedmiotowe (np. obrzęki obwodowe) PH nakładają się często na obraz kliniczny choroby podstawowej lewego serca i są głównie nieswoiste. Natomiast w przypadkach, gdzie zastój w krążeniu płucnym lub wysięk w jamie opłucnowej wskazują na LHD jako podłoże PH, inne aspekty obrazu klinicznego mogą wskazywać na obecność istotnego PH (patrz rozdz. 5.1.1).

Rutynowe badania diagnostyczne, w tym BNP/NT-proBNP, EKG i badanie echokardiograficzne mogą ujawnić cechy choroby podstawowej, LHD, ale mogą też sugerować PH. Oznaczenie BNP/NT-proBNP nie pozwala różnicować niewydolności lewo- i prawokomorowej, natomiast stwierdzenie w EKG odchylenia osi elektrycznej w prawo czy cech przeciążenia RV może sugerować PH u chorych z LHD. Badanie echokardiograficzne umożliwia rozpoznanie HFrEF i HFpEF; identyfikację poszczególnych chorób serca, w tym cechujących się restrykcyjnym profilem napełniania LV; rozpoznanie współistniejącej zastawkowej wady serca; może

również wykrywać podwyższone sPAP i uwidocznic inne cechy PH (pole powierzchni RA, poszerzenie PA, stosunek wielkości RV/LV, wskaźnik ekscentryczności LV, koniuszek tworzony przez RV) wskazujące na echokardiograficzne prawdopodobieństwo PH (patrz rozdz. 5.1.5). Ocena punktowa według krokowego, złożonego algorytmu opartego na parametrach echokardiograficznych umożliwia różnicowanie przed- i pozawłósczkowego PH, będąc jednocześnie predyktorem PVD u chorych z LHD [659, 660]. Dalsze badania, w tym oznaczenia stężeń biomarkerów, wskaźniki niewydolności RV stwierdzone w badaniach obrazowych oraz zmienne uzyskane w CPET, mogą dostarczyć dodatkowych informacji [142].

Biorąc pod uwagę złożoność i zróżnicowanie hemodynamiki krążenia płucnego u chorych z LHD, różnicowanie między PH przed- i pozawłósczkowym oraz między PH-LHD a innymi postaciami PH może stanowić wyzwanie. Wskazówek diagnostycznych w przypadku podejrzenia PH u chorych z LHD dostarczają: (1) rozpoznanie i kontrola choroby podstawowej; (2) diagnostyka w kierunku PH i ustalenie fenotypu pacjenta; oraz (3) w przypadku wskazań, inwazyjne badanie hemodynamiczne.

### 8.2.1. Rozpoznanie i kontrola podstawowej choroby lewego serca

Chorzy z podejrzeniem PH-LHD mają ustalone rozpoznanie LHD, na przykład HFrEF/HFmrEF, HFpEF, zastawkowej wady serca i/lub CHD. Różnicowanie między PH związanym z HFpEF a innymi postaciami PH (np. PAH, CTEPH) może stanowić wyzwanie, szczególnie biorąc pod uwagę zwiększone obciążenie współistniejącymi chorobami układu krążenia w klinicznej populacji pacjentów z PAH [142, 293, 450, 661]. W tym kontekście zwalidowane punktowe algorytmy diagnostyczne [16, 662, 663] mogą pomóc w wykryciu HFpEF (HFA-PEFF, H2FPEF) jako choroby podstawowej. Należy również potwierdzić lub wykluczyć obecność czynników ryzyka PAH lub CTEPH. U chorych z cechami przeciążenia RV i/lub PH należy wykonać dalszą diagnostykę. Badania diagnostyczne należy wykonywać lub powtórzyć, gdy chory jest klinicznie stabilny, bez cech dekomensacji.

### 8.2.2. Diagnostyka w kierunku nadciśnienia płucnego i określenie fenotypu pacjenta

U chorych z LHD i podejrzeniem PH należy wdrożyć postępowanie diagnostyczne zalecane w PH (patrz rozdz. 5). Wymaga ono zidentyfikowania cech klinicznych oraz podejścia multimodalnego obejmującego nieinwazyjne badania diagnostyczne, takie jak badanie echokardiograficzne, EKG oraz oznaczenie stężeń BNP/NT-proBNP. W przypadku potwierdzenia łagodnego PH i dominującej LHD, dalsza diagnostyka może nie być potrzebna. W przeciwnym razie należy wykonać scyntyografię V/Q i PFT w celu wykluczenia CTEPH oraz istotnej choroby płuc; w wybranych przypadkach można rozważyć dodatkowe obrazowanie mięśnia sercowego, w tym cMRI. W celu określenia fenotypu,

prawdopodobieństwo LHD, a w szczególności HFpEF, w porównaniu z innymi etiologiami PH można ustalić na podstawie współistnienia kilku zmiennych (tab. 23). Nadciśnienie płucne związane z chorobą lewego serca jest prawdopodobne u chorych z ustalonym rozpoznaniem choroby serca, licznymi chorobami współistniejącymi układu krążenia/czynnikami ryzyka, migotaniem przedsionków w momencie rozpoznania PH oraz swoistymi cechami w badaniach obrazowych (przerost LV, powiększenie LA, niższe odkształcenie LA). Chociaż echokardiografia wysiłkowa jest proponowanym badaniem w diagnostyce HFpEF, rozpoznanie czy klasyfikacja PH nie jest możliwa w tym kontekście. Do podjęcia decyzji o potrzebie diagnostyki inwazyjnej niezbędne są dane kliniczne z badań nieinwazyjnych oraz informacje dotyczące fenotypu.

### 8.2.3. Inwazyjna diagnostyka hemodynamiczna

Decyzja o wykonaniu cewnikowania serca i inwazyjnej diagnostyce hemodynamicznej powinna być uzależniona od potwierdzenia umiarkowanego do wysokiego echokardiograficznego prawdopodobieństwa PH i poparta potrzebą uzyskania istotnych danych umożliwiających określenie rokowania lub postępowania leczniczego. U chorych z wy-

sokim prawdopodobieństwem LHD jako głównej etiologii PH lub z potwierdzonym rozpoznaniem LHD i łagodnego PH (tab. 23) nie zaleca się zwykle diagnostyki inwazyjnej w kierunku PH. Wskazania do wykonania RHC u chorych z LHD obejmują: (1) podejrzenie PAH lub CTEPH; (2) podejrzenie CpcPH z dużą komponentą przedwłośniczkową w przypadkach, gdy dalsze informacje umożliwią określenie fenotypu i podjęcie decyzji dotyczących leczenia (Suplement, ryc. S2); oraz (3) zaawansowaną HF i kwalifikację do przeszczepienia serca. Chociaż korelację z wynikami z PH-LHD wykazano w przypadku kilku parametrów hemodynamicznych (mPAP, PVR, podatność tętnic płucnych [PAC, *pulmonary arterial compliance*], gradient przepływowy oraz DPG) [142, 632, 635], najbardziej rzetelne i spójne dane dostępne są dla PVR. Badania inwazyjne należy wykonywać w ośrodkach z doświadczeniem klinicznym, w warunkach zoptymalizowanego leczenia LHD i stabilnego stanu klinicznego chorych. W celu zniwelowania wpływu różnic wartości ciśnienia wewnątrzkatkowego w różnych fazach cyklu oddechowego, wszystkie pomiary ciśnienia powinny być wykonywane pod koniec wydechu.

Dodatkowe badania wykonywane w trakcie RHC mogą być przydatne w różnicowaniu między PAH a HFpEF [18, 23,

**Tabela 23.** Fenotyp pacjenta a prawdopodobieństwo związku przyczynowego nadciśnienia płucnego z chorobą lewego serca

Cecha	PH-LHD mało prawdopodobne	Umiarkowane prawdopodobieństwo	PH-LHD prawdopodobne
Wiek	<60 lat	60–70 lat	>70 lat
Otyłość, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia gospodarki lipidowej, stan przedcukrzycowy/ cukrzyca	Brak czynników ryzyka	1–2 czynniki ryzyka	>2 czynniki ryzyka
Rozpoznanie LHD	Nie	Tak	Tak
Wcześniejsze zabiegi kardiologii interwencyjnej	Nie	Nie	Tak
Migotanie przedsionków	Nie	Napadowe	Przetrwale/utrwalone
Strukturalna LHD	Nie	Nie	Obecne
EKG	Zapis prawidłowy lub cechy przeciążenia RV	Niewielki LVH	LBBB lub LVH
Echokardiografia	LA niepowiększony E/e' <13	LA niepowiększony Profil napływu mitralnego wskazuje na dysfunkcję rozkurczową stopnia <2	Powiększenie LA (LAVI >34 ml/m <sup>2</sup> ) LVH Profil napływu mitralnego wskazuje na dysfunkcję rozkurczową stopnia >2
CPET	Znaczny kąt nachylenia krzywej VE/CO <sub>2</sub> Brak EOv	Wzrost kąta nachylenia krzywej VE/CO <sub>2</sub> EOv	Niewielki wzrost kąta nachylenia krzywej VE/CO <sub>2</sub> EOv
cMRI	Brak nieprawidłowości w obrębie lewego serca		LVH Powiększenie LA (przeciążenie lub LA/RA >1)

Określenie prawdopodobieństwa związku przyczynowego PH z LHD. Ocena taka może pomóc w podjęciu decyzji, u których chorych należy przeprowadzić rozszerzoną diagnostykę, w tym inwazyjne badanie hemodynamiczne (patrz ryc. 11 oraz ryc. S2)

Skróty: cMRI, obrazowanie serca za pomocą rezonansu magnetycznego; CPET, sercowo-płucna próba wysiłkowa; E/e', stosunek prędkości napływu mitralnego do prędkości pierścienia mitralnego we wczesnej fazie rozkurczu; EKG, elektrokardiogram; EOv, wysiłkowa oscylacja wentylacyjna; LA, przedsionek lewy; LAVI, indeks objętości lewego przedsionka; LBBB, blok lewej odnogi pęczka Hisa; LHD, choroby lewego serca; LVH, przerost lewej komory; PH, nadciśnienie płucne; PH-LHD, nadciśnienie płucne w przebiegu chorób lewego serca; RA, przedsionek prawy; RV, komora prawa; VE/VECO<sub>2</sub>, równoważnik wentylacyjny dla dwutlenku węgla

664–669] oraz do potwierdzenia LHD u chorych z dużym prawdopodobieństwem PH-LHD i prawidłowym spoczynkowym PAWP [670–673]. W sytuacjach szczególnych można rozważyć zarówno wykonanie próby wysiłkowej, jak i próby obciążenia płynem (patrz rozdz. 5.1.12). W przebiegu chorób związanych z obniżeniem podatności rozkurczowej LV lub zastawkowych wad serca może dochodzić do nagłego wzrostu PAWP w odpowiedzi na wzrost powrotu żylnego [674]. Choć górna granica zakresu referencyjnego pozostaje przedmiotem kontrowersji [142, 143, 665, 667], do identyfikacji HFpEF jako czynnika etiologicznego PH zaproponowano wzrost PAWP >18 mm Hg przy prawidłowej wartości wyjściowej [143]. Takie podejście diagnostyczne może pomóc w klasyfikacji PH, jego następstwa terapeutyczne nie są jednak jeszcze znane. Różnicowanie między ciężkim PH związanym z HFpEF a IPAH ze współistniejącymi chorobami serca stanowi wyzwanie. W związku z tym chorych z niejasną diagnozą, zwłaszcza z dominującą komponentą przedwłośniczkową (np. PVR >5 WU), należy kierować do ośrodków zajmujących się leczeniem PH w celu podjęcia indywidualnych decyzji dotyczących dalszego postępowania.

### 8.3. Leczenie

Podstawowa strategia terapeutyczna w PH-LHD obejmuje optymalne leczenie podstawowej choroby serca. U wielu chorych obserwuje się jednak ciąg zdarzeń patofizjologicznych od objawów choroby lewego serca poprzez krążenie płucne do przewlekłego przeciążenia (spoczynkowego lub wysiłkowego) prawego serca [47]. Ponieważ postępujące pogorszenie czynnościowe RV wiąże się z gorszymi wynikami u chorych z HFpEF [658], zachowanie optymalnej czynności RV powinno być istotnym celem leczenia. Diuretyki stanowią podstawę farmakoterapii w PH-LHD przy objawach zatrzymania płynów.

Dowody dotyczące stosowania leków zarejestrowanych do leczenia PAH u chorych z grupy 2. PH są ograniczone i sprzeczne. Działanie niektórych z tych leków może być zróżnicowane i potencjalnie szkodliwe u tych chorych, więc nie są one zalecane w leczeniu PH-LHD. Poniżej opisano strategię leczenia PH związanego z różnymi chorobami lewego serca.

#### 8.3.1. Nadciśnienie płucne związane z niewydolnością lewego serca

##### 8.3.1.1. Niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową

Chorzy z HFrEF lub HFmrEF wymagają leczenia, w tym farmakoterapii i zabiegów interwencyjnych, prowadzonego według obowiązujących wytycznych [27]. U chorych z zaawansowaną HFrEF, wszczęcie LVAD może istotnie obniżyć lub wręcz unormować mPAP [675], choć nie u wszystkich pacjentów [676], a wzrost DPG wyłania się jako ujemny czynnik prognostyczny po wszczęciu LVAD [677]. W odniesieniu do leków zarejestrowanych do

stosowania w PAH, w RCT oceniano stosowanie bosentanu u chorych z PH związanym z HFrEF [678], wykazując brak skuteczności w stosunku do placebo, przy jednoczesnym wzroście liczby zdarzeń niepożądanych, w szczególności związanych z zatrzymaniem płynów. Wyniki badań na niewielkich grupach pacjentów wskazują, że syldenafil może poprawiać hemodynamikę i wydolność wysiłkową u chorych z PH i HFrEF [679–681], brakuje jednak danych z RCT.

##### 8.3.1.2. Niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową

U chorych z HFpEF należy uzyskać kontrolę ciśnienia tętniczego, obciążenia objętościowego oraz czynników ryzyka, dzięki czemu możliwe jest obniżenie ciśnienia napełniania oraz PAP [27]. Niedawno wykazano, że zaliczana do klasy SGLT-2i empagliflozyna poprawia wyniki u chorych z frakcją wyrzutową LV w przedziale 40%–60% [682]. W populacji tej nie odniesiono dotychczas powodzenia w leczeniu antagonistami receptora endotelinowego, gdyż stosowanie zarówno bosentanu [683], jak i macytentanu [684] nie okazało się skuteczne, wiązało się natomiast z wyższą liczbą zdarzeń niepożądanych (zatrzymanie płynu) w porównaniu z placebo u chorych z PH związanym z HFpEF oraz CpcPH związanym z HF z frakcją wyrzutową >35%. W dwóch małych RCT oceniano stosowanie inhibitorów fosfodiesterazy typu 5 u chorych z HFpEF i PH oraz określonymi cechami hemodynamicznymi. U chorych z dominującym profilem lpcPH, syldenafil nie wykazywał wpływu na mPAP (pierwszorzędowy punkt końcowy) lub inne parametry hemodynamiczne oraz kliniczne w porównaniu z placebo [685]. U chorych z dominującym profilem CpcPH, syldenafil poprawiał parametry hemodynamiczne, czynność RV i jakość życia w ocenie w 6. i 12. miesiącu w porównaniu z placebo [686]. Ponadto, analizy retrospektywne oraz dane z rejestrów wskazują na poprawę w zakresie wydolności wysiłkowej przy leczeniu PDE5i u chorych z CpcPH związanym z HFpEF z dużą komponentą przedwłośniczkową (PVR w większości >5 WU) [450, 687].

##### 8.3.1.3. Urządzenia do wytworzenia sztucznej przetoki przez przegrodę międzyprzedsionkową

Nowsze dane wskazują, że w wybranych przypadkach HFpEF można rozważyć określone interwencje, takie jak wszczęcie urządzenia do wytworzenia sztucznej przetoki przez przegrodę międzyprzedsionkową, które zmniejszają obciążenie lewej komory. Interwencje takie wiązały się z krótkoterminową poprawą krążenia płucnego [688], lecz ich długoterminowy wpływ na krążenie płucne pozostaje jednak nadal niezbadany. W prowadzonym niedawno badaniu REDUCE LAP-HF II nie wykazano mniejszego występowania zdarzeń związanych z HF po wszczęciu urządzenia do wytworzenia sztucznej przetoki przez przegrodę międzyprzedsionkową u chorych z HF z frakcją wyrzutową LV  $\geq 40\%$  [689], uzyskując dodatkowo gorsze efekty u chorych ze współistniejącą PVD [690]. Ponadto trwałe zwiększenie przepływu przez PA może

budzić dodatkowe obawy, gdyż może ono inicjować procesy przebudowy naczyń u chorych z rozpoznaniem PH.

#### 8.3.1.4. Zdalne monitorowanie ciśnienia w tętnicy płucnej u chorych z niewydolnością serca

O znaczeniu redukcji nadmiernej objętości płynu zewnątrzkomórkowego u chorych z HF świadczy wykorzystanie wszczepialnych czujników ciśnienia do zdalnego monitorowania PAP jako parametru zastępczego dla ciśnienia napelniania lewej komory. Regulacja leczenia HF w oparciu o wartość ciśnienia w tętnicy płucnej istotnie zmniejszyła liczbę hospitalizacji związanych z HF i poprawiło wyniki u chorych z HFpEF oraz HFrEF [691–694], a najczęstszą konsekwencją terapeutyczną takiego monitorowania było skorygowanie leczenia diuretykami. Alternatywne strategie optymalizacji postępowania w zależności od fenotypu hemodynamicznego w PH-LHD pozostają dotychczas nieznanymi. U chorych z HFrEF nowe leki, na przykład z klas ARNI i SGLT-2i, obniżyły PAP oceniane w pomiarach zdalnych oraz zmniejszyły potrzebę stosowania diuretyków [695–698], potencjalnie dostarczając sposobności do dalszej optymalizacji leczenia HF w oparciu o PAP.

#### 8.3.2. Nadciśnienie płucne związane z wadą zastawkową serca

Nadciśnienie płucne występuje często jako następstwo zastawkowej wady serca. Chociaż chirurgiczne lub interwencyjne metody korekcji wad zastawkowych poprawiają hemodynamikę krążenia płucnego, obniżając PAWP i PAP oraz poprawiając objętość wyrzutową [699], przetrwałe PH po korekcji wady zastawkowej nie jest rzadkością i wiąże się z niekorzystnymi wynikami [634, 700].

##### 8.3.2.1. Wady zastawki mitralnej

Zarówno zwężenie jak i niedomykalność zastawki mitralnej regularnie prowadzą do pozawłósczkowego PH. Czynnościową (wtórną) niedomykalność mitralną obserwuje się u chorych z HFrEF i HFpEF, jest ona również istotnym czynnikiem etiologicznym PH u chorych z LHD. Zmniejszenie niedomykalności mitralnej zgodnie z zaleceniami opisanymi w wytycznych ESC/EACTS dotyczących leczenia wad zastawkowych serca z 2021 roku [28] odgrywa kluczową rolę w poprawie hemodynamiki u chorych z HFrEF, obniżając mPAP i PAWP oraz poprawiając CI [699]. Dane rejestrowe wykazały natomiast, że nawet umiarkowane podwyższenie sPAP wywiera negatywny wpływ na wyniki pozabiegowe po przezcewnikowej naprawie wad zastawkowych [700].

##### 8.3.2.2. Zwężenie zastawki aortalnej

U chorych ze zwężeniem zastawki aortalnej poddawanych zabiegom naprawczym, chirurgicznym lub przezcewnikowym, przedzabiegowe PH wiąże się z podwyższonym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych w trakcie hospitalizacji oraz niekorzystnymi wynikami długoterminowymi [646–651]. Chociaż poprawa pozabiegowa w zakresie PH koreluje z ulgą objawową i korzystnymi

wynikami, przetrwałe PH jest powszechne, a nawet umiarkowane PH wiąże się z podwyższoną śmiertelnością ogólną [646–651].

Należy również pamiętać, że farmakoterapia PH u chorych po zabiegach naprawy wad zastawkowych może być szkodliwa. W badaniu z randomizacją prowadzonym w grupie 231 chorych z przetrwałym PH po chirurgicznej naprawie wady zastawkowej wykazano, że leczenie sylde-nafilem wiązało się z gorszymi wynikami w porównaniu z placebo [701]; w badaniu tym nie różnicowano jednak poszczególnych typów PH (przedwłósczkowe, lpcPH i CpcPH).

##### 8.3.2.3. Niedomykalność zastawki trójdzielnej

Ciężka TR wiąże się z hyperwolemią, przeciążeniem RV i jej przebudową, co prowadzi do objawowej HF i pogarsza przeżywalność [702, 703]. Pierwotna TR jest stosunkowo rzadka, natomiast czynnościowa TR może być następstwem poszerzenia pierścienia zastawki u chorych z PH i LHD. W ostatnich latach wprowadzono przezcewnikowe zabiegi naprawy zastawki trójdzielnej, celem których jest zmniejszenie RT oraz przeciążenia RV. Należy zauważyć, że korekcję TR u chorych z PAH lub PH w przebiegu (niezastawkowej) LHD z istotnie podwyższonym PVR i/lub dysfunkcją RV należy rozważać bardzo ostrożnie, gdyż może ona być ryzykowna [704]. Nieprawidłowe sprzężenie pomiędzy RV i układem tętnicy płucnej jest niezależnym czynnikiem predykcyjnym śmiertelności ogólnej u tych chorych [705]. Kluczowa jest kwalifikacja pacjentów, a na etapie przedzabiegowym niezbędna jest kompleksowa diagnostyka obejmująca badania obrazowe oraz inwazyjne badania hemodynamiczne, w szczególności biorąc pod uwagę możliwe niedoszacowanie sPAP w echokardiografii u chorych z ciężką TR.

#### 8.3.3. Zalecenia dotyczące stosowania leków zarejestrowanych do leczenia PAH u chorych z PH-LHD

Zalecenia dotyczące stosowania leków zarejestrowanych do leczenia PAH u chorych z PH-LHD sformułowano w oparciu o kluczowe pytanie narracyjne nr 5 (Suplement, rozdz. 8.3).

Zalecenia dotyczące stosowania PDE5i u pacjentów z CpcPH związanym z HFpEF sformułowano na podstawie pytania II w formacie PICO (Suplement, rozdz. 8.4). Zidentyfikowano dwa RCT, do których włączano chorych z HFpEF i PH, i ani jednego badania, do którego włączano chorych konkretnie z HFpEF i CpcPH. Nie można wykluczyć szkodliwego działania PDE5i, nawet jeśli dostępne dane z badań klinicznych, serii przypadków oraz rejestrów sugerują, że mogą być one bezpiecznie podawane osobom z CpcPH związanym z HFpEF. W związku z tym wydanie rekomendacji za lub przeciw stosowaniu PDE5i u chorych z HFpEF i CpcPH jest niemożliwe. Jest natomiast klinicznie uzasadnionym wydanie rekomendacji przeciwko ich stosowaniu u chorych z HFpEF i lpcPH.



**Tabela zaleceń 22** — Zalecenia dotyczące nadciśnienia płucnego związanego z chorobami lewego serca**Tabela zaleceń 22A**

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
U chorych z LHD przed rozważeniem diagnostyki w związku z podejrzeniem PH zalecana jest optymalizacja leczenia choroby podstawowej [27, 28]	I	A
W przypadku podejrzenia PH u pacjentów z LHD zaleca się RHC, jeśli jego wyniki mają ułatwić podjęcie decyzji klinicznych	I	C
U pacjentów z ciężką niedomykalnością zastawki trójdzielnej z LHD lub bez LHD przed operacyjną lub małoinwazyjną korekcją zastawki zaleca się wykonanie RHC	I	C
Zaleca się kierowanie chorych z LHD i podejrzeniem PH z cechami dużej komponenty przedwłośniczkowej i/lub wykładnikami niewydolności prawokomorowej do ośrodka specjalistycznego PH w celu przeprowadzenia pełnej diagnostyki [29, 47, 142]	I	C
U chorych z LHD i CpcPH i dużą komponentą przedwłośniczkową (np. PVR >5 WU) zaleca się zindywidualizowane podejście do leczenia	I	C
Zaleca się ściśle monitorowanie w przypadku podawania leków zarejestrowanych do stosowania w PAH pacjentom z PH i licznymi czynnikami ryzyka wystąpienia LHD przy prawidłowych wartościach PAWP w spoczynku i nieprawidłowych w testach wysiłkowych i badaniach z obciążeniem płynem	I	C
U pacjentów z PH stwierdzonym w RHC, granicznymi wartościami PAWP (13–15 mm Hg) i cechami HFpEF można rozważyć dodatkowe badania diagnostyczne, np. testy wysiłkowe lub badania z obciążeniem płynem, w celu wykrycia pozawłośniczkowego PH [133, 143]	IIb	C
W leczeniu PH-LHD nie zaleca się stosowania leków zarejestrowanych do stosowania w PAH <sup>c</sup> [631, 678, 683, 684, 701, 706]	III	A

**Tabela zaleceń 22B**

Zalecenia	GRADE		Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
	Jakość dowodów	Siła zalecenia		
Niemożliwe jest wydanie rekomendacji za lub przeciw stosowaniu PDE5i u pacjentów z HFpEF i złożonym pozawłośniczkowo-przedwłośniczkowym PH	Niska	Brak	–	–
Nie zaleca się stosowania PDE5i u pacjentów z HFpEF i izolowanym pozawłośniczkowym PH	Niska	Warunkowa	III	C

<sup>a</sup>Klasa zaleceń; <sup>b</sup>Poziom wiarygodności danych; <sup>c</sup>Zgłaszano zastrzeżenia co do bezpieczeństwa stosowania ERA u chorych z HF (HFpEF i HFrEF, z PH lub bez PH) oraz stosowania sildenafilu u chorych z przetwiałym PH po operacji korekcyjnej wady zastawkowej serca

Skróty: CpcPH, złożone pozawłośniczkowo-przedwłośniczkowe nadciśnienie płucne; ERA, antagonisty receptora endotelinowego; HF, niewydolność serca; HFpEF, niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową; HFrEF, niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową; LHD, choroby lewego serca; PAH, tętnicze nadciśnienie płucne; PAWP, ciśnienie zaklinowania tętnicy płucnej; PDE5i, inhibitor fosfodiesterazy typu 5; PH, nadciśnienie płucne; PH-LHD, nadciśnienie płucne związane z chorobami lewego serca; PVR, naczyniowy opór płucny; RHC, cewnikowanie prawego serca; RV, prawa komora; WU, jednostki Wooda

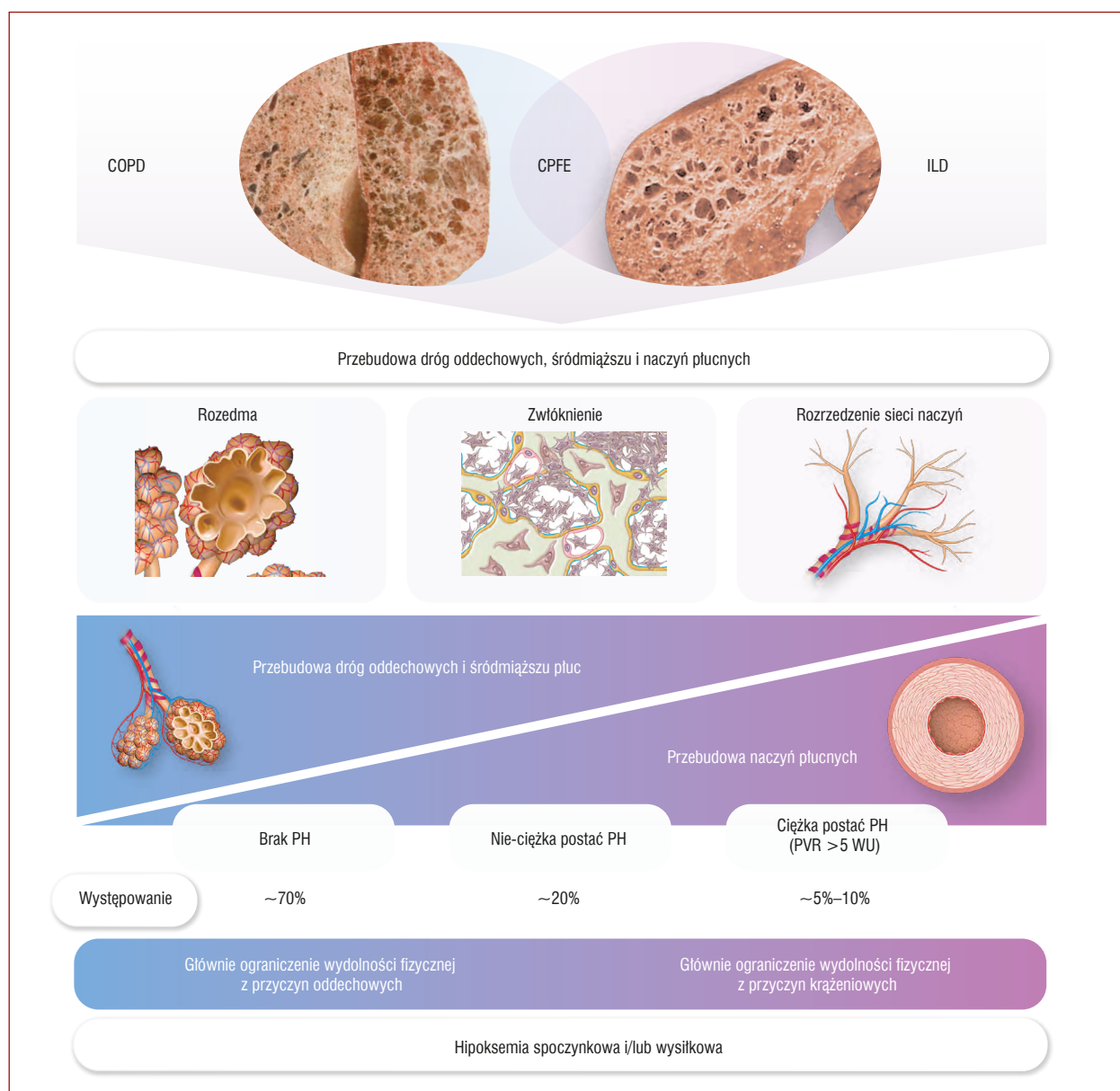
## 9. NADCIŚNIENIE PŁUCNE ZWIĄZANE Z CHOROBYMI PŁUC I/LUB HIPOKSJĄ (GRUPA 3.)

Nadciśnienie płucne obserwuje się często u chorych z COPD i/lub rozedmą płuc, ILD, włóknieniem płuc współistniejącym z rozedmą (CPFE, *combined pulmonary fibrosis and emphysema*) oraz zespołami hipowentylacji [52, 165, 707, 708]. Nadciśnienie płucne rzadko występuje w przebiegu obturacyjnego bezdechu sennego, o ile nie występują schorzenia współistniejące, na przykład COPD lub hipowentylacja dzienna [709]. Uważa się, że przy przebywaniu na dużych wysokościach (powyżej 2500 m), u ponad 5% populacji dochodzi do rozwoju PH wywołanego hipoksją, którego występowanie wiąże się z czynnikami geograficznymi i genetycznymi [710].

Badanie przesiewowe w kierunku PH prowadzone w dużej grupie >100 chorych z limfangioleiomiomatozą potwierdziło zwykle łagodne PH w tej populacji: spośród

6 (5,7%) chorych, u których potwierdzono przedwłośniczkowe PH, u żadnego nie stwierdzono mPAP >30 mm Hg, a PH było związane z nieprawidłowymi wynikami PFT, co sugeruje, że wzrost mPAP wiąże się z zajęciem śródmiąższu płuc [711]. Dlatego PH w przebiegu limfangioleiomiomatozy jest obecnie klasyfikowane jako grupa 3. PH [1].

U pacjentów z chorobami płuc na podstawie parametrów hemodynamicznych wyróżnia się nie-ciężką lub ciężką postać PH (ryc. 12). Wytyczne ESC/ERS dotyczące rozpoznawania i leczenia nadciśnienia płucnego z 2015 roku definiują ciężką postać PH jako mPAP >35 mm Hg lub mPAP ≥25 mm Hg przy CI <2,5 l/min/m<sup>2</sup> [25, 26]. W dwóch nowszych badaniach wykazano jednak, że wartość progowa PVR >5 WU jest dokładniejszym predyktorem niekorzystnego rokowania u chorych z PH związanym z COPD i ILD [712, 713]. Na podstawie tych danych, bieżące wydanie wytycznych stosuje PVR do różnicowania między nie-ciężką postacią PH (PVR >5 WU) a ciężką postacią PH



**Rycina 12.** Patofizjologia nadciśnienia płucnego związanego z chorobami płuc (grupa 3.)

Rycina przedstawia podstawowe choroby płuc (**panel górny**); występujące w ich przebiegu zmiany patologiczne w obrębie dróg oddechowych, śródmiąszcu i naczyń płucnych (**panel środkowy**) oraz zależność między przebudową dróg oddechowych/śródmiąszcu i naczyń płucnych z nasileniem PH, a także ich wpływ na ograniczenie wydolności wysiłkowej (z przyczyn oddechowych vs. krążeniowych, **panel dolny**). Skróty: COPD, przewlekła obturacyjna choroba płuc; CPFE, włóknienie płuc współistniejące z rozedmą; ILD, śródmiąszczowa choroba płuc; PH, nadciśnienie płucne; PVR, naczyniowy opór płucny; WU, jednostki Wooda

(PVR  $\geq$  5 WU). Nie-ciężka postać PH występuje często u chorych z zaawansowaną COPD i ILD definiowanymi wedle kryteriów spirometrycznych, natomiast ciężką postać PH stwierdza się rzadko, u 1%–5% chorych z COPD i <10% chorych z zaawansowaną ILD, zaś dane dotyczące jej występowania u chorych z zespołami hipowentylacji w przebiegu otyłości są ograniczone [714, 715]. Nawet nie-ciężka postać PH niekorzystnie wpływa na objawy i przeżycie pacjentów z chorobami płuc, wiąże się również z częstszymi hospitalizacjami [715–717]. U pacjentów z chorobami płuc i ciężką postacią PH uzyskuje się gorsze wyniki leczenia niż

u osób z nie-ciężką postacią PH, co potwierdza, że podział ten ma znaczenie kliniczne [51, 712, 713, 718, 719]. Należy zauważyć, że chociaż wystąpienie ciężkiej postaci PH jest niezależne od wyników badań spirometrycznych, w jej przebiegu występują zwykle hipoksemia, niskie PaCO<sub>2</sub> oraz znaczne obniżenie DLCO [51, 714, 718, 719].

Wystąpienie nadciśnienia płucnego u pacjentów z chorobami płuc może mieć szereg przyczyn, w tym nierozpoznane CTEPH lub PAH [714, 720]. Choroby serca, często współistniejące z chorobami płuc, również mogą przyczyniać się do rozwoju PH. Zaproponowano wiele

odrębnych fenotypów PH u pacjentów z chorobami płuc, w tym fenotyp naczyniowy [51, 720]. Fenotyp naczyniowy odznacza się lepszymi parametrami spirometrycznymi, niską wartością DLCO, hipokseміą, zajęciem śródmiąższu płuc o zróżnicowanej rozległości widocznym w badaniach obrazowych oraz ograniczeniem wydolności wysiłkowej pochodzenia krążeniowego [51, 714, 718–722]. Nowsze badania ujawniły różnice między pacjentami z ciężką postacią PH i łagodną chorobą płuc a chorymi z IPAH w zakresie charakterystyki klinicznej, przebiegu choroby, odpowiedzi na leczenie [451, 718, 719] oraz korelacji z obrazem histologicznym [723, 724], wskazując na mniej pomyślne rokowanie w pierwszej z grup.

### 9.1. Rozpoznanie

U pacjentów z chorobami płuc objawy PH, a zwłaszcza duszność wysiłkowa, mogą nakładać się na objawy choroby podstawowej. Objawy stwierdzone w badaniu przedmiotowym mogą również być nieswoiste, na przykład obrzęki stawów skokowych są powszechne w epizodach niewydolności oddechowej w przebiegu COPD, gdzie aktywacja układu renina–angiotensyna–aldosteron może powodować zatrzymywanie płynów, przy zachowanej czynności RV.

Badania nieinwazyjne — na przykład EKG z odchyleniem osi elektrycznej w prawo lub cechami przeciążenia RV, podwyższone stężenie BNP/NT-proBNP, CPET czy uwidaczniające cechy PH techniki obrazowania przekrojowego — mogą sugerować rozpoznanie PH u pacjentów z chorobami płuc [725, 726]. Badanie echokardiograficzne pozostaje badaniem nieinwazyjnym stosowanym najczęściej w diagnostyce PH, niemniej jego wartość diagnostyczna u pacjentów z zaawansowanymi chorobami układu oddechowego jest niska. Oszacowanie TRV było niemożliwe u >50% chorych w niektórych badaniach, obserwuje się również tendencję do przeszacowania PAP i błędnej klasyfikacji chorych z PH [86, 87, 727]. Nowsze dane wskazują, że ocena punktowa według krokowego, złożonego algorytmu opartego na takich parametrach echokardiograficznych jak pole powierzchni RA, stosunek wielkości RV:LV oraz wskaźnik ekscentryczności LV, z oszacowaniem TRV lub bez, może identyfikować chorych z ciężkim PH [728]. Przy podejrzeniu PH połączenie badania echokardiograficznego z CT z kontrastem może pomóc postawić rozpoznanie i prawidłowo sklasyfikować chorobę [108, 729–731]. Na PH wskazywać mogą: poszerzenie tętnic płucnych, pogrubienie ściany RVOT oraz podwyższony stosunek wielkości RV:LV [108]. Badania diagnostyczne najlepiej jest wykonywać lub powtórzyć, gdy pacjent jest klinicznie stabilny, gdyż zaostrzenia mogą powodować znaczne podwyższenie PAP. Postępowanie diagnostyczne w przypadku podejrzenia PH u chorych z chorobami płuc powinno obejmować integrację: (1) oceny pod kątem obecności/braku czynników ryzyka PAH, CTEPH, lub LHD; (2) cech klinicznych, w tym przebiegu choroby (np. niedawne gwałtowne pogorszenie stanu a stopniowa zmiana

na przestrzeni lat oraz zapotrzebowanie na tlen); (3) PFT, w tym DLCO i gazometrii; (4) oznaczenia NT-proBNP, EKG i badania echokardiograficznego; oraz (5) obrazowania przekrojowego w tym CT z kontrastem, SPECT, lub scyntygrafii V/Q, a także — w wybranych przypadkach — cMRI [732] w celu określenia wskazań do wykonania RHC. Sercowo-płucna próba wysiłkowa może być pomocna w ocenie ograniczenia wydolności oddechowej lub krążeniowej u pacjentów z chorobami płuc [121, 733], choć dane dotyczące jej zastosowania klinicznego u pacjentów z PH w przebiegu chorób płuc są ograniczone.

Wskazania do wykonania RHC u pacjentów z chorobami płuc obejmują kwalifikację do leczenia operacyjnego (LTx oraz zmniejszenie objętości płuc w wybranych przypadkach), podejrzenie PAH lub CTEPH oraz przypadki, w których informacje z badania przyczynią się do określenia fenotypu choroby lub ustalenia optymalnej metody leczenia (ryc. S3) [712, 718, 734]. Badanie to najlepiej jest wykonywać w ośrodku zajmującym się leczeniem PH, gdy chory jest klinicznie stabilny przy zoptymalizowanym leczeniu choroby podstawowej. Należy zwrócić uwagę na sposób dokonywania pomiarów ciśnienia ze względu na wpływ zmian ciśnienia wewnątrzkrążeniowego na parametry hemodynamiczne krążenia płucnego w trakcie cyklu oddechowego (patrz rozdz. 5.1.12) [735].

### 9.2. Leczenie

U podłoża strategii leczenia w grupie 3. PH leży optymalne leczenie podstawowej choroby płuc, w tym — jeśli wskazane — tlenoterapia i wentylacja nieinwazyjna oraz włączanie do programów rehabilitacji pulmonologicznej [736]. Dowody dotyczące stosowania leków zarejestrowanych do leczenia PAH u chorych z grupy 3. PH są ograniczone i sprzeczne. Leki te mogą mieć zróżnicowany, a niekiedy szkodliwy wpływ na parametry hemodynamiczne, wydolność wysiłkową, wymianę gazową i wyniki leczenia w tej populacji pacjentów [181, 737–740].

#### 9.2.1. Nadciśnienie płucne związane z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc lub rozedmą płuc

Wyniki badań dotyczących stosowania leków zarejestrowanych do leczenia PAH u chorych z PH związanym z COPD lub rozedmą płuc są sprzeczne i w większości ograniczone niską liczebnością próby badanej, krótkim okresem badania i niewystarczającą charakterystyką hemodynamiczną PH [739, 741, 742]. W RCT prowadzonym przez 16 tygodni w grupie 28 chorych z COPD i ciężkim PH potwierdzonym w RHC, leczenie sildenafilem skutkowało istotną statystycznie poprawą PVR oraz jakości życia chorych [743]. Dane z rejestrów wskazują na poprawę w zakresie WHO-FC, 6MWT i PVR w porównaniu do wartości wyjściowej u ~30% chorych z COPD oraz ciężką postacią PH, głównie leczonych PDE5i, oraz wydłużenie czasu przeżycia bez przeszczepienia płuc u osób, u których uzyskano odpowiedź na leczenie [51, 718]. W związku z brakiem dużych badań klinicznych z randomizacją, dowody wspierające powszechne stoso-

wanie leków zarejestrowanych do leczenia PAH u chorych z COPD i PH są jednak niewystarczające. Chorych z COPD i podejrzeniem lub potwierdzonym rozpoznaniem ciężkiej postaci PH należy kierować do ośrodków zajmujących się leczeniem PH w celu podjęcia indywidualnej decyzji terapeutycznej.

### 9.2.2. Nadciśnienie płucne związane ze śródmiąższową chorobą płuc

Liczne badania fazy II i III oceniały stosowanie ERA w leczeniu ILD, wszystkie z niekorzystnym efektem [740, 744, 745]. Ponadto również w badaniu fazy III oceniano stosowanie sylденаflu, leku z grupy PDE5i, u chorych z ILD, także z niekorzystnym efektem [746, 747]. Nieliczne są dane z RCT dotyczące leczenia PH związanego z ILD, a wielu z badań prowadzonych w tej grupie chorych [748, 749] dotyczą te same ograniczenia, które omówiono powyżej w odniesieniu do badań prowadzonych na chorych z PH związanym z COPD. Dodatkowo w badaniach stwierdzono szereg zagrożeń dla bezpieczeństwa: podawanie ambrysentanu wiązało się z podwyższonym ryzykiem pogorszenia stanu klinicznego chorych z ILD z lub bez PH [740, 750], a stosowanie riocycguatu wiązało się z podwyższonym ryzykiem wystąpienia zdarzeń będących objawem pogorszenia klinicznego, w tym potencjalnie podwyższonej śmiertelności, u chorych z PH związanym z idiopatycznym śródmiąższowym zapaleniem płuc [181].

Uzyskano natomiast obiecujące wyniki dotyczące stosowania wziewnego treprostynilu. W RCT fazy III (INCREASE) oceniano stosowanie wziewnego treprostynilu w dawce docelowej 72 µg podawanego cztery razy dziennie w grupie 326 chorych z PH związanym z ILD [734, 751]. Rozpoznanie PH potwierdzono dzięki RHC w okresie 1 roku poprzedzającego włączenie do badania. Stosowanie wziewnego treprostynilu skutkowało skorygowaną względem placebo poprawą wyniku 6MWT o 31 m w badaniu kontrolnym w 16. tygodniu. Stwierdzono również poprawę w zakresie stężeń NT-proBNP oraz liczby zdarzeń będących objawem pogorszenia klinicznego, na którą wpływ miał niższy odsetek chorych z pogorszeniem wyniku 6MWT o >15% w stosunku do wartości wyjściowej.

Mając na uwadze następstwa nawet nie-ciężkiej postaci PH u pacjentów z chorobami płuc, potencjalnych kandydatów należy kierować na kwalifikację do LTx. U chorych z ILD i PH można rozważyć zastosowanie wziewnego treprostynilu na podstawie danych z badania INCREASE, potrzebne są jednak dalsze badania, zwłaszcza dotyczące długoterminowych wyników leczenia. U chorych z ILD i nie-ciężką postacią PH nie zaleca się rutynowego stosowania innych leków zarejestrowanych do leczenia PAH. Zaleca się kierowanie chorych z ciężką postacią PH i/lub ciężką niewydolnością RV, lub w przypadku których istnieje niepewność dotycząca leczenia PH, do ośrodka specjalistycznego zajmującego się leczeniem PH w celu przeprowadzenia pełnej diagnostyki, ułatwienia włączenia

do RCT i podjęcia indywidualnej decyzji dotyczącej leczenia PAH (ryc. S3). Dane z rejestrów wskazują, że u niektórych chorych z grupy 3. PH stosuje się leki swoiste dla PAH, głównie PDE5i [718, 752, 753], nie jest jednak jasne, do jakiego stopnia chorzy ci odnoszą korzyść z takiego leczenia.

### 9.2.3. Zalecenia dotyczące stosowania leków zarejestrowanych do leczenia PAH u pacjentów z PH związanym z chorobami płuc

Zalecenia dotyczące stosowania leków zarejestrowanych do leczenia PAH u pacjentów z PH związanym z COPD i ILD sformułowano na podstawie kluczowych pytań narracyjnych 6 i 7 (Suplement, rozdz. 9.1 i 9.2).

Zalecenia dotyczące stosowania PDE5i u pacjentów z ciężką postacią PH związanego z ILD sformułowano, opierając się na pytaniu III w formacie PICO (Suplement, rozdz. 9.3). Nie istnieją bezpośrednie dane z RCT dotyczące bezpieczeństwa, tolerancji i skuteczności PDE5i u chorych z PH związanym z ILD. Dane pośrednie uwzględnione w niniejszych wytycznych nie pozwalają na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków. Uwzględniając brak rzetelnych dowodów, członkowie Grupy Roboczej nie są w stanie sformułować zalecenia za lub przeciwko stosowaniu PDE5i u chorych z ILD i ciężką postacią PH, i zalecają, by chorych tych kierować do ośrodków zajmujących się leczeniem PH w celu podjęcia indywidualnej decyzji terapeutycznej.

## 10. PRZEWLEKŁE ZAKRZEPOWO-ZATOROWE NADCIŚNIENIE PŁUCNE (GRUPA 4.)

U wszystkich chorych, których objawy można przypisać niedrożności/zwężeniu PA wywołanej przez zwłókniałe skrzepliny po przebytych incydencie zakrzepowo-zatorowym, stwierdza się CTEPD z lub bez PH; CTEPH pozostaje preferowanym zwrotem w odniesieniu do chorych z PH według definicji w rozdziale 3.1 (tab. 5) [54]. Przewlekła zakrzepowo-zatorowa choroba płuc dotyczy pacjentów objawowych, u których w scyntygrafii V/Q stwierdza się ubytki perfuzji niepokrywające się z zaburzeniem wentylacji, a w CTPA lub DSA stwierdza się przewlekłe, zorganizowane zwłókniałe skrzepliny, takie jak zwężenia pierścieniowe, przepony i struny oraz przewlekła niedrożność całkowita (ubytki kieszonkowe lub ostre zwężenie i amputacja), po co najmniej 3 miesiącach leczenia przeciwkrzepliwego w dawce terapeutycznej. Nadciśnienie płucne w tych warunkach jest nie tylko następstwem niedrożności PA wywołanej obecnością zorganizowanej zwłókniałej skrzepliny, może być również związane z towarzyszącą jej mikrowaskulopatią. U chorych bez spoczynkowego PH duszność może być objawem wysiłkowego PH (definicję którego podano w rozdz. 3.1, tab. 5) i/lub zwiększenia wentylacji przestrzeni martwej [54]. Przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych u chorych z CTEPD bez PH najistotniejsze jest wykluczenie ograniczenia wentylacji, słabej kondycji fizycznej, zespołu hiperwentylacji psychogennej w CPET, chorób lewej komory oraz zastawkowych wad serca w echokardiografii.

**Tabela zaleceń 23** — Zalecenia dotyczące nadciśnienia płucnego związanego z chorobami płuc i/lub hipoksją**Tabela zaleceń 23A**

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
W przypadku podejrzenia PH u pacjentów z chorobami płuc zaleca się wykonanie badania echokardiograficznego <sup>c</sup> i interpretację jego wyników łącznie z wynikami ABG, PFT w tym DLCO oraz TK	I	C
U chorych z chorobami płuc i podejrzeniem PH zaleca się optymalizację leczenia podstawowej choroby układu oddechowego oraz, w przypadku wskazań, hipoksemii, zaburzeń oddychania w czasie snu i/lub hipowentylacji pęcherzykowej	I	C
U chorych z chorobami płuc i podejrzeniem wysokiego PH lub w przypadkach niepewności dotyczących leczenia PH zaleca się skierowanie do ośrodka zajmującego się leczeniem PH <sup>d</sup>	I	C
U chorych z chorobami płuc i wysokim PH zaleca się zindywidualizowane podejście do leczenia	I	C
Zaleca się kierowanie spełniających kryteria pacjentów z chorobami płuc i PH na kwalifikację do LTx	I	C
W przypadku podejrzenia PH u pacjentów z chorobami płuc zaleca się RHC, jeśli jego wyniki mają ułatwić podjęcie decyzji klinicznych	I	C
U chorych z PH związanym zILD można rozważyć treprostynil wziewny [734]	IIb	B
Nie zaleca się stosowania ambrysentanu u chorych z PH związanym z IPF [740]	III	B
Nie zaleca się stosowania riociguatu u chorych z PH związanym z IIP [181]	III	B
Nie zaleca się stosowania PDE5i u pacjentów zILD i nieciężką postacią PH <sup>e</sup>	III	C

**Tabela zaleceń 23B**

Zalecenia	GRADE		Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
	Jakość dowodów	Siła zalecenia		
U chorych z wysokim PH związanym zILD można rozważyć zastosowanie PDE5i (decyzja podejmowana po analizie indywidualnej sytuacji danego pacjenta w ośrodku zajmującym się leczeniem PH)	Bardzo niska	Warunkowa	IIb	C
Nie zaleca się stosowania PDE5i u pacjentów zILD i nieciężką postacią PH	Bardzo niska	Warunkowa	III	C

<sup>a</sup>Klasa zaleceń; <sup>b</sup>Poziom wiarygodności danych; <sup>c</sup>Oceny klinicznej należy dokonywać, jeśli to możliwe, gdy stan pacjenta jest stabilny, z uwagi na możliwość znacznego podwyższenia ciśnienia w tętnicy płucnej w przebiegu zaostrzenia choroby; <sup>d</sup>Zalecenie to nie odnosi się do chorych ze schyłkową postacią przewlekłej niewydolności oddechowej, którzy nie kwalifikują się do LTx; <sup>e</sup>Nie dotyczy wziewnego treprostynilu, który można rozważyć u chorych z PH związanym zILD, niezależnie od nasilenia PH  
 Skróty: ABG, gazometria tętnicza; DLCO, zdolność dyfuzyjna płuc dla tlenu węgla; IIP, idiopatyczne śródmiąższowe zapalenie płuc; IPF, idiopatyczne włóknienie płuc;ILD, śródmiąższowa choroba płuc; LTx, przeszczepienie płuca; PAH, tętnicze nadciśnienie płucne; PDE5i, inhibitor fosfodiesterazy typu 5; PFT, badania czynnościowe płuc; PH, nadciśnienie płucne; RHC, cewnikowanie prawego serca; TK, tomografia komputerowa

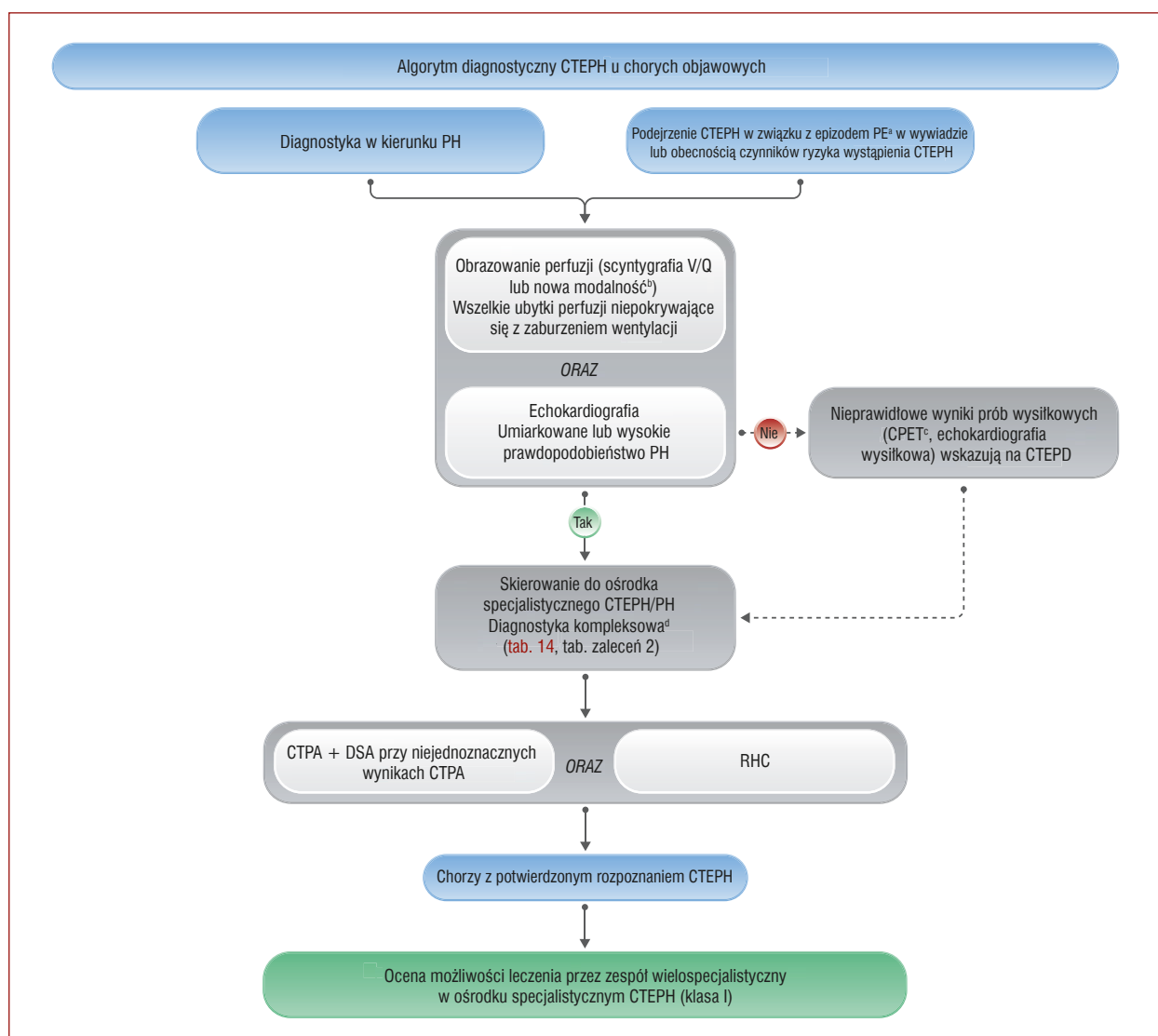
### 10.1. Rozpoznanie

Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne jest powszechną istotną przyczyną PH, wymagającego odrębnego postępowania. A zatem u wszystkich chorych z PH należy starannie rozważyć możliwość CTEPH (ryc. 13). W kontekście ostrej PE, CTEPH należy rozważyć: (1) jeżeli objawy radiologiczne (wymienione w rozdz. 5.1.7) w CTPA wykonane w ramach diagnostyki PE sugerują CTEPH [112] i/lub jeżeli sPAP szacowane w badaniu echokardiograficznym wynosi >60 mm Hg [112]; (2) w przypadkach duszności lub ograniczenia czynnościowego przetrwałych po epizodzie PE [754]; oraz (3) u osób bezobjawowych z czynnikami ryzyka wystąpienia CTEPH lub wysokim wynikiem oceny predykcyjnej CTEPH [755]. Stany kliniczne, takie jak trwałe wszczepialne urządzenia wewnątrzczyniowe (stymulatory serca, długoterminowe dożylnie cewniki centralne, zastawki komorowo-przedsionkowe), choroby zapalne jelit, małopłytkowość immunologiczna, czerwieńca prawdziwa, splenektomia, zespół antyfosfolipidowy, substytucja wysokimi dawkami hormonów

tarczycy oraz choroba nowotworowa, stanowią czynniki ryzyka wystąpienia CTEPH [54, 103, 756].

W diagnostyce różnicowej CTEPD należy uwzględnić alternatywne przyczyny niedrożności PA (w klasyfikacji również ujęte w grupie 4. PH) — w tym mięsaki PA, inne nowotwory złośliwe (np. rak nerki, rak trzonu macicy oraz nowotwory zarodkowe jądra), nowotwory niezłośliwe (np. mięśniaki macicy), zapalenie tętnic u chorych bez CTD, wrodzone lub nabyte zwężenia PA, pasożyty (torbiel jednokomorowa w przebiegu bąblowicy) czy zator wywołany ciałem obcym [757]. Należy je oceniać przy użyciu dodatkowych, specjalistycznych badań obrazowych, np. pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*) po podaniu fluorodeoksyglukozy, które mogą dostarczyć dodatkowych informacji w przypadku podejrzenia mięsaka PA [758].

Scyntygrafia wentylacyjno-perfuzyjna płuc [207] pozostaje najskuteczniejszym narzędziem do wykluczenia CTEPD. Alternatywne techniki obrazowania perfuzji — takie jak badanie angiografii wykonane metodą dwu-



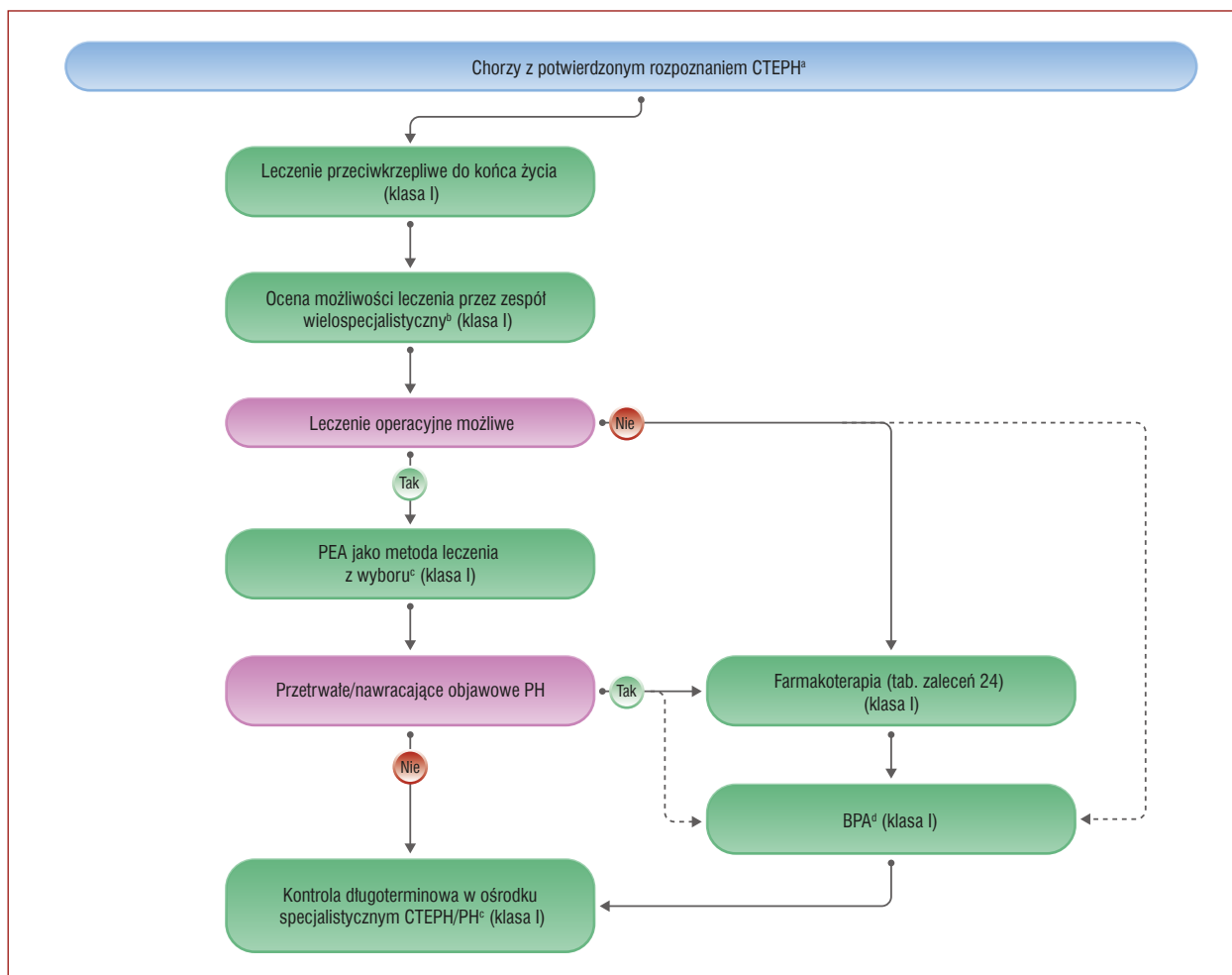
**Rycina 13.** Strategia diagnostyczna dla chorych z przewlekłym zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniem płucnym

<sup>a</sup>Podejrzanie CTEPH na podstawie epizodu PE w wywiadzie, w tym podwyższone sPAP w echokardiografii, i cech typowych dla CTEPH w CTPA wykonanej u chorego z ostrym epizodem PE (rozdz. 5.1.7); <sup>b</sup>Alternatywne techniki obrazowania perfuzji — takie jak badanie angiografii wykonanej metodą dwuźródłowej TK z mapowaniem jodu techniką subtrakcji, DECT oraz perfuzyjny MRI — są obecnie w fazie badań; <sup>c</sup>Typowy wzór obejmuje niskie  $P_{Et}CO_2$ , wysoki  $VE/VCO_2$ , niski  $VO_2/HR$ , oraz niskie szczytowe  $VO_2$  (rozdz. 5.1.11); <sup>d</sup>Kompleksowa diagnostyka po 3 miesiącach leczenia przeciwkrzepliowego lub wcześniej u chorych niestabilnych lub z gwałtownym pogorszeniem stanu klinicznego. W sytuacji idealnej, CTPA, DSA i RHC należy wykonywać w ośrodkach specjalistycznych CTEPH, czasem są one wykonywane w ośrodkach specjalistycznych PH, w zależności od kraju i organizacji świadczeń  
Skróty: CPET, sercowo-płucna próba wysiłkowa; CTEPD, przewlekła choroba zakrzepowo-zatorowa płuc; CTEPH, przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne; CTPA, angiografia tomografii komputerowej tętnic płucnych; DECT, dwuenergetyczna tomografia komputerowa; DSA, cyfrowa angiografia subtrakcyjna; MRI, rezonans magnetyczny; PE, zatorowość płucna;  $P_{Et}CO_2$ , końcowowydechowe ciśnienie parcjalne dwutlenku węgla; PH, nadciśnienie płucne; RHC, cewnikowanie prawego serca; sPAP, ciśnienie skurczowe w tętnicy płucnej; V/Q, scyntygrafia wentylacyjno-perfuzyjna;  $VE/VCO_2$ , równoważnik wentylacyjny dla dwutlenku węgla;  $VO_2/HR$ , puls tlenowy;  $VO_2$ , pochłanianie tlenu

źródłowej TK z mapowaniem jodu techniką subtrakcji, DECT oraz perfuzyjny MR — mają szereg korzyści teoretycznych w porównaniu z V/Q, są jednak kosztowniejsze i bardziej wymagające technicznie. Ich dostępność jest ograniczona i nie zostały one zwalidowane w badaniach wieloośrodkowych.

Angiografia tomografii komputerowej płuc z dwupłaszczyznową rekonstrukcją obrazu jest szeroko stosowa-

wana w diagnostyce CTEPD i ocenie możliwości leczenia operacyjnego, natomiast ujemny wynik CTPA, nawet najwyższej jakości, nie wyklucza CTEPD ze względu na możliwość niewykrucia zająęcia dystalnej części naczyń. Cyfrowa angiografia subtrakcyjna nadal jest używana do oceny możliwości leczenia w przypadku niejednoznacznych wyników CTPA. Arteriografia selektywna tętnic segmentowych, TK wiązki stożkowej oraz TK z detektorem



**Rycina 14.** Strategia leczenia chorych z przewlekłym zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniem płucnym

<sup>a</sup>PEA i BPA można również wykonać u wybranych objawowych chorych z CTEPD bez PH; <sup>b</sup>Spotkanie zespołu wielospecjalistycznego może odbywać się w formie telekonferencji; <sup>c</sup>Ocena możliwości leczenia może się różnić, w zależności od doświadczenia zespołu z PEA i BPA; <sup>d</sup>U chorych, którzy nie mogą być leczeni operacyjnie, z PVR >4 WU, przed wykonaniem BPA należy rozważyć leczenie farmakologiczne, istnieją ograniczone dane dotyczące BPA jako leczenia pierwszego rzutu  
Skróty: BPA, balonowa angioplastyka tętnic płucnych; CTEPD, przewlekła choroba zakrzepowo-zatorowa płuc; CTEPH, przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne; PAH, tętnicze nadciśnienie płucne; PEA, endarterektomia tętnic płucnych; PH, nadciśnienie płucne; PVR, nacyniowy opór płucny; WU, jednostki Wooda

poła terapeutycznego umożliwiają dokładniejsze uwi docznienie tętnic subsegmentowych i są użyteczne przy planowaniu zabiegu BPA. Korzyści nowych technologii wymagają walidacji w badaniach prospektywnych przed zaleceniem ich stosowania w rutynowej praktyce klinicznej; obecnie w Europie prowadzone jest duże badanie wieloośrodkowe [759].

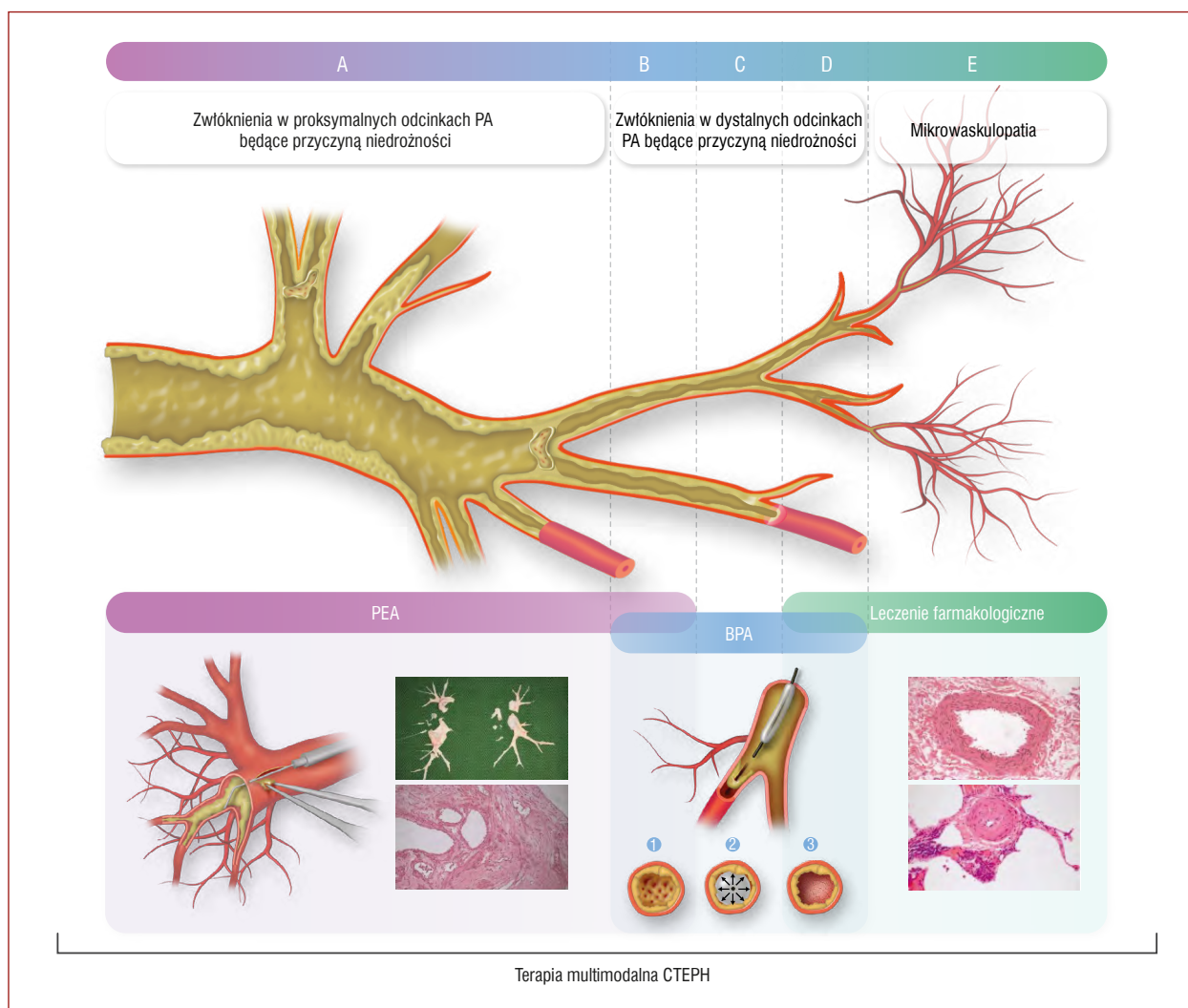
## 10.2. Leczenie

Algorytm leczenia CTEPH obejmuje postępowanie multimodalne, łączące endarterektomię tętnic płucnych (PEA, *pulmonary endarterectomy*), BPA oraz farmakoterapię, celowane w zmiany o zróżnicowanym umiejscowieniu, odpowiednio w odcinkach proksymalnym i dystalnym, a także mikrowaskulopatię (ryc. 14 i 15).

Postępowanie ogólne zalecane w PAH ma również zastosowanie w CTEPH, włączając w to nadzorowany tre-

ning fizyczny, który jest skuteczny i bezpieczny zarówno w nieoperacyjnych przypadkach CTEPH [760] oraz we wczesnym okresie po PEA [761].

U chorych z CTEPH dożywotnio zaleca się leczenie przeciwkrzepliwe, ponieważ kluczową cechą patofizjologiczną tej choroby jest nawracająca zatorowość płucna, której towarzyszy niewystarczające rozpuszczanie skrzepliny. Dotychczas nie prowadzono RCT oceniających stosowanie któregośkolwiek z zarejestrowanych leków przeciwkrzepliwych u chorych z CTEPH. Pomimo braku dowodów eksperci zalecają stosowanie VKA, które są najczęściej stosowane jako leczenie podstawowe u chorych z CTEPH. W ostatnich latach leki z grupy NOAC coraz częściej są stosowane jako alternatywa VKA, również przy braku dowodów z RCT. Retrospektywna seria przypadków z Wielkiej Brytanii oraz wieloośrodkowe prospektywne badanie rejestrowe (EXPERT) wykazały porównywalne



**Rycina 15.** Nakładanie się metod leczenia/postępowanie multimodalne w przewlekłym zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniu płucnym

Panele górne: **(A)** Zwłóknienia w proksymalnych odcinkach PA będące przyczyną niedrożności (średnica naczyń 10–40 mm); **(B)** Zwłóknienia w dystalnych odcinkach segmentowych/podsegmentowych PA będące przyczyną niedrożności, potencjalnie możliwe do leczenia PEA i BPA (średnica naczyń 2–10 mm); **(C)** Zwłóknienia w dystalnych odcinkach podsegmentowych PA będące przyczyną niedrożności tworzą pasma łącznotkankowe w podsegmentowej gałęzi PA, potencjalnie możliwe do leczenia BPA (średnica naczyń 0,5–5 mm); **(D)** Zwłóknienia w dystalnych odcinkach podsegmentowych PA będące przyczyną niedrożności tworzą pasma łącznotkankowe, którym może towarzyszyć mikrowaskulopatia (średnica naczyń  $<0,5\text{ mm}$ ); **(E)** Mikrowaskulopatia (średnica naczyń  $<0,05\text{ mm}$ ) leczona farmakologicznie. Panele dolne: **(A)** lewy dolny: PEA; średnica naczyń (0,2–3 cm). Prawa PA jest otwarta, do przestrzeni pomiędzy ścianą tętnicy a zwłóknieniem wprowadzono preparator ze ssaniem. Jest on przesuwany w świetle tętnicy wzdłuż jej ściany, do poziomu tętnic segmentowych i podsegmentowych, odpreparowując materiał włóknisty od ściany naczyń. Materiał ten jest następnie usuwany kleszczykami; **(A)** prawy dolny: Preparat PEA z „ogonami” do podsegmentowych gałęzi PA; przekrój przez częściowo zorganizowany i przepuszczalny materiał zatorowy wypreparowany w trakcie PEA z dużej PA; **(B, C, D)** Prowadnik wprowadzany jest między struktury materiału włóknistego (1), następnie balon wypełniany jest powietrzem, co rozrywa pasmo łącznotkankowe (2). Materiał włóknisty przylega do ściany naczyń (3); **(E)** Ekscentryczne zwłóknienie błony zewnętrznej małej mięśniowej PA. Widoczne pogrubienie i proliferacja błony wewnętrznej, które są punktem uchwytu dla leczenia farmakologicznego

Skróty: BPA, balonowa angioplastyka tętnic płucnych; CTEPH, przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne; PA, tętnica płucna; PEA, endarterektomia tętnic płucnych

występowanie krwawień u chorych z CTEPH leczonych VKA i NOAC, natomiast u chorych leczonych NOAC stwierdzono wyższe występowanie nawracającej zatorowości żyłnej [762, 763]. U osób z zespołem antyfosfolipidowym (10% populacji pacjentów z CTEPH), zaleca się leczenie VKA [103, 764, 765]. W ramach diagnostyki w kierunku CTEPH należy wykonać również badanie przesiewowe w kierunku zespołu antyfosfolipidowego. Ze względu

na brak dowodów za lub przeciw długoterminowemu leczeniu przeciwkrzepliwemu u chorych z CTEPH bez PH, decyzja o długoterminowym leczeniu przeciwkrzepliwym oparta jest na analizie indywidualnej sytuacji pacjenta. Jest ono zalecane, gdy ryzyko nawrotu PE jest pośrednie lub wysokie, a tym samym zgodne z wytycznymi ESC/ERS dotyczącymi rozpoznawania i leczenia ostrej zatorowości płucnej z 2019 roku (tab. 11) [103].



### 10.2.1. Leczenie chirurgiczne

Leczenie chirurgiczne obejmujące PEA jest metodą z wyboru u chorych z dostępnymi zmianami w PA [102]. Leczenie to może normalizować parametry hemodynamiczne krążenia płucnego (obniżenie PVR o 65%) [766] i wydolność czynnościową, w związku z tym obowiązkowa jest kwalifikacja pacjenta przez zespół wielospecjalistyczny, w skład którego wchodzi specjalista chirurg (z własnego lub współpracującego ośrodka) z doświadczeniem w wykonywaniu PEA, w celu ustalenia możliwości leczenia operacyjnego i podjęcia ostatecznej decyzji o leczeniu [102].

Operacyjność zmian określa się, uwzględniając doświadczenie zespołu, dostępność zmian w PA, korelację między nasileniem PH i stopniem obturacji PA oraz choroby współistniejące [767]. Technika chirurgiczna jest złożona, niemniej wystandaryzowana, z przeszło 30-letnim doświadczeniem. Obejmuje ona całkowitą obustronną endarterektomię PA do poziomu tętnic segmentowych i subsegmentowych, wykonywaną w głębokiej hipotermii, z zatrzymaniem krążenia pozaustrojowego (ryc. 15) [767, 768]. W ośrodkach referencyjnych zajmujących się leczeniem CTEPH wyniki leczenia chirurgicznego są korzystne, ze śmiertelnością na poziomie <2,5% dzięki skuteczniejszemu leczeniu powikłań krążeniowych i oddechowych oraz ugruntowanemu zastosowaniu ECMO [768]. Pomimo często obserwowanego (~25%) pooperacyjnego PH [766], wyniki długoterminowe po PEA są doskonałe, tak w zakresie przeżywalności (średnia przeżywalność 3-letnia wynosi 90%), jak i jakości życia [760–771], nawet u chorych z niedrożnością w dystalnym odcinku PA [772]. Z drugiej strony, wyniki długoterminowe u chorych z operowalnymi zmianami w odcinku proksymalnym, którzy nie wyrażają zgody na leczenie operacyjne, są niekorzystne — z przeżywalnością 5-letnią na poziomie 53% w porównaniu z 83% u chorych, u których wykonano PEA [773]. Należy zatem proponować PEA wszystkim chorym ze zmianami operacyjnymi, u których stwierdzono dobry stosunek ryzyka do korzyści, najlepiej w trakcie osobistej konsultacji chorego z chirurgiem wykonującym PEA [102].

U wybranych objawowych chorych można skutecznie leczyć CTEPD bez PH, wykonując PEA i uzyskując poprawę kliniczną i hemodynamiczną tak w spoczynku, jak i podczas wysiłku [135, 774]. Zrównoważenie ryzyka i korzyści u tych chorych wymaga ostrożnej dyskusji.

### 10.2.2. Leczenie farmakologiczne

W leczeniu mikronaczyniowej komponenty CTEPH (ryc. 15) stosowano leczenie farmakologiczne poza wskazaniami rejestracyjnymi w oparciu o wyniki badań bez grupy kontrolnej i/lub regionalne dopuszczenia i zgody. W międzyczasie z powodzeniem przeprowadzono trzy RCT. W pierwszym badaniu fazy III oceniano skuteczność stosowania riociguatu u chorych z nieoperacyjnym CTEPH lub chorych z PH przetrwałym/nawracającym po PEA [775]. Riociguat, po 16 tygodniach leczenia, poprawiał

6MWT i obniżał PVR o 31% w porównaniu z placebo, i jest zarejestrowany dla tego wskazania. Treprostynil podawany podskórnie oceniano w RCT fazy III, wykazując poprawę 6MWT w 24. tygodniu u chorych z nieoperacyjnym CTEPH lub u osób z PH przetrwałym/nawracającym po PEA leczonych wysokimi dawkami w porównaniu z grupą leczoną niskimi dawkami [776]; treprostynil s.c. jest zarejestrowany dla tego wskazania. W badaniu fazy II, do którego włączono wyłącznie chorych z nieoperacyjnym CTEPH, macytentan w dawce 10 mg poprawiał PVR i 6MWT w porównaniu z placebo w ocenie po 16 i 24 tygodniach [777]. Obecnie prowadzone jest RCT fazy III oceniające bezpieczeństwo i skuteczność macytentanu w dawce 75 mg u chorych z nieoperacyjnym lub przetrwałym/nawracającym CTEPH (NCT04271475).

Inne leki — z klas PDE5i (np. sildenafil) oraz ERA (np. bosentan) — stosowano poza wskazaniami rejestracyjnymi z powodu braku potwierdzenia ich skuteczności w leczeniu nieoperacyjnego CTEPH w RCT lub badaniach rejestrowych [769, 778, 779]. Jednak skojarzone leczenie doustne obejmujące PDE5i i ERA jest powszechnie stosowane u chorych z CTEPH ze znacznym pogorszeniem stanu hemodynamicznego [780].

### 10.2.3. Leczenie interwencyjne

Balonowa angioplastyka tętnic płucnych (ryc. 15) stała się uznaną metodą leczenia wybranych chorych z nieoperacyjnym CTEPH lub przetrwałym/nawracającym PH po PEA, poprawiając parametry hemodynamiczne (obniżenie PVR o 49%–66%), czynność prawego serca i wydolność wysiłkową [781–794]. Długoterminowe wyniki są obiecujące, natomiast dowody nadal nieliczne [795].

Preferuje się etapowe wykonywanie zabiegu, udrażniając ograniczoną liczbę poszerzonych odcinków PA w trakcie pojedynczego zabiegu [102, 788]. Liczba koniecznych zabiegów oraz wyniki hemodynamiczne zależą od doświadczenia lekarza [781]. Choć skuteczna, BPA wiąże się z poważnymi powikłaniami, które mogą być śmiertelne. Powikłania śród- i pozabiegowe obejmują uszkodzenia tętnic płucnych na skutek perforacji przewodnikiem oraz uszkodzenia płuc z krwiopłuciem i/lub hipoksją [102, 781, 796, 797]. Jak w przypadku wszystkich zabiegów kardiologii interwencyjnej, wykazano rolę krzywej uczenia się w zmniejszaniu występowania powikłań w miarę upływu czasu [781]; zabieg ten należy zatem wykonywać w ośrodkach zajmującym się leczeniem znacznej liczby chorych z CTEPH. Przedzabiegowe leczenie farmakologiczne może zmniejszyć liczbę powikłań po leczeniu interwencyjnym. W związku z tym chorych z PVR >4 WU należy leczyć farmakologicznie przed wykonaniem BPA (ryc. 15) [798].

Wybranych objawowych pacjentów z CTEPD bez PH i zmianami w tętnicach segmentowych/subsegmentowych można skutecznie leczyć, wykonując BPA i uzyskując poprawę kliniczną i hemodynamiczną tak w spoczynku, jak i podczas wysiłku [799].

**Tabela zaleceń 24** — Zalecenia dotyczące przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego i przewlekłej choroby zakrzepowo-zatorowej bez nadciśnienia płucnego

**Tabela zaleceń 24A**

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
<b>CTEPH</b>		
U wszystkich chorych z CTEPH zaleca się leczenie przeciwkrzepliwe w dawkach terapeutycznych do końca życia [762]	I	C
U chorych z CTEPH zaleca się diagnostykę w kierunku zespołu antyfosfolipidowego	I	C
U chorych z CTEPH i zespołem antyfosfolipidowym zaleca się leczenie przeciwkrzepliwe VKA [103, 764, 765]	I	C
U wszystkich chorych z CTEPH zaleca się konsultację specjalistyczną zespołu CTEPH w celu oceny leczenia multimodalnego [54]	I	C
U chorych z CTEPH i z operowalnymi włókniejącymi zmianami zwężającymi światło tętnic płucnych zaleca się PEA jako metodę leczenia z wyboru [54, 102]	I	B
Zaleca się wykonanie zabiegu BPA u pacjentów z przeciwwskazaniami do leczenia operacyjnego z przyczyn technicznych lub z przetrwałym PH po zabiegu PEA i niedrożnością w dystalnych tętnicach płucnych możliwą do usunięcia w BPA [54, 102, 783, 784, 789, 793, 798, 811]	I	B
Riocyguat zaleca się u objawowych pacjentów z nieoperowalnym CTEPH lub z przetrwałym/nawracającym PH po zabiegu PEA [775]	I	B
U pacjentów poddanych PEA i BPA oraz pacjentów z CTEPH leczonych farmakologicznie zaleca się obserwację długoterminową [782, 805, 806, 812]	I	C
U chorych z przetrwałym PH po zabiegu PEA oraz chorych z nieoperowalnym CTEPH należy rozważyć postępowanie multimodalne [804, 805, 812]	Ila	C
U chorych w III i IV klasie WHO-FC z nieoperowalnym CTEPH lub przetrwałym/nawracającym PH po zabiegu PEA można rozważyć zastosowanie treprostynilu s.c. [776]	Ilb	B
U pacjentów objawowych z nieoperacyjnym CTEPH można rozważyć stosowanie leków dopuszczonych do leczenia PAH poza wskazaniami rejestracyjnymi [55, 777–779, 801, 803]	Ilb	B
U pacjentów z nieoperacyjnym CTEPH można rozważyć zastosowanie terapii skojarzonej obejmującej stymulator sGC/PDE5i, ERA [777] lub analogi prostacyklin do podania pozajelitowego [776]	Ilb	C
Można rozważyć wykonanie zabiegu BPA u pacjentów, u których nie stwierdzono przeciwwskazań technicznych do leczenia operacyjnego, ze znacznym zajęciem dystalnych tętnic płucnych oraz u których stosunek ryzyka do korzyści z przeprowadzenia PEA jest niekorzystny	Ilb	C
<b>CTEPD bez PH</b>		
U chorych z CTEPD bez PH należy rozważyć długoterminowe leczenie przeciwkrzepliwe po przeanalizowaniu indywidualnej sytuacji danego pacjenta <sup>c</sup>	Ila	C
U wybranych objawowych pacjentów z CTEPD bez PH należy rozważyć wykonanie PEA lub BPA	Ila	C

**Tabela zaleceń 24B**

Zalecenia	GRADE		Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
	Jakość dowodów	Siła zalecenia		
U chorych z CTEPH, którzy kwalifikują się do wykonania BPA, przed interwencją należy rozważyć leczenie farmakologiczne [798]	Bardzo niska	Warunkowa	Ila	B

<sup>a</sup>Klasa zaleceń; <sup>b</sup>Poziom wiarygodności danych; <sup>c</sup>U pacjentów z umiarkowanym lub wysokim ryzykiem nawrotu PE [103] lub bez żywej choroby zakrzepowo-zatorowej w wywiadzie zaleca się długoterminowe leczenie przeciwkrzepliwe  
Skróty: BPA, balonowa angioplastyka tętnic płucnych; CTEPD, przewlekła zakrzepowo-zatorowa choroba płuc; CTEPH, przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne; ERA, antagonist receptorów endotelinowych; PAH, tętnicze nadciśnienie płucne; PDE5i, inhibitor fosfodiesterazy typu 5; PEA, endarterektomia tętnic płucnych; PE, zatorowość płucna; PH, nadciśnienie płucne; s.c., podskórnie; sGC, rozpuszczalna cykloaza guanylowa; VKA, antagonist witaminy K; WHO-FC, klasa czynnościowa według Światowej Organizacji Zdrowia

Wstępne dane dotyczące PADN wskazują na poprawę wydolności wysiłkowej oraz hemodynamiki krążenia płucnego u chorych z przetrwałym PH po PEA [800]; spodziewane jest potwierdzenie tych obserwacji.

#### 10.2.4. Terapia multimodalna

Terapia multimodalna obejmująca leczenie chirurgiczne, farmakologiczne i interwencyjne proponowana jest wybranym chorym z CTEPH (ryc. 15) [102].

Farmakoterapia u chorych z wysokim przedoperacyjnym PVR w celu poprawienia parametrów hemodynamicznych przed PEA jest praktyką powszechną, acz nadal kontrowersyjną. Uznaje się bowiem, że opóźnia to kierowanie pacjentów na operację, a tym samym moment leczenia definitywnego [801–803].

U wielu objawowych chorych po PEA stwierdza się przetrwałe lub nawracające PH. Mogą oni odnieść korzyść z leczenia farmakologicznego i/lub zabiegowego (ryc. 15) [804–806]. Wartość mPAP  $\geq 30$  mm Hg wiązała się z włączeniem farmakoterapii u chorych po PEA, zaś wartości mPAP  $\geq 38$  mm Hg i PVR  $\geq 5$  WU z gorszą przeżywalnością długoterminową [806].

U niektórych pacjentów z CTEPH stwierdza się zmiany mieszane, operacyjne w jednym płucu i nieoperacyjne w drugim. Chorzy ci mogą odnieść korzyść z leczenia skojarzonego obejmującego zarówno BPA (wykonaną przed lub w trakcie operacji) oraz PEA, co zmniejszy ryzyko okołozabiegowe i poprawi ostateczne wyniki leczenia [807].

Zalecenia dotyczące BPA oraz leczenia farmakologicznego chorych z nieoperacyjnym CTEPH sformułowano na podstawie kluczowego pytania narracyjnego nr 8 (Suplement, rozdz. 10.1).

Zalecenie dotyczące włączenia leczenia farmakologicznego przed zabiegowym u chorych z CTEPH uznawanym za nieoperacyjne, a będących kandydatami do BPA sformułowano na podstawie pytania IV w formacie PICO (Suplement, rozdz. 10.2). Załączone dowody wskazują, że taka wstępna farmakoterapia poprawia parametry hemodynamiczne krążenia płucnego i zwiększa bezpieczeństwo zabiegu. Potwierdzają to doświadczenia kliniczne członków Grupy Roboczej. Rekomendacja jest jednak warunkowa, ze względu na niską pewność dowodów.

### 10.2.5. Badania kontrolne

Niezależnie od wyniku PEA/BPA chorzy powinni regularnie poddawać się kontroli obejmującej badanie inwazyjne RHC w ciągu 3–6 miesięcy po zabiegu, co umożliwi rozważenie terapii multimodalnej. Po skutecznym leczeniu zaleca się doroczne nieinwazyjne badania kontrolne, w skład których wchodzi badanie echokardiograficzne oraz ocena wydolności wysiłkowej ze względu na opisywane przypadki nawrotu PH (ryc. 14) [806]. Ocenę ryzyka przy użyciu algorytmów oceny ESC/ERS lub REVEAL opracowanych dla PAH zwalidowano w populacji chorych z CTEPH leczonych farmakologicznie [300, 808, 809], nieznane są jednak implikacje terapeutyczne zastosowania tych algorytmów ani ich wpływ na wyniki leczenia. Brakuje danych lub uzgodnionego stanowiska identyfikującego cele leczenia CTEPH po PEA/BPA lub leczenia farmakologicznego. Większość ekspertów akceptuje uzyskanie dobrej klasy czynnościowej (WHO-FC I–II) i/lub istotnej poprawy (normalizacji lub bliskiej normalizacji) parametrów hemodynamicznych spoczynkowych potwierdzonych w RHC wykonanym po

3–6 miesiącach po zabiegu (PEA lub ostatniej BPA) oraz poprawę jakości życia.

### 10.3. Zespoły leczące chorych z przewlekłym zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniem płucnym i kryteria dotyczące doświadczenia

W celu optymalizacji wyników, ośrodki zajmujące się leczeniem CTEPH powinny spełniać kryteria dla ośrodków referencyjnych PH (rozdz. 12) i zatrudniać wielospecjalistyczny zespół CTEPH, w skład którego wchodzi chirurg z doświadczeniem w PEA, kardiolog interwencyjny z doświadczeniem w wykonywaniu BPA, specjalista PH oraz radiolog z doświadczeniem w wykonywaniu i interpretacji badań obrazowych klatki piersiowej, szkoleni w ośrodkach, gdzie wykonuje się dużą liczbę PEA i/lub BPA. Zespół powinien spotykać się regularnie w celu omówienia nowych skierowań i przypadków pozostających w kontroli pozabiegowej. Ośrodki referencyjne zajmujące się leczeniem CTEPH powinny wykonywać PEA (>50 rocznie) [810] oraz BPA (>30 pacjentów rocznie lub >100 zabiegów rocznie) [781], ponieważ liczby te związane są z lepszymi wynikami. Ośrodki referencyjne CTEPH powinny również prowadzić farmakoterapię. Opierając się na wymaganiach regionalnych, liczby te mogą być zmodyfikowane zgodnie z populacją kraju, w sytuacji idealnej skupiając opiekę i wiedzę fachową w ośrodkach leczących dużą liczbę chorych.

## 11. NADCIŚNIENIE PŁUCNE O NIETYPIEJĄCYM I/LUB WIELOCZYNNIKOWYM PATOMECHANIZMIE (GRUPA 5.)

Nadciśnienie płucne o nietypowym i/lub wieloczynnikowym patomechanizmie (tab. 24) obejmuje kilka chorób, których przebieg może być powikłany przez zajęcie naczyń płucnych wynikające z wielu, niekiedy nakładających się na siebie, przyczyn. Chociaż grupa 5. PH obejmuje słabo poznane postaci PH, stanowią one istotną część ciężaru PH na całym świecie [1]. Do grupy 5. PH zalicza się: zaburzenia hematologiczne, takie jak SCD oraz przewlekłe nowotwory mieloproliferacyjne; choroby układowe, takie jak sarkoidoza; choroby metaboliczne, takie jak choroby spichrzeniowe glikogenu oraz inne schorzenia, na przykład przewlekłą niewydolność nerek, nowotworową mikroangiopatię zakrzepową płuc oraz włókniejące zapalenie śródpiersia. Wspólną cechą tych chorób jest to, że mechanizmy prowadzące do PH są słabo poznane, a czynniki etiologiczne — występujące pojedynczo lub współistniejące — mogą obejmować: hipoksemiczny skurcz naczyń płucnych, przebudowę (remodeling) naczyń płucnych, zakrzepicę, uszkodzenie i/lub ucisk zewnętrzny na naczynia płucne w następstwie zwłóknienia, zapalenie naczyń płucnych, niewydolność serca z wysoką CO i niewydolność lewokomorową. Chorzy ci wymagają starannej diagnostyki, a leczenie należy ukierunkować na chorobę podstawową.

**Tabela 24.** Nadciśnienie płucne o niewyjaśnionym i/lub wieloczynnikowym patomechanizmie

Zaburzenia związane z nadciśnieniem płucnym	
1. Zaburzenia hematologiczne	<p>Wrodzona i nabyta przewlekła niedokrwistość hemolityczna</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Niedokrwistość sierpowatokrwinkowa</li> <li>• <math>\beta</math>-talasemia</li> <li>• Sferocytoza</li> <li>• Stomatocytoza</li> <li>• Zaburzenia autoimmunologiczne</li> </ul> <p>Przewlekłe zespoły mieloproliferacyjne</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Przewlekła białaczka szpikowa</li> <li>• Czerwienica prawdziwa</li> <li>• Samoistne pierwotne włóknienie szpiku</li> <li>• Małopłytkowość immunologiczna</li> <li>• Inne</li> </ul>
2. Choroby układowe	<p>Sarkoidoza</p> <p>Histiocytoza płucna z komórek Langerhansa</p> <p>Nerwiakowłókniakowość typu 1</p>
3. Zaburzenia metaboliczne	<p>Choroby spichrzeniowe glikogenu</p> <p>Choroba Gauchera</p>
4. Przewlekła niewydolność nerek (leczona lub nieleczona dializą)	
5. Nowotworowa mikroangiopatia zakrzepowa płuc	
6. Włókniejące zapalenie śródpiersia	

### 11.1. Zaburzenia hematologiczne

Główną przyczyną zachorowalności i umieralności u chorych z hemoglobinopatiami oraz przewlekłymi niedokrwistościami hemolitycznymi, w tym SCD, wydaje się PH. W badaniach klinicznych występowanie PH potwierdzonego w RHC wynosiło 6%–10% u dorosłych ze stabilną SCD [93, 94, 813]. Chorzy z SCD i przedwłośniczkowym PH są częściej homozygotami względem genu warunkującego wytwarzanie hemoglobiny S, u niektórych występuje talasemia S- $\beta$ 0 lub hemoglobina SCD [814]. Zmiany zakrzepowe stanowią główną komponentę PH w przebiegu SCD, występują częściej w hemoglobinie SCD [814]. Chorzy z PH i SCD powinni być pod opieką zespołów wielospecjalistycznych leczących SCD oraz PH, gdyż kluczowym elementem leczenia jest wyrównanie niedokrwistości [814]. Brak jest danych wspierających stosowanie farmakoterapii swoistej dla PAH u chorych z PH związanym z SCD. W badaniu prowadzonym w grupie chorych z SCD z TRV  $\geq 2,7$  m/s i 6MWT w zakresie 150–500 m, stwierdzono brak efektu sydenafilu na wyniki próby 6MWT, pomiaru TRV czy oznaczenia NT-proBNP, przy jednoczesnym zwiększeniu liczby hospitalizacji w związku ze zgłaszanymi dolegliwościami bólowymi [815]. Wstępne dowody wspierają krótko- i długoterminowe korzyści regularnego wykonywania transfuzji wymiennej krwi u chorych z przedwłośniczkowym PH wnikającym przebieg SCD [816]. Przedwłośniczkowe PH wnikające przebieg SCD ma istotny wpływ na przeżywalność przy łącznej śmiertelności na poziomie 2,0%–5,3% w różnych populacjach, przy podobnym okresie obserwacji (wynoszącym odpowiednio 26 i 18 miesięcy) [94, 817]. U chorych z beta-talasemią w badaniach hemodynamicznych rozpoznanie przedwłośniczkowego PH potwierdzono

u 2,1%, a profil pozawłósniczkowy — u 0,3% pacjentów [818]. Lepsze zrozumienie mechanizmów patofizjologicznych choroby może doprowadzić do opracowania nowych strategii leczniczych. U chorych ze sferocytozą, splenektomia stanowi czynnik ryzyka wystąpienia CTEPH [819].

U chorych z przewlekłymi zespołami mieloproliferacyjnymi opisywano liczne przyczyny PH [820]. W przebiegu przewlekłej białaczki szpikowej, splenomegalia i niedokrwistość mogą prowadzić do wystąpienia zespołu krążenia hiperkinetycznego. Powiększenie wątroby i śledziony może również powodować PoPH. U chorych leczonych dasatynibem, bosutynibem i ponatynibem opisywano przypadki potencjalnie odwracalnego DPAH. W przebiegu czerwienicy prawdziwej i małopłytkowości immunologicznej istnieje podwyższone ryzyko żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej i CTEPH; ponadto, powstawanie skrzepin w żyłach wątrobowych może prowadzić do wystąpienia zespołu Budda-Chiariego i w dalszej kolejności PoPH. Hematopoeza pozaszpikowa płucna wnikająca przebieg samoistnego lub wtórnego włóknienia szpiku może przyczyniać się do występowania duszności i PH. Grupa 5. PH to również przypadki nadciśnienia płucnego w przebiegu innych zaburzeń hematologicznych, takich jak pospolity zmienny niedobór odporności, choroba IgG4-zależna, choroba Castlemana; oraz zespół POEMS (polineuropatia, organomegalia, endokrynopatia, monoklonalna gammopatia i zaburzenia skórne) [821–823].

### 11.2. Choroby układowe

Występowanie PH u chorych na sarkoidozę mieści się w przedziale 6%–20% [824]. Etiologia jest wieloczynnikowa, obejmuje włóknienie płuc, ziarniniakowe zmiany

w tętnicach i/lub żyłach płucnych, włókniejące zapalenie śródpiersia i/lub ucisk zewnętrzny na naczynia płucne przez powiększone węzły chłonne, zapalenie naczyń płucnych, CTEPH oraz PoPH [58, 825]. Współistnienie PH wiąże się ze znaczną chorobowością i wyższą śmiertelnością w porównaniu z przypadkami sarkoidozy bez PH [58, 825]. Według danych rejestrowych niezależnymi predyktorami wyników klinicznych były parametry fizjologiczne (stosunek natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej do FVC i DLCO) oraz czynnościowe (6MWT) [58]. W dużym badaniu prowadzonym w grupie chorych z ciężkim PH związanym z sarkoidozą leki zarejestrowane do stosowania w PAH poprawiały parametry hemodynamiczne krążenia płucnego w obserwacji krótkoterminowej, nie poprawiając wyników próby 6MWT [59]. Wyniki małych RCT wskazują na skuteczność farmakoterapii swoistej dla PAH w tej grupie chorych, niezbędne jest jednak potwierdzenie tej obserwacji w badaniach na większych grupach pacjentów [826]. Leczenie kortykosteroidami lub immunosupresantami może poprawiać parametry hemodynamiczne u wybranych chorych z czynną chorobą ziarniniakową. Należy zauważyć, że w przypadku podejrzenia ucisku na naczynia płucne (w przebiegu włókniejącego zapalenia śródpiersia i/lub w następstwie ucisku zewnętrznego na naczynia płucne przez powiększone węzły chłonne), wyniki angiografii płuc oraz PET dostarczają dodatkowych informacji uzasadniających potrzebę wykonania zabiegu wewnątrznaczyniowego lub farmakologicznego leczenia przeciwzapalnego. Długoterminowa przeżywalność chorych z PH związanym z sarkoidozą w dalszym ciągu pozostaje niska, co czyni LTx rozsądną opcją w wybranych, ciężkich przypadkach.

W przebiegu histiocytozy płucnej z komórek Langerhansa zmniejszona wydolność wysiłkowa nie wydaje się być spowodowana ograniczeniem wentylacji, może być natomiast związana z dysfunkcją naczyń płucnych. U 29 chorych z PH związanym z histiocytozą płucną z komórek Langerhansa leki swoiste dla PAH poprawiały parametry hemodynamiczne bez pogarszania saturacji [827].

Nadciśnienie płucne związane z nerwiakowłóknikowością typu 1 jest rzadkim ale ciężkim powikłaniem dotykającym głównie kobiety (stosunek kobiet do mężczyzn wynosi 3,9:1) [828]. U chorych stwierdza się swoisty wzorzec zajęcia naczyń płucnych. Pomimo potencjalnych krótkoterminowych korzyści ze stosowania leków specyficznych dla PAH, rokowanie pozostaje niepomyślne, a LTx należy rozważyć u wybranych pacjentów z chorobą o ciężkim przebiegu. U chorych z dusznością wymagane są badania przesiewowe w kierunku ILD (tomografia komputerowa klatki piersiowej bez kontrastu) oraz PH (echokardiografia) [828].

### 11.3. Zaburzenia metaboliczne

Choroby spichrzeniowe glikogenu są wywołane genetycznymi zaburzeniami jego metabolizmu. Opublikowano opisy przypadków PH u chorych z chorobą spichrzeniową

glikogenu typu 1 i 2 [829]. Występowanie PH opisywano głównie u chorych z chorobą spichrzeniową glikogenu typu 1, gdzie może ono być częściowo wywołane wazokonstrykcyjnym działaniem amin, takich jak serotonina. W niektórych przypadkach stosowano leki zarejestrowane do leczenia PAH [830].

U nieleczonych pacjentów z chorobą Gauchera PH może wystąpić w następstwie współistnienia kilku czynników, w tym asplenii, zaccopowania światła naczyń krwionośnych przez nieprawidłowe makrofagi oraz przebudowy naczyń płucnych. Enzymatyczna terapia zastępcza może skutkować poprawą ciśnienia płucnego.

### 11.4. Przewlekła choroba nerek

Choć PH występuje powszechnie w przewlekłej chorobie nerek, stwierdza się je u chorych zarówno przed, jak i w trakcie różnych form leczenia nerkozastępczego, a jego patogeneza nie została dobrze poznana [831]. W niedawno opublikowanym badaniu, w ramach którego u 3504 pacjentów z przewlekłą chorobą nerek wykonano RHC, stwierdzono, że najpowszechniejszym fenotypem nadciśnienia płucnego w tej populacji oraz fenotypem związanym z najwyższą śmiertelnością było CpcPH [832]. Pozawłóknikowe PH opisywano u 65% chorych poddawanych hemodializie oraz 71% chorych, u których nie stosowano leczenia nerkozastępczego [833].

### 11.5. Nowotworowa mikroangiopatia zakrzepowa płuc

Termin nowotworowa mikroangiopatia zakrzepowa płuc opisuje mikrozakrzepy z komórek nowotworowych z włóknistą przebudową błony wewnętrznej powodującą niedrożność małych tętnic i żył płucnych oraz naczyń limfatycznych. Stanowi ona rzadką przyczynę PH i rozwija się w następstwie kilku patomechanizmów, pozostaje jednak prawdopodobnie niedorożpoznawana, na co wskazywałyby wyniki sekcji zwłok [834]. Zaburzenie rozwija się w przebiegu raka, przede wszystkim raka żołądka. Postępująca niedrożność naczyń ostatecznie prowadzi do PH, które często ma nagły początek, ciężki przebieg i szybko postępuje, a towarzyszy mu postępująca hipoksemia. WTK klatki piersiowej można stwierdzić obszary zmętnień o charakterze matowej szyby oraz pogrubienie przegród międzyzrakowych (naśladujące zmiany obserwowane w PVOD).

### 11.6. Włókniejące zapalenie śródpiersia

Włókniejące zapalenie śródpiersia spowodowane jest proliferacją tkanki włóknistej w obrębie śródpiersia, która otacza narządy śródpiersia i uciska naczynia oskrzelowe w jego obrębie [835]. Przed- lub pozawłóknikowe PH może wikłać przebieg włókniejącego zapalenia śródpiersia ze względu na ucisk zewnętrzny na tętnice i/lub żyły płucne. Włókniejące zapalenie śródpiersia może być idiopatyczne lub wywołane napromieniowaniem, zakażeniem (gruźlica, histoplazmoza) oraz chorobami ukła-

dowymi, takimi jak sarkoidoza czy choroba IgG4-zależna, włókniejąco-zapalne schorzenie odznaczające się podwyższonym stężeniem IgG4 w surowicy z naciekiem plazmacytów IgG4+ i ciężkim zwłóknieniem zajętych tkanek [821]. Leczenie powinno być ukierunkowane na chorobę podstawową. Nie opisano istotnej poprawy klinicznej po zastosowaniu leków swoistych dla PAH. W celu udrożnienia lub pomostowania uciśniętych naczyń tętniczych i/lub żylnych zaproponowano metody leczenia operacyjnego i wewnątrznaczyniowego.

Wobec braku korzystnych wyników RCT oceniających zastosowanie leków swoistych dla PAH w leczeniu grupy 5. PH, standardem opieki pozostaje leczenie choroby podstawowej [836]. Co ważne, w przebiegu niektórych schorzeń opisanych w tabeli 24 może dochodzić do zajęcia żył płucnych, które może ulegać pogorszeniu po zastosowaniu farmakoterapii swoistej dla PAH. Wynika z tego, że jeśli pozarejestryjne stosowanie leków zarejestrowanych do leczenia PAH brane jest w ogóle pod uwagę, należy je rozważyć z dużą ostrożnością.

Obecnie prowadzona jest rekrutacja chorych z PH o niewyjaśnionym i/lub wieloczynnikowym patomechanizmie, z podgrup o dobrze opisanych fenotypach, takich jak PH związane z sarkoidozą, do badań klinicznych z randomizacją i kontrolą placebo.

## 12. DEFINICJA OŚRODKA ZAJMUJĄCEGO SIĘ LECZENIEM NADCIŚNIENIA PŁUCNEGO

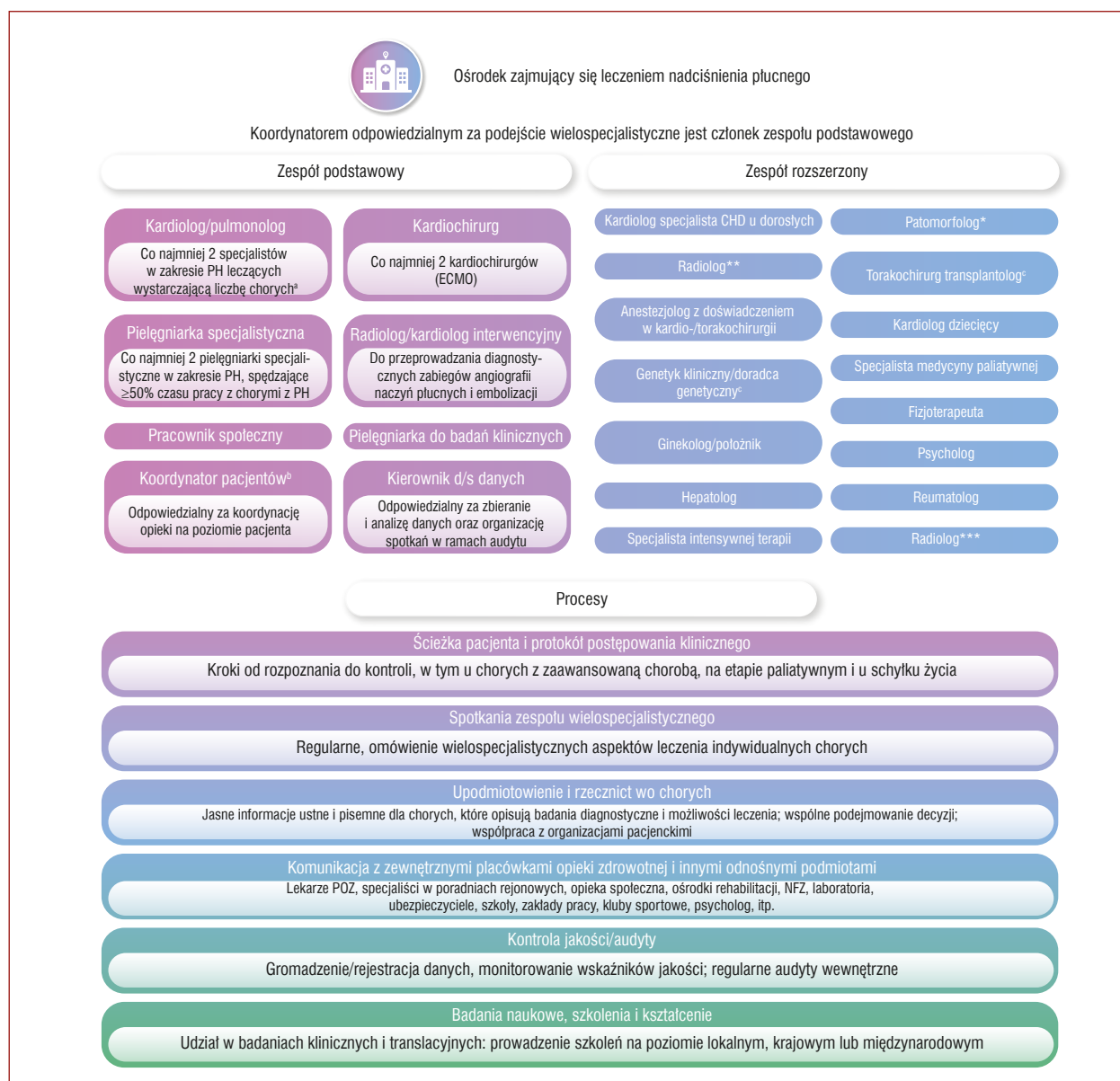
Chociaż PH nie jest rzadką chorobą, jego ciężkie postaci, w szczególności PAH i CTEPH, wymagają leczenia wyspecjalistycznego. Ponieważ ośrodki lecznicze z zespołami wielospecjalistycznymi, w których sprawuje się opiekę nad dużą liczbą pacjentów zwykle oferują najlepszy standard opieki, co przekłada się na lepsze wyniki kliniczne, wyznaczenie ośrodków zajmujących się leczeniem PH jest pożądane z klinicznego i ekonomicznego punktu widzenia i wspierane przez organizacje pacjenckie oraz towarzystwa naukowe. Celem ośrodka zajmującego się leczeniem PH jest: ocena i badanie przyczyn PH; staranna ocena fenotypu i rutynowe prowadzenie leczenia obejmującego strategię farmakologiczną, interwencyjne i operacyjne; ścisła współpraca z innymi zakładami opieki zdrowotnej prowadząca do uzyskania najlepszych wyników leczenia; prowadzenie audytów (publikacja danych dotyczących grup pacjentów i wskaźników jakości); zaangażowanie w prowadzenie badań klinicznych i translacyjnych, a także działalności edukacyjnej. Wymagania stawiane ośrodkom referencyjnym zajmującym się leczeniem PH — w tym definicję, strukturę wielospecjalistyczną, liczbę przypadków, zabiegów i personelu, jak również niezbędne umiejętności i zasoby — opisano poniżej oraz na rycinie 16. Kryteria dla ośrodków pediatrycznych oraz zajmujących się leczeniem CTEPH opisano w innych rozdziałach niniejszego dokumentu (odpowiednio rozdz. 7.8.3 i 10.3).

### 12.1. Zaplecze i umiejętności ośrodka zajmującego się leczeniem nadciśnienia płucnego

Aby utrzymać status ośrodka referencyjnego, potrzebna jest dostateczna liczba chorych, zarówno tych, których leczenie PH jest prowadzone w danym ośrodku oraz nowo kierowanych pacjentów. Według wytycznych ESC/ERS dotyczących rozpoznawania i leczenia PH z 2015 roku oraz wymagań kompetencyjnych Europejskiej Sieci Referencyjnej (ERN, *European Reference Network*) do spraw chorób układu oddechowego (ERN-LUNG) idealna liczba pacjentów przyjmowanych rocznie w ośrodkach zajmujących się leczeniem PH u dorosłych powinna być nie mniejsza niż 200, przy czym u co najmniej połowy z nich powinno być ostatecznie potwierdzone PAH; pod opieką ośrodka zajmującego się leczeniem PH powinno znajdować się co najmniej 50 chorych z PAH lub CTEPH i ośrodek ten powinien przyjmować co najmniej 2 nowych chorych z udokumentowanym PAH lub CTEPH w miesiącu [25, 26, 837–839]. Liczby te mogą być zmodyfikowane zgodnie z charakterystyką kraju (niewielka populacja, duży obszar geograficzny) pod warunkiem nawiązania ścisłej współpracy z ośrodkami leczącymi wielu pacjentów. Nawiązaniu takiej współpracy sprzyja obecnie dostępność bezpiecznych platform wirtualnych, takich jak CPMS (Kliniczny System Zarządzania Pacjentami) dostępny w ramach ERN [840].

Właściwe szkolenie kadry ośrodka obejmuje kompetencje kluczowe, takie jak wymienione w dokumencie ERS Ramy Kształcenia Ustawicznego z Zakresu Chorób Naczyń Płucnych [841], zdobywane w drodze wykonywania opanowanych czynności zawodowych, opisanych w Podstawie Programowej ESC [842].

Wymagane zaplecze kliniczne i diagnostyczne (diagnostyka laboratoryjna i obrazowa) obejmuje: oddział prowadzony przez kadrę z doświadczeniem w leczeniu PH; specjalistyczną poradnię ambulatoryjną; oddział wzmożonego nadzoru/OIOM; opiekę 24/7 w warunkach szpitalnego oddziału ratunkowego; pracownię radiologii interwencyjnej; dostęp do badań diagnostycznych, w tym echokardiografii, TK, badań medycyny nuklearnej, MRI, prób wysiłkowych i PFT; pracownię badań hemodynamicznych; dostęp do poradnictwa i badań genetycznych; a także szybki i łatwy dostęp do opieki specjalistycznej z zakresu kardiologii i chirurgii naczyniowej. Ośrodek powinien wykonywać dostateczną liczbę kluczowych badań diagnostycznych, by zagwarantować doświadczenie w ich wykonywaniu (np. zgodnie z wymaganiami ERN-LUNG) [837]. Analogicznie do „ośrodków zajmujących się leczeniem zaawansowanej niewydolności serca” [843], ośrodki zajmujące się leczeniem PH oferują pełny zakres metod leczenia PAH dostępnych w danym kraju (w tym pochodne prostacykliny *i.v./s.c.*) i mają protokoły wczesnego kierowania chorych do ośrodków transplantologii, ośrodków zajmujących się leczeniem CTEPH oraz rehabilitacją. Ze względu na zasadniczą rolę badań i wczesnej



**Rycina 16.** Schemat ośrodka zajmującego się leczeniem nadciśnienia płucnego

<sup>a</sup>Liczby zmodyfikowane zgodnie z charakterystyką kraju; <sup>b</sup>Koordinatorem pacjentów może być pielęgniarka specjalistyczna, pracownik społeczny, fizjoterapeuta lub asystent administracyjny zajmujący się organizacją pracy ośrodka; <sup>c</sup>Mogą być zatrudnieni w ośrodkach partnerskich (zaadaptowano z [846]); \*z doświadczeniem w ocenie tkanek płuc; \*\*z doświadczeniem w zakresie badań obrazowych w kardiologii; \*\*\*z doświadczeniem w zakresie badań obrazowych narządów klatki piersiowej

Skróty: CHD, wrodzona wada serca; ECMO, żylna-tętnicze pozaustrojowe wspomaganie utlenowania; PH, nadciśnienie płucne; POZ, podstawowa opieka zdrowotna

dostępności nowych leków i technologii, ośrodki zajmujące się leczeniem PH powinny brać udział w zespołowych badaniach klinicznych.

W celu określenia i dostosowania indywidualnych ścieżek opieki nad pacjentami konieczne są regularne spotkania zespołu wielospecjalistycznego z udziałem stałych członków zespołu oraz, według potrzeb, również zaproszonych specjalistów (rozszerzony zespół wielospecjalistyczny, ryc. 16). Koordynacja opieki (indywidualnych ścieżek pacjentów) powinna obejmować aspekty admi-

nistracyjne, społeczne i lecznicze. Istotnym elementem opieki jest zdalna dostępność ośrodka zajmującego się leczeniem PH — przez telefon, e-mail lub innymi metodami. Należy wdrażać strategie zmierzające do poprawy świadomości prozdrowotnej chorych oraz włączania ich w proces podejmowania decyzji klinicznych przy użyciu dedykowanych narzędzi wspomagających podejmowanie decyzji. Przekazanie chorego leczonego dotychczas w ośrodku pediatrycznym do ośrodka zajmującego się leczeniem PH u dorosłych wymaga należytego planowania

**Tabela zaleceń 25** — Zalecenia dotyczące ośrodków zajmujących się leczeniem nadciśnienia płucnego

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
Zaleca się, by opiekę nad chorymi w ośrodkach zajmujących się leczeniem PH sprawował zespół wielospecjalistyczny (kardiolog, pulmonolog, reumatolog, wyspecjalizowana pielęgniarka kliniczna, radiolog, psycholog, pracownik socjalny) z dostępem telefonicznym do lekarzy innych specjalizacji	I	C
Zaleca się, by ośrodki zajmujące się leczeniem PH współpracowały bezpośrednio, mając sposoby pilnego kierowania pacjentów, z innymi placówkami opieki zdrowotnej (np. poradnia genetyczna, oddział/klinika wykonujący PEA/BPA/LTx, poradnia wrodzonych wad serca u dorosłych)	I	C
Zaleca się, by ośrodki zajmujące się leczeniem PH prowadziły rejestr pacjentów	I	C
Zaleca się, by ośrodki zajmujące się leczeniem PH współpracowały z organizacjami pacjentskimi	I	C
Należy rozważyć akredytację ośrodków zajmujących się leczeniem PH (np. <a href="https://ec.europa.eu/health/ern/assessment_en">https://ec.europa.eu/health/ern/assessment_en</a> )	Ila	C
Należy rozważyć udział ośrodków zajmujących się leczeniem PH w wieloośrodkowych badaniach klinicznych	Ila	C
Liczba pacjentów pozostających pod opieką ośrodka referencyjnego powinna być wystarczająca do utrzymania poziomu wiedzy specjalistycznej (przynajmniej 50 pacjentów z PAH lub CTEPH i co najmniej dwóch nowo kierowanych chorych z udokumentowanym PAH lub CTEPH miesięcznie). Należy rozważyć nawiązanie współpracy z ośrodkami referencyjnymi sprawującymi opiekę nad dużą liczbą pacjentów	Ila	C

<sup>a</sup>Klasa zaleceń; <sup>b</sup>Poziom wiarygodności danych

Skróty: BPA, balonowa angioplastyka tętnic płucnych; CTEPH, przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne; LTx, przeszczepienie płuca; PAH, tętnicze nadciśnienie płucne; PEA, endarterektomia tętnic płucnych; PH, nadciśnienie płucne

w celu zapewnienia ciągłości opieki. Zaangażowanie we współpracę krajowych i/lub międzynarodowych stowarzyszeń pacjentów pomaga zaprojektować pacjentocentryczny model opieki oraz upowszechniać wiedzę medyczną wśród chorych i ich rodzin.

Ośrodki zajmujące się leczeniem PH powinny gromadzić dane pacjentów w ramach miejscowych, krajowych lub międzynarodowych rejestrów, by umożliwić raportowanie w zakresie wskaźników procesu leczenia (zgodność z wytycznymi dotyczącymi rozpoznawania i leczenia PH, w tym LTx) oraz wyników leczenia, na przykład WHO-FC, wydolność wysiłkowa, parametry hemodynamiczne, jakość życia, powikłania i przeżywalność. Jakość oferowanej w nich opieki medycznej powinna być oceniana w ramach regularnie prowadzonych audytów.

## 12.2. Europejska Sieć Referencyjna

W 2017 roku, na mocy decyzji wykonawczej Komisji Europejskiej powołano do życia Europejskie Sieci Referencyjne do spraw chorób rzadkich, w tym ERN-LUNG, a w jej ramach — sieć główną do spraw PH. Europejskie Sieci Referencyjne to zorientowane na potrzeby pacjentów sieci ośrodków referencyjnych zapewniające doradztwo oraz najwyższy standard opieki na terenie wszystkich państw członkowskich Unii Europejskiej. Członkami pełnymi sieci do spraw PH jest 20 ośrodków, które w każdym roku przyjmują ~1500 nowych pacjentów z PAH lub CTEPH [844]. W skład sieci wchodzi również ośrodki wspierające z Wielkiej Brytanii oraz partnerskie ośrodki stowarzyszone (które niekoniecznie muszą spełniać minimalne wymagania kompetencyjne sieci ERN-LUNG PH). ERN-LUNG opracowuje wymagania i monitoruje standardy tych ośrodków.

## 12.3. Stowarzyszenia pacjentów i upodmiotowienie pacjentów

Ośrodki zajmujące się leczeniem PH powinny informować chorych o stowarzyszeniach pacjentów i zachęcać ich do dołączenia do tych grup. Stowarzyszenia pacjentów są wartościowym zasobem w opiece nad chorymi. Zapewniając edukację i wsparcie emocjonalne, mogą mieć korzystny wpływ na radzenie sobie z trudnościami, poziom pewności siebie oraz postrzeganie przyszłości [845]. Zaleca się, by ośrodki zajmujące się leczeniem PH współpracowały ze stowarzyszeniami lub inicjatywami pacjentskimi w celu uprzedmiotowienia pacjentów i poprawy ich doświadczeń między innymi w zakresie świadomości prozdrowotnej, umiejętności cyfrowych, zdrowego stylu życia, zdrowia psychicznego oraz samodzielnego monitorowania stanu zdrowia/samoopeki. Proces świadczenia opieki zdrowotnej jest skuteczniejszy i sprawniejszy, gdy chorzy są w nim pełnoprawnymi partnerami.

## 13. GŁÓWNE PRZESŁANIA

1. Zaktualizowano definicję hemodynamiczną PH jako mPAP >20 mm Hg. Definicja PAH obejmuje również PVR >2 WU oraz PAWP ≤15 mm Hg. Powyższe wartości lepiej odzwierciedlają granice wartości prawidłowych, nie przekładają się jednak na nowe zalecenia terapeutyczne, ponieważ skuteczność farmakoterapii swoistej dla PAH u chorych z PVD i mPAP w zakresie 21–24 mm Hg i/lub PVR w zakresie 2–3 WU nadal pozostaje nieznana.
2. Główny algorytm diagnostyczny PH uproszczono, by obejmował schemat trójstopniowy, od podejrzenia w warunkach POZ, poprzez wykrywanie w badaniu echokardiograficznym i potwierdzenie rozpoznania



poprzez wykonanie RHC w ośrodkach zajmujących się leczeniem PH. Zidentyfikowano objawy ostrzegawcze związane z gorszymi wynikami, których obecność uzasadnia niezwłoczne skierowanie i prowadzenie leczenia w ośrodkach zajmujących się leczeniem PH.

3. Na podstawie opublikowanych badań kohortowych zaproponowano strategię badań przesiewowych w kierunku PAH u chorych z SSc oraz z grupy ryzyka wystąpienia HPAH. Ich wdrożenie może skrócić czas od wystąpienia objawów do rozpoznania PAH.
4. Lepsze wykrywanie cech CTEPH w badaniach TK i echokardiografii wykonywanych u chorych z ostrym epizodem PE wraz z regularną kontrolą chorych z ostrą PE według wytycznych ESC/ERS dotyczących rozpoznawania i leczenia ostrej zatorowości płucnej z 2019 roku powinny pomóc przeciwdziałać niedodzia- gnozowaniu CTEPH.
5. Na podstawie walidacji w licznych rejestrach dopra- cowano model trójpoziomowej oceny ryzyka w PAH. Do tabeli ESC/ERS dodano kryteria MRI oraz echokar- diograficzne, dopracowując nieinwazyjne badania diagnostyczne.
6. Zaproponowano model czteropoziomowej oceny ryzyka w okresie dalszej obserwacji, dzieląc najlicz- niejszą grupę pośredniego ryzyka odpowiednio na grupy pośredniego niskiego i pośredniego wysokiego ryzyka.
7. Uproszczono algorytm terapeutyczny PAH, koncen- trując się jednoznacznie na ocenie ryzyka, współist- niejących chorobach sercowo-płucnych oraz celach leczenia. Obecne standardy obejmują początkową terapię skojarzoną i eskalację leczenia w trakcie wizyt kontrolnych, jeśli jest wskazana.
8. Starania Grupy Roboczej zmierzały do wyrównania różnic między leczeniem PAH u dzieci i dorosłych. Stra- tegie terapeutyczne i schemat dalszej kontroli oparte są na stratyfikacji ryzyka i odpowiedzi na leczenie, ekstrapolowane ze strategii stosowanej u dorosłych, ale dostosowane do wieku pacjentów.
9. Zaktualizowano zalecenia dotyczące zagadnień współżycia płciowego, w tym ciąży, u chorych z PAH, dodając jako punkty kluczowe udzielanie informacji oraz wspólne podejmowanie decyzji.
10. Po publikacji dodatkowych wspierających dowodów zaktualizowano zalecenia dotyczące programów re- habilitacji i ćwiczeń fizycznych w PH.
11. Po raz pierwszy, na podstawie pozytywnych wyników jednego RCT prowadzonego w grupie chorych z ILD, sformułowano zalecenie dotyczące leczenia farmako- logicznego PH dla grupy 3. PH.
12. Wprowadzono pojęcie CTEPD z lub bez PH, umożli- wiając dalsze badania nad naturalnym przebiegiem choroby oraz postępowaniem u chorych bez PH.
13. Zmodyfikowano algorytm leczenia CTEPH, uwzględ- niając w nim terapię multimodalną obejmującą le-

czenie chirurgiczne, farmakoterapię swoistą dla PAH oraz BPA.

## 14. LUKI W DOWODACH

### 14.1. Tętnicze nadciśnienie płucne (grupa 1.)

- Należy ustalić skuteczność i bezpieczeństwo leków zarejestrowanych do stosowania w PAH u chorych z grupy 1. z mPAP 21–24 mm Hg, PVR 2–3 WU oraz wysiłkowym PH.
- Należy zgłębić rolę farmakoterapii swoistej dla PAH w poszczególnych podgrupach PAH, w tym PAH zwią- zany ze schistosomatozą.
- Niezbędna jest dalsza perspektywna walidacja modelu stratyfikacji ryzyka w PAH w zorientowanych na cele badaniach oceniających wyniki leczenia. Model należy również zoptymalizować dla populacji chorych z PAH ze schorzeniami współistniejącymi.
- Nowe fenotypy PAH obserwowane u chorych z istot- nymi współistniejącymi chorobami sercowo-płucnymi są powszechne i powinny być celem dalszych badań.
- Niezbędna jest dalsza ocena roli fenotypów pacjentów z PAH i znaczenia chorób współistniejących dla celów terapeutycznych i wyników leczenia.
- Potrzeba dalszej oceny wpływu leczenia PAH oraz poszczególnych strategii terapeutycznych na prze- żywalność.
- W związku z pojawianiem się leków celujących w nowe szlaki do stosowania w PAH, w RCT należy oceniać wpływ ich stosowania na wyniki kliniczne w ramach terapii dodanej.
- Istnieje potrzeba dalszych badań nad technikami ob- razowania RV (echokardiografia, cMRI) w diagnostyce i stratyfikacji ryzyka w PAH. Niezbędna jest właściwa walidacja proponowanych wartości progowych zastosowanych do stratyfikacji ryzyka w badaniach wieloośrodkowych.
- Dalszych badań wymaga rola CPET we wczesnej dia- gnostyce PAH w populacjach podwyższonego ryzyka oraz w rokowaniu u chorych z PAH obok danych kli- nicznych i hemodynamicznych.
- Dalszej oceny wymaga również rola echokardiografii wysiłkowej oraz wysiłkowego RHC u chorych z grupy ryzyka wystąpienia PAH z nieprawidłowym CPET, ale prawidłowym echokardiogramem spoczynkowym.
- Istnieje konieczność dalszych badań nad zastosowa- niem mechanicznego wspomaganie krążenia, zwłasz- cza w odwracalnym PH lub u chorych z zaawansowaną niewydolnością prawokomorową ze strategią wyjścia (np. LTx).
- Należy w dalszym ciągu badać różnice w naturalnym przebiegu choroby oraz odpowiedzi na leczenie u do- rosłych i dzieci.
- Potrzeba dalszych badań dotyczących działania PADN w PAH oraz innych grupach PH.

- Dalszych badań wymaga wpływ liczby pacjentów leczonych w ośrodku oraz organizacji i doświadczenia ośrodka na wyniki leczenia.

#### 14.2. Nadciśnienie płucne związane z chorobami lewego serca (grupa 2.)

- Niezbędne są dalsze RCT dotyczące postępowania u chorych w grupie 2. PH.
- Potrzeba dodatkowych badań, które ułatwią nieinwazyjną diagnostykę PH związanego z HFpEF i jego różnicowanie od PAH.
- Rola próby obciążenia płynami oraz próby wysiłkowej w diagnostyce HF wymaga dalszej walidacji.
- Obecnie prowadzone są dalsze badania koncentrujące się na stosowaniu PDE5i u chorych z HFpEF oraz fenotypem CpcPH.
- Dalszych badań wymaga działanie nowych leków zarejestrowanych do stosowania w HF (ARNI, SGLT-2i) na PH w mechanizmie odwróconej przebudowy LV.

#### 14.3. Nadciśnienie płucne związane z chorobami płuc i/lub hipoksją (grupa 3.)

- Niezbędne są dalsze RCT dotyczące postępowania u chorych w grupie 3. PH.
- Istotne będzie doprecyzowanie fenotypów, ponieważ na tej podstawie planowane będą dalsze badania.
- Należy badać znaczenie kliniczne i implikacje terapeutyczne ciężkiego PH w przebiegu chorób płuc.
- Niezbędne są dane dotyczącego długoterminowego wpływu wziewnego treprostynilu (i innych leków swoistych dla PAH) u chorych z PH związanym z chorobami płuc.
- Należy określić wpływ warunków hipobarycznych oraz hipoksji na >150 milionów ludzi zamieszkujących na wysokościach >2500 m n.p.m. Potrzebne są badania oceniające potencjalne strategie leczenia PH w tej grupie.

#### 14.4. Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (grupa 4.)

- Należy poprawić różnicowanie między ostrą a przewlekłą PE w badaniach obrazowych (CTPA).
- U chorych z podejrzeniem CTEPH należy zwalidować diagnostyczną rolę DECT lub angiografii wykonanej metodą dwuzródłowej TK z mapowaniem jodu techniką subtrakcji w porównaniu ze scyntyografią V/Q płuc.
- Należy ustalić wpływ farmakoterapii na wyniki leczenia u chorych z CTEPH.
- Należy jasno określić cele leczenia u chorych CTEPH, gdyż nadal nie wiadomo, czy normalizacja mPAP i PVR przekłada się na lepsze wyniki.
- Należy wyjaśnić rolę BPA w porównaniu z PEA: która metoda leczenia dla jakiego pacjenta? Czy są równoważne w leczeniu choroby z zajęciem tętnic segmentowych/subsegmentowych?
- W operacyjnym CTEPH lub przetrwałym/nawracającym PH po PEA, należy ocenić potencjalną rolę farmakologicznego leczenia skojarzonego.
- Potrzebne jest formalne zbadanie farmakoterapii jako leczenia pomostowego do zabiegów interwencyjnych lub operacyjnych.
- Potrzebne są badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną w celu różnicowania efektu PEA i wczesnej rehabilitacji pozabiegowej.
- Nie ustalono efektu PEA, BPA i farmakoterapii u chorych z CTEPH bez PH.

#### 14.5. Nadciśnienie płucne o niewyjaśnionym i/lub wieloczynnikowym patomechanizmie (grupa 5.)

- Dalsze badania są niezbędne do skierowania postępowania w grupie 5. PH, np. PH związanym z SCD oraz PH związanym z sarkoidozą.

### 15. „CO ROBIĆ” I „CZEGO NIE ROBIĆ” — PODSUMOWANIE NAJWAŻNIEJSZYCH ZALECEŃ

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
<b>Zalecenia dotyczące cewnikowania prawego serca i testu wazoreaktywności</b>		
<b>Cewnikowanie prawego serca</b>		
Wykonanie RHC zaleca się w celu potwierdzenia rozpoznania PH (zwłaszcza PAH lub CTEPH) lub uzyskania informacji potrzebnych do podejmowania decyzji dotyczących leczenia	I	B
Zaleca się wykonywanie RHC u pacjentów z podejrzeniem lub rozpoznaniem PH w ośrodkach posiadających doświadczenie w leczeniu PH	I	C
Zaleca się by RHC obejmowało uzyskanie pełnego zestawu parametrów hemodynamicznych było wykonywane według wystandaryzowanych protokołów	I	C
<b>Test wazoreaktywności</b>		
Test wazoreaktywności zaleca się u chorych z I/H/DPAH, w celu identyfikacji pacjentów mogących odnieść korzyść z leczenia dużymi dawkami CCB	I	B
Zaleca się wykonywanie testu wazoreaktywności w ośrodkach zajmujących się leczeniem PH	I	C
Zaleca się rozważenie obniżenia mPAP o $\geq 10$ mm Hg osiągającego bezwzględną wartość mPAP $\leq 40$ mm Hg przy wzroście lub niezmiennym CO jako odpowiedzi dodatniej w teście wazoreaktywności <sup>c</sup>	I	C

→

Wdychanie tlenku azotu (NO), wziewny iloprost, lub epoprostenol <i>i.v.</i> są zalecane jako wazodylatatory w teście wazoreaktywności	I	C
Wykonanie testu wazoreaktywności w celu identyfikacji pacjentów mogących odnieść korzyść z CCB nie jest zalecane u chorych z PAH o etiologii innej niż I/H/DPAH oraz z grup 2., 3., 4. i 5. PH	III	C
<b>Zalecenia dotyczące strategii diagnostycznej</b>		
<b>Echokardiografia</b>		
Badanie echokardiograficzne zalecane jest jako nieinwazyjne narzędzie diagnostyczne pierwszego rzutu przy podejrzeniu PH	I	B
Zaleca się określenie echokardiograficznego prawdopodobieństwa PH na podstawie nieprawidłowej wartości TRV przy obecności innych objawów wskazujących na PH w echokardiografii (patrz tab. 10)	I	B
Zaleca się utrzymanie obecnie zalecanej wartości TRV >2,8 m/s jako progu echokardiograficznego prawdopodobieństwa wystąpienia PH zgodnie z uaktualnioną definicją hemodynamiczną	I	C
<b>Badania obrazowe</b>		
Zaleca się scyntygram V/Q lub samą scyntyografię perfuzyjną płuc u chorych z niewyjaśnioną przyczyną PH w celu wykluczenia CTEPH	I	C
TK z angiografią kontrastową tętnic płucnych jest wskazana w diagnostyce chorych z podejrzeniem CTEPH	I	C
Rutynowe badania biochemiczne, hematologiczne, immunologiczne, czynności tarczycy i zakażenia HIV są wskazane u wszystkich chorych z PAH w celu rozpoznania chorób współistniejących	I	C
Badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej jest wskazane jako badanie przesiewowe w kierunku nadciśnienia wtórnego	I	C
<b>Inne badania diagnostyczne</b>		
Badanie czynnościowe płuc z oceną DLCO jest zalecane w początkowej ocenie pacjentów z PH	I	C
Otwarta lub torakoskopowa biopsja płuca nie jest zalecana u chorych z PAH	III	C
<b>Zalecenia dotyczące badań przesiewowych i skuteczniejszego wykrywania tętniczego nadciśnienia płucnego oraz przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego</b>		
<b>Twardzina układowa</b>		
U pacjentów z SSc, zaleca się doroczną ocenę ryzyka rozwoju PAH	I	B
W celu identyfikacji pacjentów bezobjawowych z PAH w populacji dorosłych z SSc >3 lat od wystąpienia pierwszych objawów, FVC ≥40% oraz DLCO <60%, zaleca się stosowanie algorytmu DETECT	I	B
U pacjentów z SSc z dusznością o etiologii niemożliwej do ustalenia w badaniach nieinwazyjnych, zaleca się RHC w celu wykluczenia PAH	I	C
<b>CTEPH/CTEPD</b>		
U chorych, którzy przebyli ostrą zatorowość płucną (PE) z przetrwałą lub nową dusznością bądź ograniczeniem wydolności wysiłkowej, zalecana jest diagnostyka w kierunku CTEPH/CTEPD	I	C
U pacjentów objawowych, którzy przebyli ostrą zatorowość płucną (PE), z segmentowymi zaburzeniami perfuzji płuc niepokrywającymi się z zaburzeniem wentylacji, utrzymującymi się po upływie 3 miesięcy leczenia przeciwkrzepiwego, zaleca się skierowanie do ośrodka specjalistycznego zajmującego się leczeniem PH/CTEPH, uwzględniając wyniki echokardiografii, BNP/NT-proBNP i/lub CPET	I	C
<b>Inne</b>		
U osób ze stwierdzonymi mutacjami wywołującymi PAH oraz krewnych pierwszego stopnia chorych z HPAH zaleca się poradnictwo dotyczące ryzyka wystąpienia PAH oraz doroczne badania przesiewowe	I	B
U pacjentów kierowanych na zabieg przeszczepienia wątroby, zaleca się echokardiografię w ramach badania przesiewowego w kierunku PH	I	C
<b>Zalecenia dotyczące oceny nasilenia choroby i ryzyka zgonu u pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym</b>		
Zaleca się określenie zaawansowania choroby u pacjentów z PAH na podstawie oceny panelu danych pozyskanych z badania przedmiotowego, testów wydolności wysiłkowej, oznaczenia markerów biochemicznych, echokardiografii i badań hemodynamicznych	I	B
U pacjentów z PAH zaleca się zdefiniowanie celu leczenia jako osiągnięcie i utrzymanie profilu niskiego ryzyka przy zoptymalizowanym leczeniu farmakologicznym	I	B
W celu stratyfikacji ryzyka w momencie postawienia rozpoznania, zaleca się stosowanie modelu trójpoziomowego (niskie, pośrednie, wysokie ryzyko), przy uwzględnieniu wszystkich dostępnych danych, w tym parametrów hemodynamicznych	I	B

→

W celu stratyfikacji ryzyka w okresie obserwacji, zaleca się stosowanie modelu czteropoziomowego (niskie, pośrednie niskie, pośrednie wysokie i wysokie ryzyko) na podstawie WHO-FC, 6MWT i BNP/NT-proBNP, po uwzględnieniu dodatkowych zmiennych, gdy zachodzi taka potrzeba	I	B
<b>Zalecenia dotyczące postępowania ogólnego oraz w okolicznościach szczególnych</b>		
<b>Postępowanie ogólne</b>		
U chorych z PAH leczonych farmakologicznie zaleca się stosowanie nadzorowanego treningu fizycznego	I	A
U chorych z PAH zalecane jest wsparcie psychospołeczne	I	C
Zaleca się szczepienia przeciwko SARS-CoV-2, grypie oraz <i>Streptococcus pneumoniae</i>	I	C
U chorych z PAH z cechami niewydolności RV i zatrzymania płynów wskazane jest podawanie leków moczopędnych	I	C
U chorych z ciśnieniem parcjalnemu tlenu we krwi tętniczej utrzymującym się na poziomie <8 kPa (60 mm Hg) zaleca się długoterminową tlenoterapię <sup>d</sup>	I	C
W przypadku niedokrwistości z niedoboru żelaza u chorych z PAH zaleca się skorygowanie niedoboru żelaza	I	C
Podanie ACEi, ARB, ARNI, SGLT-2i, leków beta-adrenolitycznych lub iwabradyny nie jest zalecane u chorych z PAH, o ile nie występują choroby współistniejące, które stanowią wskazanie do takiego leczenia (np. nadciśnienie tętnicze, choroba wieńcowa, niewydolność lewej komory lub arytmia)	III	C
<b>Okoliczności szczególne</b>		
U chorych na tlenoterapii lub z ciśnieniem parcjalnemu tlenu we krwi tętniczej utrzymującym się na poziomie <8 kPa (60 mm Hg) na poziomie morza zaleca się podawanie tlenu podczas podróży lotniczych	I	C
<b>Zalecenia dotyczące kobiet zdolnych do posiadania potomstwa</b>		
Zaleca się objęcie kobiet z PAH zdolnych do posiadania potomstwa poradnictwem dotyczącym ryzyka i niepewności związanych z zajściem w ciążę w momencie postawienia rozpoznania. Powinno ono obejmować poradę dotyczącą unikania ciąży i, w razie potrzeby, skierowanie do poradni psychologicznej	I	C
Zaleca się udzielenie kobietom z PAH zdolnym do posiadania potomstwa jasnej porady antykoncepcyjnej z uwzględnieniem indywidualnych potrzeb danej pacjentki oraz świadomości powagi następstw nieskutecznej antykoncepcji w PAH	I	C
Zaleca się niezwłoczne objęcie kobiet z PAH rozważających zajście w ciążę lub we wczesnej ciąży poradnictwem w ośrodku z doświadczeniem w leczeniu PH, w celu umożliwienia dostępu do poradnictwa genetycznego oraz wspólnego podjęcia decyzji, a także, w razie potrzeby, zapewnienia chorej i rodzinie wsparcia psychologicznego	I	C
W przypadku terminacji ciąży u pacjentek z PAH, zaleca się wykonywanie zabiegów terminacji ciąży w ośrodkach zajmującym się leczeniem PH oraz zapewnienie chorym i ich rodzinom wsparcia psychologicznego	I	C
Leki z grupy antagonistów receptora endoteliny oraz riociguat nie są zalecane do stosowania w okresie ciąży z uwagi na ich potencjał teratogeny stwierdzony w badaniach przedklinicznych	III	B
<b>Zalecenia dotyczące leczenia pacjentów z idiopatycznym, dziedzicznym lub polekowym tętniczym nadciśnieniem płucnym z dodatnim wynikiem ostrego testu wazoreaktywności</b>		
Zaleca się stosowanie dużych dawek CCB u chorych z IPAH, HPAH i DPAH z dodatnim wynikiem ostrego testu wazoreaktywności	I	C
Zaleca się ścisłą obserwację oraz ponowną ocenę stanu klinicznego (w tym RHC) u pacjentów z IPAH, HPAP i DPAH leczonych dużymi dawkami CCB po 3–4 miesiącach terapii	I	C
U pacjentów z IPAH, HPAH lub DPAH w I lub II klasie WHO-FC z istotną poprawą hemodynamiczną (mPAP <30 mm Hg i PVR <4 WU) zaleca się utrzymanie leczenia dużymi dawkami CCB	I	C
U pacjentów pozostających w III lub IV klasie WHO-FC lub bez istotnej poprawy hemodynamicznej po leczeniu dużymi dawkami CCB, zaleca się włączenie terapii swoistej dla PAH	I	C
Leczenie CCB jest przeciwwskazane u chorych bez wykonania testu wazoreaktywności lub z ujemnym wynikiem tego testu, z wyjątkiem innych wskazań do stosowania tych leków (np. objaw Raynauda)	III	C
<b>Zalecenia dotyczące początkowej terapii skojarzonej u pacjentów z idiopatycznym, dziedzicznym lub polekowym tętniczym nadciśnieniem płucnym bez współistniejących chorób sercowo-płucnych</b>		
Zaleca się początkową terapię skojarzoną ambrysentanem i tadalafilami	I	B
Zaleca się początkową terapię skojarzoną macytentanem i tadalafilami	I	B
Nie zaleca się początkowej terapii skojarzonej macytentanem, tadalafilami i seleksypagiem	III	B
<b>Zalecenia dotyczące sekwencyjnej terapii skojarzonej u pacjentów z idiopatycznym, dziedzicznym lub polekowym tętniczym nadciśnieniem płucnym</b>		
<b>Zalecenia ogólne dotyczące sekwencyjnej terapii skojarzonej</b>		
Zaleca się eskalację leczenia na podstawie oceny ryzyka i ogólne strategie lecznicze (patrz algorytm terapeutyczny)	I	C



<b>Dowody z badań, w których złożony pierwszorzędowy punkt końcowy obejmował współczynniki chorobowości/ śmiertelności</b>		
W celu obniżenia ryzyka chorobowości/ śmiertelności, zaleca się dodanie macytentanu do PDE5i lub doustnych/wziewnych analogów prostacykliny	I	B
W celu obniżenia ryzyka chorobowości/ śmiertelności, zaleca się dodanie seleksypagu do ERA <sup>1</sup> i/lub PDE5i	I	B
W celu obniżenia ryzyka chorobowości/ śmiertelności, zaleca się dodanie doustnego treprostynilu do ERA lub PDE5i/riocyguatu stosowanych w monoterapii	I	B
W celu obniżenia ryzyka chorobowości/ śmiertelności, nie zaleca się dodania bosentanu do syldenafilu	III	B
<b>Dowody z badań, w których pierwszorzędowym punktem końcowym była zmiana w teście 6MWT</b>		
W celu poprawy wydolności wysiłkowej można rozważyć dodanie syldenafilu do epoprostenolu	I	B
<b>Dowody z badań, w których pierwszorzędowym punktem końcowym było bezpieczeństwo terapii skojarzonej</b>		
Nie zaleca się stosowania riocyguatu i PDE5i w skojarzeniu <sup>9</sup>	III	B
<b>Zalecenia dotyczące skuteczności leczenia pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w oddziałach intensywnej opieki medycznej</b>		
W przypadku leczenia pacjentów z prawokomorową niewydolnością serca w warunkach OIT, zaleca się prowadzenie leczenia przez doświadczonych lekarzy, wdrażanie leczenia przyczynowego oraz wykorzystanie metod leczenia podtrzymującego, obejmujących wg potrzeb leki inotropowo dodatnie, wazopresyjne, płynoterapię oraz leki swoiste dla PAH	I	C
<b>Zalecenia dotyczące przeszczepienia płuca</b>		
Zaleca się kierowanie potencjalnych kandydatów do przeszczepienia płuca na kwalifikację w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na doustne leczenie skojarzone, potwierdzone stwierdzeniem pośredniego wysokiego lub wysokiego ryzyka zgonu, bądź wyniku oceny ryzyka REVEAL >7	I	C
Zaleca się umieszczenie na liście transplantacyjnej pacjentów, u których stwierdzono wysokie ryzyko zgonu, bądź wynik oceny ryzyka REVEAL ≥ 10 pomimo zoptymalizowanego leczenia farmakologicznego obejmującego analogi prostacykliny s.c. lub i.v.	I	C
<b>Zalecenia dotyczące tętniczego nadciśnienia płucnego związanego z działaniem leków lub toksyn</b>		
Zaleca się rozpoznanie tętniczego nadciśnienia płucnego związanego z przyjmowaniem leków lub toksyn u pacjentów, u których wystąpiła ekspozycja na leki lub toksyny i u których wykluczono inne etiologie PH	I	C
U pacjentów z podejrzeniem PAH związanego z działaniem leków lub toksyn zaleca się, o ile to możliwe, niezwłoczne odstawienie leku będącego przyczyną PAH	I	C
<b>Zalecenia dotyczące tętniczego nadciśnienia płucnego związanego z chorobami układowymi tkanki łącznej</b>		
U pacjentów z PAH związanym z CTD, zaleca się leczenie choroby podstawowej zgodnie z bieżącymi wytycznymi	I	A
U chorych z PAH związanym z CTD zaleca się taki sam algorytm terapeutyczny, jak w IPAH	I	C
<b>Zalecenia dotyczące tętniczego nadciśnienia płucnego związanego z zakażeniem ludzkim wirusem niedoboru odporności</b>		
U pacjentów z PAH związanym z zakażeniem wirusem HIV, zaleca się terapię antyretrowirusową zgodnie z bieżącymi wytycznymi	I	A
<b>Zalecenia dotyczące tętniczego nadciśnienia płucnego związanego z nadciśnieniem wrotnym</b>		
Badanie echokardiograficzne zalecane jest u pacjentów z chorobą wątroby lub nadciśnieniem wrotnym i objawami przedmiotowymi lub podmiotowymi PH oraz jako badanie przesiewowe w ramach kwalifikacji do przeszczepienia wątroby lub zabiegu przeszłyjnej wewnątrzwątrobowej przetoki wrotno-systemowej	I	C
Zaleca się kierowanie pacjentów z PAH związanym z nadciśnieniem wrotnym do ośrodków z doświadczeniem w leczeniu obydwu chorób	I	C
Nie zaleca się stosowania leków zarejestrowanych do leczenia PAH u pacjentów z nadciśnieniem wrotnym i niesklasyfikowanym PH (tzn. podwyższone mPAP, wysokie stężenie CO i prawidłowy PVR)	III	C
<b>Zalecenia dotyczące zamknięcia ubytku u pacjentów, u których stosunek przepływu płucnego do systemowego określony na bazie wyliczonego oporu płucnego naczyniowego wynosi &gt;1,5:1</b>		
U chorych z ASD, VSD, lub PDA i PVR <3 WU, zaleca się zamknięcie ubytku	I	C
U chorych z ASD i PVR utrzymującym się na poziomie >5 WU pomimo leczenia swoistego dla PAH, nie zaleca się zamknięcia ubytku	III	C

→

<b>Zalecenia dotyczące tętniczego nadciśnienia płucnego związanego z wrodzonymi wadami serca u dorosłych</b>		
<b>Ocena ryzyka</b>		
U pacjentów z PAH utrzymującym się po operacji korekcyjnej serca zaleca się ocenę ryzyka	I	C
<b>Leczenie</b>		
Bosentan jest wskazany w celu poprawy wydolności wysiłkowej u pacjentów objawowych z zespołem Eisenmengera	I	B
U kobiet z zespołem Eisenmengera nie zaleca się zachodzenia w ciążę	III	C
U chorych z zespołem Eisenmengera nie zaleca się rutynowego wykonywania krwiopustu w celu obniżenia nadmier- nie wysokich wartości hematokrytu	III	C
<b>Zalecenia dotyczące tętniczego nadciśnienia płucnego z cechami zajęcia naczyń żylnych/ włosowatych</b>		
Zaleca się ustalenie rozpoznania PAH z cechami zajęcia naczyń żylnych i/lub włosowatych (PVOD/PCH) na podstawie łącznej oceny objawów klinicznych i radiologicznych, wyników ABG, PFT oraz badań genetycznych	I	A
W celu potwierdzenia rozpoznania dziedzicznej PVOD/PCH zaleca się identyfikację bi-allelicznej mutacji EIF2AK4	I	A
Wskazane jest, niezwłocznie po ustaleniu rozpoznania, kierowanie chorych z PVOD/PCH do ośrodka transplantacyjne- go w celu odpowiedniej oceny	I	C
Biopsja płuca nie jest zalecana do potwierdzenia rozpoznania PVOD/PCH	III	C
<b>Zalecenia dotyczące nadciśnienia płucnego u dzieci</b>		
<b>Dzieci</b>		
Zaleca się wykonywanie badań diagnostycznych, w tym RHC i ostrego testu wazoreaktywności, oraz leczenie dzieci z PH w wyspecjalizowanych ośrodkach z doświadczeniem w leczeniu PH u dzieci	I	C
U dzieci z PH zaleca się kompleksową diagnostykę w celu postawienia rozpoznania i zaklasyfikowania do określonej grupy w zależności od etiologii (podobną do stosowanej u dorosłych, ale dostosowaną do wieku pacjentów)	I	C
W celu potwierdzenia rozpoznania PH, zaleca się wykonanie RHC, najlepiej przed włączeniem terapii PAH	I	C
U dzieci z IPAH/HPAH zaleca się wykonanie ostrego testu wazoreaktywności, w celu identyfikacji pacjentów, którzy mogą odnieść korzyść z leczenia CCB	I	C
Zaleca się, by dodatnią odpowiedź w ostrym teście wazoreaktywności u dzieci definiować podobnie jak u dorosłych, na podstawie obniżenia mPAP $\geq 10$ mm Hg osiągającego bezwzględną wartość mPAP $\leq 40$ mm Hg przy wzroście lub niezmiennym CO	I	C
U dzieci z PAH zaleca się wdrożenie strategii terapeutycznej opartej na stratyfikacji ryzyka i odpowiedzi na leczenie, ekstrapolowanej ze strategii stosowanej u dorosłych, ale dostosowanej do wieku pacjentów	I	C
U dzieci z PAH zaleca się monitorowanie odpowiedzi na leczenie poprzez seryjną ocenę panelu danych pozyskanych z badania przedmiotowego, echokardiograficznego, markerów biochemicznych i testów wydolności wysiłkowej	I	C
<b>Niemowlęta</b>		
U niemowląt z dysplazją oskrzelowo-płucną zalecane jest wykonanie badania przesiewowego w kierunku PH	I	B
U niemowląt z dysplazją oskrzelowo-płucną (podejrzewaną lub rozpoznaną) i PH, przed włączeniem leczenia PAH za- leca się leczenie choroby płuc — w tym hipoksji, aspiracji i strukturalnej choroby płuc — oraz optymalizację wsparcia oddechowego	I	B
<b>Zalecenia dotyczące nadciśnienia płucnego związanego z chorobami lewego serca</b>		
U chorych z LHD przed rozważeniem diagnostyki w związku z podejrzeniem PH zalecana jest optymalizacja leczenia choroby podstawowej	I	A
W przypadku podejrzenia PH u pacjentów z LHD zaleca się RHC jeśli jego wyniki mają ułatwić podjęcie decyzji klinicznych	I	C
U pacjentów z ciężką niedomykalnością zastawki trójdzielnej z lub bez LHD, przed operacyjną lub interwencyjną naprawą zastawki zaleca się wykonanie RHC	I	C
Zaleca się kierowanie chorych z LHD i podejrzeniem PH z cechami dużej komponenty przedwłośniczkowej i/lub wykładnikami niewydolności prawokomorowej do ośrodka specjalistycznego PH w celu przeprowadzenia pełnej diagnostyki	I	C
U chorych z LHD i CpcPH i dużą komponentą przedwłośniczkową (np. PVR $> 5$ WU) zaleca się zindywidualizowane podejście do leczenia	I	C
Zaleca się ścisłe monitorowanie w przypadku podawania leków zarejestrowanych do stosowania w PAH pacjentom z PH i licznymi czynnikami ryzyka wystąpienia LHD przy prawidłowych wartościach PAWP w spoczynku i nieprawidł- owych w testach wysiłkowych i badaniach z obciążeniem płynem	I	C
W leczeniu PH-LHD nie zaleca się stosowania leków zarejestrowanych do stosowania w PAH <sup>h</sup>	III	A

→

<b>Zalecenia dotyczące nadciśnienia płucnego związane z chorobami płuc i/lub hipoksją</b>		
W przypadku podejrzenia PH u pacjentów z chorobami płuc zaleca się wykonanie badania echokardiograficznego <sup>1</sup> i interpretację jego wyników łącznie z wynikami ABG, PFT w tym DLCO oraz TK	I	C
U chorych z chorobami płuc i podejrzeniem PH zaleca się optymalizację leczenia podstawowej choroby układu oddechowego oraz, w przypadku wskazań, hipoksemii, zaburzeń oddychania w czasie snu i/lub hipowentylacji pęcherzykowej	I	C
U chorych z chorobami płuc i podejrzeniem wysokiego PH, lub w przypadkach niepewności dotyczących leczenia PH, zaleca się skierowanie do ośrodka zajmującego się leczeniem PH <sup>2</sup>	I	C
U chorych z chorobami płuc i wysokim PH zaleca się zindywidualizowane podejście do leczenia	I	C
Zaleca się kierowanie spełniających kryteria pacjentów z chorobami płuc i PH na kwalifikację do LTx	I	C
W przypadku podejrzenia PH u pacjentów z chorobami płuc zaleca się RHC jeśli jego wyniki mają ułatwić podjęcie decyzji klinicznych	I	C
Nie zaleca się stosowania ambrysentanu u chorych z PH związanym z IPF	III	B
Nie zaleca się stosowania riocygatu u chorych z PH związanym z IIP	III	B
Nie zaleca się stosowania PDE5i u pacjentów zILD i nie-ciężką postacią PH <sup>4</sup>	III	C
<b>Zalecenia dotyczące przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego i przewlekłej choroby zakrzepowo-zatorowej bez nadciśnienia płucnego</b>		
<b>CTEPH</b>		
U wszystkich chorych z CTEPH zaleca się leczenie przeciwkrzepliwe w dawkach terapeutycznych do końca życia	I	C
U chorych z CTEPH zaleca się diagnostykę w kierunku zespołu antyfosfolipidowego	I	C
U chorych z CTEPH i zespołem antyfosfolipidowym zaleca się leczenie przeciwkrzepliwe VKA	I	C
U wszystkich chorych z CTEPH zaleca się konsultację specjalistyczną zespołu CTEPH w celu oceny leczenia multimodalnego	I	C
U chorych z CTEPH i z dostępnymi dla leczenia chirurgicznego włóknistymi zmianami zwężającymi światło tętnic płucnych zaleca się PEA jako metodę leczenia z wyboru	I	B
Zaleca się wykonanie zabiegu BPA u pacjentów z przeciwwskazaniami do leczenia operacyjnego z przyczyn technicznych lub z przetrwałym PH po zabiegu PEA i zwężeniami w dystalnych tętnicach płucnych dostępnych dla BPA	I	B
Riocyguat zaleca się u objawowych pacjentów z nieoperowalnym CTEPH lub z przetrwałym/ nawracającym PH po zabiegu PEA	I	B
U pacjentów poddanych PEA i BPA oraz pacjentów z CTEPH leczonych farmakologicznie zaleca się obserwację długoterminową	I	C
<b>Zalecenia dotyczące ośrodków zajmujących się leczeniem nadciśnienia płucnego</b>		
Zaleca się, by opiekę nad chorymi w ośrodkach zajmujących się leczeniem PH sprawował zespół wielospecjalistyczny (kardiolog, pulmonolog, reumatolog, wyspecjalizowana pielęgniarka kliniczna, radiolog, psycholog, pracownik opieki społecznej, z dostępem telefonicznym do lekarzy innych specjalizacji)	I	C
Zaleca się, by ośrodki zajmujące się leczeniem PH współpracowały bezpośrednio, mając sposoby pilnego kierowania pacjentów, z innymi placówkami opieki zdrowotnej (np. poradnia genetyczna, oddział/klinika wykonujący PEA/BPA/LTx, poradnia wrodzonych wad serca u dorosłych)	I	C
Zaleca się, by ośrodki zajmujące się leczeniem PH prowadziły rejestr pacjentów	I	C
Zaleca się, by ośrodki zajmujące się leczeniem PH współpracowały z organizacjami pacjentskimi	I	C

\*Klasy zaleceń; <sup>1</sup>Poziom wiarygodności danych; <sup>2</sup>Badania należy również wykonywać u pacjentów z wyjściową wartością mPAP  $\leq 40$  mm Hg, u których zastosowanie będą mieć identyczne kryteria odpowiedzi; <sup>3</sup>W co najmniej dwukrotnym pomiarze; <sup>4</sup>Sercowo-płucne choroby współistniejące występują głównie u pacjentów w podeszłym wieku i obejmują czynniki ryzyka wystąpienia HFpEF, takie jak otyłość, cukrzyca, choroba naczyń wieńcowych, nadciśnienie tętnicze w wywiadzie i/lub niską DLCO; <sup>5</sup>Lekami z klasy ERA stosowanymi w badaniu GRIPHON były bosentan i ambrysentan; <sup>6</sup>W badaniu PATENT plus oceniano leczenie skojarzone syldenafitem i riocygatem. Nie zaleca się jednak stosowania riocygatu w skojarzeniu z żadnym lekiem z klasy PDE5i; <sup>7</sup>Zgłaszano zastrzeżenia co do bezpieczeństwa stosowania ERA u chorych z HF (HFpEF i HFrEF, z lub bez PH) oraz stosowania syldenafilu u chorych z przetrwałym PH po operacji korekcyjnej wady zastawkowej serca; <sup>8</sup>Oceny klinicznej należy dokonywać jeśli to możliwe, gdy stan pacjenta jest stabilny, z uwagi na możliwość znacznego podwyższenia ciśnienia w tętnicy płucnej w przebiegu zaostrzenia choroby; <sup>9</sup>Zalecenie to nie odnosi się do chorych ze schyłkową postacią przewlekłej niewydolności oddechowej, którzy nie kwalifikują się do LTx; <sup>10</sup>Nie dotyczy wziewnego treprostynilu, który można rozważyć u chorych z PH związanym zILD, niezależnie od nasilenia PH

Skróty: 6MWT, test 6-minutowego marszu; ABG, gazometria tętnicza; ACEI, inhibitor konwertazy angiotensyny; ARB, antagonist receptoru angiotensyny; ARNI, antagonist receptoru dla angiotensyny II i inhibitor neprylizyny; ASD, ubytek przegrody międzyprzedsionkowej; BNP/NT-proBNP, peptyd natriuretyczny typu B/N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B; BPA, balonowa angioplastyka tętnic płucnych; CCB, antagonist wapnia; CpcPH, złożone pozawłóknistkowo-przedwłóknistkowe nadciśnienie płucne; CPET, sercowo-płucna próba wysiłkowa; CTD, choroby układowe tkanki łącznej; CTEPD, przewlekła zakrzepowo-zatorowa choroba płuc; CTEPH, przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne; DLCO, zdolność dyfuzyjna płuc dla tlenu węgla; DPAH, tętnicze nadciśnienie płucne związane z przyjmowaniem leków; ERA, antagonist receptoru endotelinowego; FVC, natężona pojemność życiowa; HF, niewydolność serca; HFpEF, niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową; HIV, ludzki wirus nabytego niedoboru odporności; HPAH, dziedziczne tętnicze nadciśnienie płucne; I/H/DPAH, tętnicze nadciśnienie płucne idiopatyczne/dziedziczne/związane z działaniem leków; IIP, idiopatyczne śródmiąższowe zapalenie płuc;ILD, śródmiąższowa choroba płuc; IPAH, idiopatyczne tętnicze nadciśnienie płucne; IPF, idiopatyczne włóknienie płuc; i.v., dożylnie; LHD, choroby lewego serca; LTx, przeszczepienie płuca; mPAP, średnie ciśnienie w tętnicy płucnej; OIT, oddział intensywnej opieki medycznej; PAH, tętnicze nadciśnienie płucne; PAWP, ciśnienie zaklinowania tętnicy płucnej; PCH, hemangiomaszoz kapilarna płucna; PDA, przetrwały przewod tętniczy; PDE5i, inhibitor fosfodiesterazy typu 5; PE, zatorowość płucna; PEA, endarterektomia tętnic płucnych; PFTs, badania czynnościowe płuc; PH, nadciśnienie płucne; PH-LHD, nadciśnienie płucne w przebiegu chorób lewego serca; PVOD, choroba zarostowa żył płucnych; PVR, naczyńniowy opór płucny; RHC, cewnikowanie prawego serca; RV, komora prawa; s.c., podskórnie; SGLT-2i, inhibitor kotransportera sodowo-glukozowego typu 2; SSC, twardzina układowa; TK, tomografia komputerowa; TRV, prędkość strumienia fali zwrotnej trójżylnej; VKA, antagonist witaminy K; VSD, ubytek przegrody międzykomorowej; WHO-FC, klasa czynnościowa według Światowej Organizacji Zdrowia; WU, jednostki Wooda

Przesłania „Co zrobić” i „Czego nie robić” opracowane przy użyciu metodyki GRADE *Evidence-to-Decision*

Zalecenia	GRADE		Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
	Jakość dowodów	Siła zalecenia		
U pacjentów z IPAH/HPAH/DPAH, u których stwierdzono niskie lub pośrednie ryzyko zgonu, zaleca się początkowo leczenie skojarzone PDE5i i ERA	Niska	Warunkowa	I	B
Nie zaleca się stosowania PDE5i u pacjentów z HFpEF i izolowanym pozawłóścińcowym PH	Niska	Warunkowa	III	C
Nie zaleca się stosowania PDE5i u pacjentów z ILD i nie-ciężką postacią PH	Bardzo niska	Warunkowa	III	C

<sup>a</sup>Klasy zaleceń; <sup>b</sup>Poziom wiarygodności danych

Skróty: DPAH, tętnicze nadciśnienie płucne związane z przyjmowaniem leków; ERA, antagonist receptorów endotelinowych; HPAH, dziedziczne tętnicze nadciśnienie płucne; HFpEF, niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową; ILD, śródmiąższowa choroba płuc; PDE5i, inhibitor fosfodiesterazy typu 5; PH, nadciśnienie płucne

## 16. WSKAŹNIKI JAKOŚCI

Wskaźniki jakości (QI, *quality indicators*) to narzędzia, które można zastosować do oceny jakości opieki, w tym struktur systemowych, procesów i wyników opieki [847]. Mogą one służyć jako mechanizmy poprawy stosowania zaleceń zawartych w wytycznych w praktyce klinicznej poprzez inicjatywy zmierzając do poprawy jakości oraz benchmarking podmiotów wykonujących działalność leczniczą [848, 849]. Instytucje nadzorujące i regulujące opiekę zdrowotną, organizacje świadczeniodawców, płatnicy oraz opinia publiczna coraz powszechniej uznają rolę QI w poprawie opieki i wyników leczenia pacjentów z chorobami układu krążenia [847].

Rozumiejąc potrzebę pomiaru oraz publikacji raportów dotyczących jakości i wyników leczenia chorób układu krążenia, ESC wypracowało metodykę identyfikacji QI, które w sposób ilościowy charakteryzują opiekę i wyniki leczenia pacjentów z chorobami układu krążenia [847]. Dotychczas ESC opracowało zestawy QI swoistych dla poszczególnych chorób układu krążenia [850–852], które uwzględniono w odnośnych wytycznych ESC dotyczących praktyki klinicznej [27, 477, 853, 854]. Ponadto celem ESC jest integracja QI z rejestrami klinicznymi, np. projektem EuroHeart (*EurObservational Research Programme and the European Unified Registries On Heart Care Evaluation and Randomized Trials*) [855] w celu dostarczenia rzeczywistych danych dotyczących wzorców występowania i wyników leczenia chorób układu krążenia w Europie.

Równoległe z opracowaniem niniejszych wytycznych dotyczących praktyki klinicznej, zainicjowano proces określenia, przy użyciu metodyki ESC oraz we współpracy z ekspertami w dziedzinie i Asocjacją Niewydolności Serca ESC, zestawu QI swoistych dla pacjentów z PH. Takie QI można wykorzystać w celu oceny jakości opieki nad pacjentami z PH, wychwytując istotne aspekty świadczenia opieki zdrowotnej. Pełną specyfikację tych QI oraz opis procesu ich opracowania opublikujemy osobno.

## 17. SUPLEMENT

Dane uzupełniające, w tym kluczowe pytania narracyjne (1–8) oraz pytania w formacie PICO (I–IV), dostępne są *online* na stronie „European Heart Journal”.

## 18. OŚWIADCZENIE DOTYCZĄCE DOSTĘPNOŚCI DANYCH

W ramach niniejszego badania nie wygenerowano/nie analizowano nowych danych.

## 19. INFORMACJA O AUTORACH

**Afiliacje autorów/członków Grupy Roboczej: Marc Humbert\***, Faculty of Medicine, Université Paris-Saclay, Le Kremlin-Bicêtre, France, Service de Pneumologie et Soins Intensifs Respiratoires, Centre de Référence de l’Hypertension Pulmonaire, Hôpital Bicêtre, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Le Kremlin-Bicêtre, Francja, INSERM UMR\_S 999, Hôpital Marie-Lannelongue, Le Plessis-Robinson, Francja; **Gabor Kovacs**, University Clinic of Internal Medicine, Division of Pulmonology, Medical University of Graz, Graz, Austria, Ludwig Boltzmann Institute for Lung Vascular Research, Graz, Austria; **Marius M. Hoeper**, Respiratory Medicine, Hannover Medical School, Hanover, Niemcy, Biomedical Research in End-stage and Obstructive Lung Disease (BREATH), member of the German Centre of Lung Research (DZL), Hanover, Niemcy; **Roberto Badagliacca**, Dipartimento di Scienze Cliniche Internistiche, Anestesiologiche e Cardiovascolari, Sapienza Università di Roma, Rzym, Włochy, Dipartimento Cardio-Toraco-Vascolare e Chirurgia dei Trapianti d’Organo, Policlinico Umberto I, Rzym, Włochy; **Rolf M.F. Berger**, Center for Congenital Heart Diseases, Beatrix Children’s Hospital, Dept of Paediatric Cardiology, University Medical Center Groningen, University of Groningen, Groningen, Holandia; **Margarita Brida**, Department of Sports and Rehabilitation Medicine, Medical Faculty University of Rijeka, Rijeka, Chorwacja, Adult Congenital Heart Centre and National Centre for Pulmonary Hypertension, Royal Brompton & Harefield Hospitals, Guys & St Thomas’s NHS Trust, Londyn, Wielka Brytania; **Jørn Carlsen**, Department of Cardiology, Copenhagen University Hospital, Rigshospitalet, Kopenhaga, Dania, Department of Clinical Medicine; Faculty of Health and Medical Sciences, University of Copenhagen, Kopenhaga, Dania; **Andrew J.S. Coats**, Faculty of Medicine, University of Warwick, Coventry, Wielka Brytania, Faculty of Medicine, Monash University Melbourne, Australia; **Pilar Escribano-Subias**, Pulmonary Hypertension Unit, Cardio-



logy Department, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madryt, Hiszpania, CIBER-CV (Centro de Investigaciones Biomédicas En Red de enfermedades CardioVasculares), Instituto de Salud Carlos III, Madryt, Hiszpania, Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Madryt, Hiszpania; **Pisana Ferrari** (Włochy), ESC Patient Forum, Sophia Antipolis, Francja, AIPI, Associazione Italiana Ipertensione Polmonare, Bologna, Włochy; **Diogenes S. Ferreira**, Alergia e Imunologia, Hospital de Clinicas, Universidade Federal do Parana, Curitiba, Brazylia; **Hossein Ardeschir Ghofrani**, Department of Internal Medicine, University Hospital Gies-sen, Justus-Liebig University, Giessen, Niemcy, Department of Pneumology, Kerckhoff Klinik, Bad Nauheim, Niemcy, Department of Medicine, Imperial College London, Lond-yn, Wielka Brytania; **George Giannakoulas**, Cardiology Department, Aristotle University of Thessaloniki, AHEPA University Hospital, Tesaloniki, Grecja; **David G. Kiely**, Department of Infection, Immunity and Cardiovascular Disease, University of Sheffield, Sheffield, Wielka Bryta-nia, Sheffield Pulmonary Vascular Disease Unit, Sheffield Teaching Hospitals NHS Foundation Trust, Sheffield, Wielka Brytania, Insigneo Institute, University of Sheffield, Sheffield, Wielka Brytania; **Eckhard Mayer**, Thoracic Surgery, Kerckhoff Clinic, Bad Nauheim, Niemcy; **Gergely Meszaros** (Węgry), ESC Patient Forum, Sophia Antipolis, France, European Lung Foundation (ELF), Sheffield, Wielka Brytania; **Blin Nagavci**, Institute for Evidence in Medicine, Faculty of Medicine and Medical Center, University of Freiburg, Freiburg, Niemcy; **Karen M. Olsson**, Clinic of Res-piratory Medicine, Hannover Medical School, member of the German Center of Lung Research (DZL), Hanower, Niem-cy; **Joanna Pepke-Zaba**, Pulmonary Vascular Diseases Unit, Royal Papworth Hospital, Cambridge, Wielka Bry-tania; **Jennifer K. Quint**, NHLI, Imperial College London, Londyn, Wielka Brytania; **Göran Rådegran**, Department of Cardiology, Clinical Sciences Lund, Faculty of Medicine, Lund, Szwecja, The Haemodynamic Lab, The Section for Heart Failure and Valvular Disease, VO. Heart and Lung Medicine, Skåne University Hospital, Lund, Szwecja; **Gerald Simonneau**, Faculté Médecine, Université Paris Saclay, Le Kremlin-Bicêtre, Francja, Centre de Référence de l'Hyper-tension Pulmonaire, Hopital Marie-Lannelongue, Le Ples-sis-Robinson, Francja; **Olivier Sitbon**, Faculty of Medicine, Université Paris-Saclay, Le Kremlin-Bicêtre, Francja, Service de Pneumologie et Soins Intensifs Respiratoires, Centre de Référence de l'Hypertension Pulmonaire, Hôpital Bicêtre, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Le Kremlin-Bicêtre, Francja, INSERM UMR\_S 999, Hôpital Marie-Lannelongue, Le Plessis-Robinson, Francja; **Thomy Tonia**, Institute of Social and Preventive Medicine, University of Bern, Berno, Szwajcaria; **Mark Toshner**, Heart Lung Research Institute, Dept of Medicine, University of Cambridge, Cambridge, Wielka Brytania, Royal Papworth NHS Trust; **Jean-Luc Vachery**, Department of Cardiology, Pulmonary Vascular Diseases and Heart Failure Clinic, HUB Hôpital Erasme,

Bruksela, Belgia oraz **Anton Vonk Noordegraaf**, Pulmon-ology, Amsterdam UMC, Amsterdam, Holandia.

\*Marc Humbert otrzymał wsparcie w ramach programu Investissement d'Avenir prowadzonego przez Krajową Agencję Badawczą we Francji, na podstawie umowy gran-towej ANR-18-RHUS-0006 (DESTINATION 2024).

## 20. DODATEK

### Grupa Robocza ds. Dokumentów Naukowych ESC/ERS

W tym recenzenci dokumentu oraz przedstawiciele kra-jowych towarzystw kardiologicznych zrzeszonych w ESC.

**Recenzenci dokumentu:** Markus Schwerzmann (Koor-dynator Recenzji z ramienia ESC; Szwajcaria), Anh Tuan Dinh-Xuan (Koordynator Recenzji z ramienia ERS; Francja), Andy Bush (Wielka Brytania), Magdy Abdelhamid (Egipt), Victor Aboyans (Francja), Eloisa Arbustini (Włochy), Riccar-do Asteggiano (Włochy), Joan-Albert Barberà (Hiszpania), Maurice Beghetti (Szwajcaria), Jelena Čelutkienė (Litwa), Maja Cikes (Chorwacja), Robin Condliffe (Wielka Brytania), Frances de Man (Holandia), Volkmar Falk (Niemcy), Laurent Fauchier (Francja), Sean Gaine (Irlandia), Nazzareno Galie (Włochy), Wendy Gin-Sing (Wielka Brytania), John Granton (Kanada), Ekkehard Grünig (Niemcy), Paul M. Hassoun (USA), Merel Hellemons (Holandia), Tiny Jaarsma (Szwecja), Barbro Kjellström (Szwecja), Frederikus A. Klok (Holandia), Aleksandra Konradi (Federacja Rosyjska), Konstantinos C. Koskinas (Szwajcaria), Dipak Kotecha (Wielka Brytania), Irene Lang (Austria), Basil S. Lewis (Izrael), Ales Linhart (Czechy), Gregory Y.H. Lip (Wielka Brytania), Maja-Lisa Løchen (Norwegia), Alexander G. Mathioudakis (Wielka Brytania), Richard Mindham (Wielka Brytania), Shahin Moledina (Wielka Brytania), Robert Naeije (Belgia), Jens Cosedis Nielsen (Dania), Horst Olschewski (Austria), Isabelle Opitz (Szwajcaria), Steffen E. Petersen (Wielka Brytania), Eva Prescott (Dania), Amina Rakisheva (Kazachstan), Abilio Reis (Portugalia), Arsen D. Ristić (Serbia), Nicolas Roche (Francja), Rita Rodrigues (Portugalia), Christine Selton-Suty (Francja), Rogerio Souza (Brazylia), Andrew J. Swift (Wielka Brytania), Rhian M. Touyz (Kanada/ Wielka Brytania), Silvia Ulrich (Szwajcaria), Martin R. Wilkins (Wielka Brytania), oraz Stephen John Wort (Wielka Brytania).

**Krajowe towarzystwa kardiologiczne zrzeszone w ESC** aktywnie zaangażowane w proces recenzji wytycznych ESC/ERS dotyczących rozpoznawania i leczenia nadciśnie-nia płucnego z 2022 roku: **Algieria:** Algierskie Towarzystwo Kardiologiczne, Messaad Krim; **Armenia:** Towarzystwo Kardiologów Ormiańskich, Hamlet Hayrapetyan; **Austria:** Austriackie Towarzystwo Kardiologiczne, Irene Lang; **Azer-bejdżan:** Azerskie Towarzystwo Kardiologiczne, Oktay Musayev; **Białoruś:** Białoruskie Towarzystwo Naukowe Kardiologów, Irina Lazareva; **Bośnia i Hercegowina:** Stowarzyszenie Kardiologów Bośni i Hercegowiny, Šekib Sokolović; **Bułgaria:** Bułgarskie Towarzystwo Kardiologicz-ne, Vasil Velchev; **Chorwacja:** Chorwackie Towarzystwo Kardiologiczne, Maja Cikes; **Cypr:** Cypryjskie Towarzystwo

Kardiologiczne, Ioannis Michaloliakos; **Czarnogóra:** Czarnogórskie Towarzystwo Kardiologiczne, Nebojsa Bulatovic; **Czechy:** Czeskie Towarzystwo Kardiologiczne, Pavel Jansa; **Dania:** Duńskie Towarzystwo Kardiologiczne, Søren Mellemkjær; **Egipt:** Egipskie Towarzystwo Kardiologiczne, Ahmed Hassan; **Estonia:** Estońskie Towarzystwo Kardiologiczne, Ly Anton; **Federacja Rosyjska:** Rosyjskie Towarzystwo Kardiologiczne, Oksana Vasil'tseva; **Finlandia:** Fińskie Towarzystwo Kardiologiczne, Markku Pentikäinen; **Francja:** Francuskie Towarzystwo Kardiologiczne, Nicolas Meneveau; **Grecja:** Greckie Towarzystwo Kardiologiczne, Athanasios Manginas; **Gruzja:** Gruzińskie Towarzystwo Kardiologiczne, Mikheil Tsverava; **Hiszpania:** Hiszpańskie Towarzystwo Kardiologiczne, María Lázaro Salvador; **Holandia (Królestwo Niderlandów):** Holenderskie Towarzystwo Kardiologiczne, Marco C. Post; **Irlandia:** Irlandzkie Towarzystwo Kardiologiczne, Vincent Maher; **Izrael:** Izraelskie Towarzystwo Kardiologiczne, Rafael Hirsch; **Kazachstan:** Stowarzyszenie Kardiologów Kazachskich, Murat A. Mukarov; **Kirgistan:** Kirgiskie Towarzystwo Kardiologiczne, Sooronbaev Talant; **Kosowo (Republika Kosowa):** Kosowskie Towarzystwo Kardiologiczne, Pranvera Ibrahim; **Liban:** Libańskie Towarzystwo Kardiologiczne, Ghassan Kiwan; **Litwa:** Litewskie Towarzystwo Kardiologiczne, Lina Gumbienė; **Luksemburg:** Luksemburskie Towarzystwo Kardiologiczne, Andrei Codreanu; **Łotwa:** Łotewskie Towarzystwo Kardiologiczne, Ainars Rudzitis; **Macedonia Północna:** Północnomacedońskie Towarzystwo Kardiologiczne, Elizabeta Srbinovska Kostovska; **Malta:** Maltańskie Towarzystwo Kardiologiczne, Josef Micallef; **Maroko:** Marokańskie Towarzystwo Kardiologiczne, Said Chraïbi; **Mołdawia (Republika Mołdawii):** Mołdawskie Towarzystwo Kardiologiczne, Eleonora Vataman; **Niemcy:** Niemieckie Towarzystwo Kardiologiczne, Mareike Lankeit; **Norwegia:** Norweskie Towarzystwo Kardiologiczne, Arne Kristian Andreassen; **Polska:** Polskie Towarzystwo Kardiologiczne, Marcin Kurzyńska; **Portugalia:** Portugalskie Towarzystwo Kardiologiczne, Rui Plácido; **Rumunia:** Rumuńskie Towarzystwo Kardiologiczne, Ioan Mircea Coman; **San Marino:** Towarzystwo Kardiologiczne San Marino, Marco Zavatta; **Serbia:** Serbskie Towarzystwo Kardiologiczne, Arsen D. Ristić; **Słowacja:** Słowackie Towarzystwo Kardiologiczne, Iveta Šimkova; **Słowenia:** Słoweńskie Towarzystwo Kardiologiczne, Gregor Pogljajen; **Syryjska Republika Arabska:** Syryjskie Stowarzyszenie Chorób Układu Krążenia, Mhd Yassin Bani Marjeh; **Szwajcaria:** Szwajcarskie Towarzystwo Kardiologiczne, Silvia Ulrich; **Szwecja:** Szwedzkie Towarzystwo Kardiologiczne, Stefan Söderberg; **Tunezja:** Tunezyjskie Towarzystwo Kardiologii, Chirurgii Serca i Naczyń, Fatma Ouarda; **Turcja:** Tureckie Towarzystwo Kardiologiczne, Bulent Mutlu; **Ukraina:** Ukraińskie Towarzystwo Kardiologiczne, Yuriy Sirenko; **Uzbekistan:** Stowarzyszenie Kardiologów Uzbekich, Timur Abdullaev; **Węgry:** Węgierskie Towarzystwo Kardiologiczne, Istvan Hizoh; **Włochy:** Włoska Federacja Kardiologiczna, Nazzareno Galíe oraz **Zjednoczone Królestwo Wielkiej**

**Brytanii i Irlandii Północnej:** Brytyjskie Towarzystwo Kardiologiczne, J. Gerry Coghlan.

**Komisja ds. wytycznych dotyczących praktyki klinicznej (CPG) w ESC:** Colin Baigent (Przewodniczący; Wielka Brytania), Magdy Abdelhamid (Egipt), Victor Aboyans (Francja), Sotiris Antoniou (Wielka Brytania), Elena Arbelo (Hiszpania), Riccardo Asteggiano (Włochy), Andreas Baumbach (Wielka Brytania), Michael A. Borger (Niemcy), Jelena Čelutkienė (Litwa), Maja Cikes (Chorwacja), Jean-Philippe Collet (Francja), Volkmar Falk (Niemcy), Laurent Fauchier (Francja), Chris P. Gale (Wielka Brytania), Sigrun Halvorsen (Norwegia), Bernard Lung (Francja), Tiny Jaarsma (Szwecja), Aleksandra Konradi (Federacja Rosyjska), Konstantinos C. Koskinas (Szwajcaria), Dipak Kotecha (Wielka Brytania), Ulf Landmesser (Niemcy), Basil S. Lewis (Izrael), Ales Linhart (Czechy), Maja-Lisa Løchen (Norwegia), Richard Mindham (Wielka Brytania), Jens Cosedis Nielsen (Dania), Steffen E. Petersen (Wielka Brytania), Eva Prescott (Dania), Amina Rakisheva (Kazachstan), Marta Sitges (Hiszpania), oraz Rhian M. Touyz (Kanada/Wielka Brytania).

**Niezależni eksperci z zakresu metodyki badań:** Rebecca L. Morgan (USA) oraz Kapeena Sivakumaran (Kanada).

## 21. PIŚMIENNICTWO

1. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2019; 53(1): 1801913, doi: 10.1183/13993003.01913-2018, indexed in Pubmed: 30545968.
2. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol.* 2011; 64(4): 383-394, doi: 10.1016/j.jclinepi.2010.04.026, indexed in Pubmed: 21195583.
3. Alonso-Coello P, Oxman AD, Moberg J, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. *BMJ.* 2016; 353:i2089-167.e10, doi: 10.1136/bmj.i2089, indexed in Pubmed: 27365494.
4. Nagavci B, Tonia T, Roche N, et al. European Respiratory Society clinical practice guidelines: methodological guidance. *ERJ Open Res.* 2022; 8(1): 00655-2021, doi: 10.1183/23120541.00655-2021, indexed in Pubmed: 35083323.
5. Schünemann HB, Brożek J, Guyatt G, et al. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. The GRADE Working Group. 2013.
6. Miravittles M, Tonia T, Rigau D, et al. New era for European Respiratory Society clinical practice guidelines: joining efficiency and high methodological standards. *Eur Respir J.* 2018; 51(3): 1800221, doi: 10.1183/13993003.00221-2018, indexed in Pubmed: 29519905.
7. Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, et al. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *Eur Respir J.* 2009; 34(4): 888-894, doi: 10.1183/09031936.00145608, indexed in Pubmed: 19324955.
8. Kovacs G, Olschewski A, Berghold A, et al. Pulmonary vascular resistances during exercise in normal subjects: a systematic review. *Eur Respir J.* 2012; 39(2): 319-328, doi: 10.1183/09031936.00008611, indexed in Pubmed: 21885394.
9. Wolsk E, Bakkestrøm R, Thomsen JH, et al. The influence of age on hemodynamic parameters during rest and exercise in healthy individuals. *JACC Heart Fail.* 2017; 5(5): 337-346, doi: 10.1016/j.jchf.2016.10.012, indexed in Pubmed: 28017352.
10. Maron BA, Hess E, Maddox TM, et al. Association of borderline pulmonary hypertension with mortality and hospitalization in a large patient cohort: insights from the Veterans Affairs Clinical Assess-

- ment, Reporting, and Tracking program. *Circulation*. 2016; 133(13): 1240–1248, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020207](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020207), indexed in Pubmed: 26873944.
11. Douschan P, Kovacs G, Avian A, et al. Mild elevation of pulmonary arterial pressure as a predictor of mortality. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018; 197(4): 509–516, doi: [10.1164/rccm.201706-1215OC](https://doi.org/10.1164/rccm.201706-1215OC), indexed in Pubmed: 29099619.
  12. Kolte D, Lakshmanan S, Jankowich MD, et al. Mild pulmonary hypertension is associated with increased mortality: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2018; 7(18): e009729, doi: [10.1161/JAHA.118.009729](https://doi.org/10.1161/JAHA.118.009729), indexed in Pubmed: 30371195.
  13. Maron BA, Brittain EL, Hess E, et al. Association of borderline pulmonary hypertension with mortality and hospitalization in a large patient cohort: insights from the veterans affairs clinical assessment, reporting, and tracking program. *Lancet Respir Med*. 2020; 8(9): 873–884, doi: [10.1016/S2213-2600\(20\)30317-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30317-9), indexed in Pubmed: 32730752.
  14. Xanthouli P, Jordan S, Milde N, et al. Haemodynamic phenotypes and survival in patients with systemic sclerosis: the impact of the new definition of pulmonary arterial hypertension. *Ann Rheum Dis*. 2020; 79(3): 370–378, doi: [10.1136/annrheumdis-2019-216476](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216476), indexed in Pubmed: 31818805.
  15. Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2007; 28(20): 2539–2550, doi: [10.1093/eurheartj/ehm037](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm037), indexed in Pubmed: 17428822.
  16. Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2019; 40(40): 3297–3317, doi: [10.1093/eurheartj/ehz641](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz641), indexed in Pubmed: 31504452.
  17. Zeder K, Banfi C, Steinrisser-Allex G, et al. Diagnostic, prognostic and differential-diagnostic relevance of pulmonary hemodynamics during exercise - a systematic review. *Eur Respir J*. 2022 [Epub ahead of print]; 60(4): 2103181, doi: [10.1183/13993003.03181-2021](https://doi.org/10.1183/13993003.03181-2021), indexed in Pubmed: 35332069.
  18. Ho JE, Zern EK, Lau ES, et al. Exercise pulmonary hypertension predicts clinical outcomes in patients with dyspnea on effort. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 75(1): 17–26, doi: [10.1016/j.jacc.2019.10.048](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.10.048), indexed in Pubmed: 31918830.
  19. Stamm A, Saxer S, Lichtblau M, et al. Exercise pulmonary haemodynamics predict outcome in patients with systemic sclerosis. *Eur Respir J*. 2016; 48(6): 1658–1667, doi: [10.1183/13993003.00990-2016](https://doi.org/10.1183/13993003.00990-2016), indexed in Pubmed: 27824602.
  20. Hasler ED, Müller-Mottet S, Furian M, et al. Pressure-flow during exercise catheterization predicts survival in Pulmonary hypertension. *Chest*. 2016; 150(1): 57–67, doi: [10.1016/j.chest.2016.02.634](https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.02.634), indexed in Pubmed: 26892603.
  21. Lewis GD, Murphy RM, Shah RV, et al. Pulmonary vascular response patterns during exercise in left ventricular systolic dysfunction predict exercise capacity and outcomes. *Circ Heart Fail*. 2011; 4(3): 276–285, doi: [10.1161/CIRCHEARTFAILURE.110.959437](https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.110.959437), indexed in Pubmed: 21292991.
  22. Zeder K, Avian A, Bachmaier G, et al. Exercise pulmonary resistances predict long-term survival in systemic sclerosis. *Chest*. 2021; 159(2): 781–790, doi: [10.1016/j.chest.2020.08.2110](https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.08.2110), indexed in Pubmed: 32931822.
  23. Eisman AS, Shah RV, Dhakal BP, et al. Pulmonary capillary wedge pressure patterns during exercise predict exercise capacity and incident heart failure. *Circ Heart Fail*. 2018; 11(5): e004750, doi: [10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004750](https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004750), indexed in Pubmed: 29695381.
  24. Bentley RF, Barker M, Esfandiari S, et al. Normal and abnormal relationships of pulmonary artery to wedge pressure during exercise. *J Am Heart Assoc*. 2020; 9(22): e016339, doi: [10.1161/JAHA.120.016339](https://doi.org/10.1161/JAHA.120.016339), indexed in Pubmed: 33153377.
  25. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. ESC Scientific Document Group. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS); Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPCC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J*. 2015; 46(4): 903–975, doi: [10.1183/13993003.01032-2015](https://doi.org/10.1183/13993003.01032-2015), indexed in Pubmed: 26318161.
  26. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. ESC Scientific Document Group. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS); Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPCC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2016; 37(1): 67–119, doi: [10.1093/eurheartj/ehv317](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv317), indexed in Pubmed: 26320113.
  27. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021; 42(36): 3599–3726, doi: [10.1093/eurheartj/ehab368](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368), indexed in Pubmed: 34447992.
  28. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al. ESC/EACTS Scientific Document Group. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2021; 60(4): 727–800, doi: [10.1093/ejcts/ezab389](https://doi.org/10.1093/ejcts/ezab389), indexed in Pubmed: 34453161.
  29. Hoeper MM, Humbert M, Souza R, et al. A global view of pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med*. 2016; 4(4): 306–322, doi: [10.1016/S2213-2600\(15\)00543-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00543-3), indexed in Pubmed: 26975810.
  30. NHS Digital. National Audit of Pulmonary Hypertension 10th Annual Report, Great Britain, 2018-19. <https://digital.nhs.uk/data-and-information/publications/statistical/national-pulmonary-hypertension-audit/2019#> (22.07.2022).
  31. Leber L, Beaudet A, Muller A. Epidemiology of pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: identification of the most accurate estimates from a systematic literature review. *Pulm Circ*. 2021; 11(1): 2045894020977300, doi: [10.1177/2045894020977300](https://doi.org/10.1177/2045894020977300), indexed in Pubmed: 33456755.
  32. Lau EMT, Giannoulata E, Celermajer DS, et al. Epidemiology and treatment of pulmonary arterial hypertension. *Nat Rev Cardiol*. 2017; 14(10): 603–614, doi: [10.1038/nrcardio.2017.84](https://doi.org/10.1038/nrcardio.2017.84), indexed in Pubmed: 28593996.
  33. Montani D, Girerd B, Jais X, et al. Absence of influence of gender and BMPR2 mutation type on clinical phenotypes of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2021; 58(1): 2004229, doi: [10.1183/13993003.04229-2020](https://doi.org/10.1183/13993003.04229-2020), indexed in Pubmed: 33380512.
  34. Certain MC, Chaumais MC, Jais X, et al. Characteristics and long-term outcomes of pulmonary venoocclusive disease induced by mitomycin C. *Chest*. 2021; 159(3): 1197–1207, doi: [10.1016/j.chest.2020.09.238](https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.09.238), indexed in Pubmed: 32979348.
  35. Cornet L, Khouri C, Roustit M, et al. Pulmonary arterial hypertension associated with protein kinase inhibitors: a pharmacovigilance-pharmacodynamic study. *Eur Respir J*. 2019; 53(5): 1802472, doi: [10.1183/13993003.02472-2018](https://doi.org/10.1183/13993003.02472-2018), indexed in Pubmed: 30846469.
  36. McGee M, Whitehead N, Martin J, et al. Drug-associated pulmonary arterial hypertension. *Clin Toxicol (Phila)*. 2018; 56(9): 801–809, doi: [10.1080/15563650.2018.1447119](https://doi.org/10.1080/15563650.2018.1447119), indexed in Pubmed: 29508628.
  37. McGregor PC, Boosalis V, Aragam J. Carfilzomib-induced pulmonary hypertension with associated right ventricular dysfunction: A case report. *SAGE Open Med Case Rep*. 2021; 9: 2050313X21994031, doi: [10.1177/2050313X21994031](https://doi.org/10.1177/2050313X21994031), indexed in Pubmed: 33643656.
  38. Montani D, Lau EM, Descatha A, et al. Occupational exposure to organic solvents: a risk factor for pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J*. 2015; 46(6): 1721–1731, doi: [10.1183/13993003.00814-2015](https://doi.org/10.1183/13993003.00814-2015), indexed in Pubmed: 26541523.
  39. Savale L, Chaumais MC, Cottin V, et al. Pulmonary hypertension associated with benfluorex exposure. *Eur Respir J*. 2012; 40(5): 1164–1172, doi: [10.1183/09031936.00188611](https://doi.org/10.1183/09031936.00188611), indexed in Pubmed: 22523367.
  40. Weatherald J, Bondeelle L, Chaumais MC, et al. Pulmonary complications of Bcr-Abl tyrosine kinase inhibitors. *Eur Respir J*. 2020; 56(4): 2000279, doi: [10.1183/13993003.00279-2020](https://doi.org/10.1183/13993003.00279-2020), indexed in Pubmed: 32527740.

41. Philen RM, Posada M. Toxic oil syndrome and eosinophilia-myalgia syndrome: May 8-10, 1991, World Health Organization meeting report. *Semin Arthritis Rheum.* 1993; 23(2): 104–124, doi: [10.1016/s0049-0172\(05\)80017-4](https://doi.org/10.1016/s0049-0172(05)80017-4), indexed in Pubmed: 8266108.
42. Hertzman PA, Clauw DJ, Kaufman LD, et al. The eosinophilia-myalgia syndrome: status of 205 patients and results of treatment 2 years after onset. *Ann Intern Med.* 1995; 122(11):851–855, doi: [10.7326/0003-4819-122-11-199506010-00008](https://doi.org/10.7326/0003-4819-122-11-199506010-00008), indexed in Pubmed: 7741371.
43. Walker AM, Langleben D, Korelitz JJ, et al. Temporal trends and drug exposures in pulmonary hypertension: an American experience. *Am Heart J.* 2006; 152(3): 521–526, doi: [10.1016/j.ahj.2006.02.020](https://doi.org/10.1016/j.ahj.2006.02.020), indexed in Pubmed: 16923424.
44. Chen SC, Dastamani A, Pintus D, et al. Diazoxide-induced pulmonary hypertension in hyperinsulinaemic hypoglycaemia: Recommendations from a multicentre study in the United Kingdom. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2019; 91(6): 770–775, doi: [10.1111/cen.14096](https://doi.org/10.1111/cen.14096), indexed in Pubmed: 31520536.
45. Timlin MR, Black AB, Delaney HM, et al. Development of pulmonary hypertension during treatment with diazoxide: a case series and literature review. *Pediatr Cardiol.* 2017; 38(6): 1247–1250, doi: [10.1007/s00246-017-1652-3](https://doi.org/10.1007/s00246-017-1652-3), indexed in Pubmed: 28642988.
46. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2015; 386(9995): 743–800, doi: [10.1016/S0140-6736\(15\)60692-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60692-4), indexed in Pubmed: 26063472.
47. Rosenkranz S, Gibbs JS, Wachter R, et al. Left ventricular heart failure and pulmonary hypertension. *Eur Heart J.* 2016; 37(12): 942–954, doi: [10.1093/eurheartj/ehv512](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv512), indexed in Pubmed: 26508169.
48. Lam CSP, Roger VL, Rodeheffer RJ, et al. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a community-based study. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 53(13): 1119–1126, doi: [10.1016/j.jacc.2008.11.051](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.11.051), indexed in Pubmed: 19324256.
49. Tichelbäcker T, Dumitrescu D, Gerhardt F, et al. Pulmonary hypertension and valvular heart disease. *Herz.* 2019; 44(6): 491–501, doi: [10.1007/s00059-019-4823-6](https://doi.org/10.1007/s00059-019-4823-6), indexed in Pubmed: 31312873.
50. Weber L, Rickli H, Haager PK, et al. Haemodynamic mechanisms and long-term prognostic impact of pulmonary hypertension in patients with severe aortic stenosis undergoing valve replacement. *Eur J Heart Fail.* 2019; 21(2): 172–181, doi: [10.1002/ejhf.1322](https://doi.org/10.1002/ejhf.1322), indexed in Pubmed: 30328215.
51. Hurdman J, Condliffe R, Elliot CA, et al. Pulmonary hypertension in COPD: results from the ASPIRE registry. *Eur Respir J.* 2013; 41(6): 1292–1301, doi: [10.1183/09031936.00079512](https://doi.org/10.1183/09031936.00079512), indexed in Pubmed: 23018917.
52. Nathan SD, Barbera JA, Gaine SP, et al. Pulmonary hypertension in chronic lung disease and hypoxia. *Eur Respir J.* 2019; 53(1): 1801914, doi: [10.1183/13993003.01914-2018](https://doi.org/10.1183/13993003.01914-2018), indexed in Pubmed: 30545980.
53. Naeije R. Pulmonary hypertension at high altitude. *Eur Respir J.* 2019; 53(6): 1900985, doi: [10.1183/13993003.00985-2019](https://doi.org/10.1183/13993003.00985-2019), indexed in Pubmed: [Eur Respir J.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30328215/)
54. Delcroix M, Torbicki A, Gopalan D, et al. ERS statement on chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2021; 57(6): 2002828, doi: [10.1183/13993003.02828-2020](https://doi.org/10.1183/13993003.02828-2020), indexed in Pubmed: 33334946.
55. Kramm T, Wilkens H, Fuge J, et al. Incidence and characteristics of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in Germany. *Clin Res Cardiol.* 2018; 107(7): 548–553, doi: [10.1007/s00392-018-1215-5](https://doi.org/10.1007/s00392-018-1215-5), indexed in Pubmed: 29450722.
56. Swietlik EM, Ruggiero A, Fletcher AJ, et al. Limitations of resting haemodynamics in chronic thromboembolic disease without pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2019; 53(1): 1801787, doi: [10.1183/13993003.01787-2018](https://doi.org/10.1183/13993003.01787-2018), indexed in Pubmed: 30409818.
57. Kalantari S, Gombert-Maitland M. Group 5 pulmonary hypertension: the orphan's orphan disease. *Cardiol Clin.* 2016; 34(3): 443–449, doi: [10.1016/j.ccl.2016.04.004](https://doi.org/10.1016/j.ccl.2016.04.004), indexed in Pubmed: 27443140.
58. Shlobin OA, Kouranos V, Barnett SD, et al. Physiological predictors of survival in patients with sarcoidosis-associated pulmonary hypertension: results from an international registry. *Eur Respir J.* 2020; 55(5): 1901747, doi: [10.1183/13993003.01747-2019](https://doi.org/10.1183/13993003.01747-2019), indexed in Pubmed: 32139456.
59. Boucly A, Cottin V, Nunes H, et al. Management and long-term outcomes of sarcoidosis-associated pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2017; 50(4): 1700465, doi: [10.1183/13993003.00465-2017](https://doi.org/10.1183/13993003.00465-2017), indexed in Pubmed: 29051269.
60. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med.* 1987; 107(2): 216–223, doi: [10.7326/0003-4819-107-2-216](https://doi.org/10.7326/0003-4819-107-2-216), indexed in Pubmed: 3605900.
61. Jing ZC, Xu XQ, Han ZY, et al. Registry and survival study in chinese patients with idiopathic and familial pulmonary arterial hypertension. *Chest.* 2007; 132(2): 373–379, doi: [10.1378/chest.06-2913](https://doi.org/10.1378/chest.06-2913), indexed in Pubmed: 17400671.
62. Galiè N, Saia F, Palazzini M, et al. Left main coronary artery compression in patients with pulmonary arterial hypertension and Angina. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 69(23): 2808–2817, doi: [10.1016/j.jacc.2017.03.597](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.03.597), indexed in Pubmed: 28595696.
63. Kovacs G, Avian A, Foris V, et al. Use of ECG and other simple non-invasive tools to assess pulmonary hypertension. *PLoS One.* 2016; 11(12): e0168706, doi: [10.1371/journal.pone.0168706](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0168706), indexed in Pubmed: 28030578.
64. Bonderman D, Wexberg P, Martischign AM, et al. A noninvasive algorithm to exclude pre-capillary pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2011; 37(5): 1096–1103, doi: [10.1183/09031936.00089610](https://doi.org/10.1183/09031936.00089610), indexed in Pubmed: 20693249.
65. Klok FA, Surie S, Kempf T, et al. A simple non-invasive diagnostic algorithm for ruling out chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after acute pulmonary embolism. *Thromb Res.* 2011; 128(1): 21–26, doi: [10.1016/j.thromres.2011.03.004](https://doi.org/10.1016/j.thromres.2011.03.004), indexed in Pubmed: 21450333.
66. Henkens IR, Mouchaers KTB, Vonk-Noordegraaf A, et al. Improved ECG detection of presence and severity of right ventricular pressure load validated with cardiac magnetic resonance imaging. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2008; 294(5): H2150–H2157, doi: [10.1152/ajpheart.01312.2007](https://doi.org/10.1152/ajpheart.01312.2007), indexed in Pubmed: 18310513.
67. Rich JD, Thenappan T, Freed B, et al. QTc prolongation is associated with impaired right ventricular function and predicts mortality in pulmonary hypertension. *Int J Cardiol.* 2013; 167(3): 669–676, doi: [10.1016/j.ijcard.2012.03.071](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.03.071), indexed in Pubmed: 22459397.
68. Remy-Jardin M, Ryerson CJ, Schiebler ML, et al. Imaging of pulmonary hypertension in adults: a position paper from the fleischner society. *Eur Respir J.* 2021; 57(1): 2004455, doi: [10.1183/13993003.04455-2020](https://doi.org/10.1183/13993003.04455-2020), indexed in Pubmed: 33402372.
69. Ascha M, Renapurkar RD, Tonelli AR. A review of imaging modalities in pulmonary hypertension. *Ann Thorac Med.* 2017; 12(2): 61–73, doi: [10.4103/1817-1737.203742](https://doi.org/10.4103/1817-1737.203742), indexed in Pubmed: 28469715.
70. Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 62(25 Suppl): D42–D50, doi: [10.1016/j.jacc.2013.10.032](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.10.032), indexed in Pubmed: 24355641.
71. Sun XG, Hansen J, Oudiz R, et al. Pulmonary function in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41(6): 1028–1035, doi: [10.1016/s0735-1097\(02\)02964-9](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(02)02964-9), indexed in Pubmed: 12651053.
72. Meyer FJ, Ewert R, Hoeper MM, et al. German PPH Study Group. Peripheral airway obstruction in primary pulmonary hypertension. *Thorax.* 2002; 57(6): 473–476, doi: [10.1136/thorax.57.6.473](https://doi.org/10.1136/thorax.57.6.473), indexed in Pubmed: 12037220.
73. Alonso-Gonzalez R, Borgia F, Diller GP, et al. Abnormal lung function in adults with congenital heart disease: prevalence, relation to cardiac anatomy, and association with survival. *Circulation.* 2013; 127(8): 882–890, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.112.126755](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.126755), indexed in Pubmed: 23382015.
74. Hoeper M, Dwivedi K, Pausch C, et al. Phenotyping of idiopathic pulmonary arterial hypertension: a registry analysis. *Lancet Respir Med.* 2022; 10(10): 937–948, doi: [10.1016/s2213-2600\(22\)00097-2](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(22)00097-2), indexed in Pubmed: 35777416.
75. Hoeper MM, Meyer K, Rademacher J, et al. Diffusion capacity and mortality in patients with pulmonary hypertension due to heart failure with preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail.* 2016; 4(6): 441–449, doi: [10.1016/j.jchf.2015.12.016](https://doi.org/10.1016/j.jchf.2015.12.016), indexed in Pubmed: 26874383.

76. Olson TP, Johnson BD, Borlaug BA. Impaired pulmonary diffusion in heart failure with preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail.* 2016; 4(6): 490–498, doi: [10.1016/j.jchf.2016.03.001](https://doi.org/10.1016/j.jchf.2016.03.001), indexed in Pubmed: 27256752.
77. Olsson KM, Fuge J, Meyer K, et al. More on idiopathic pulmonary arterial hypertension with a low diffusing capacity. *Eur Respir J.* 2017; 50(2): 1700354, doi: [10.1183/13993003.00354-2017](https://doi.org/10.1183/13993003.00354-2017), indexed in Pubmed: 28775046.
78. Trip P, Nossent EJ, de Man FS, et al. Severely reduced diffusion capacity in idiopathic pulmonary arterial hypertension: patient characteristics and treatment responses. *Eur Respir J.* 2013; 42(6): 1575–1585, doi: [10.1183/09031936.00184412](https://doi.org/10.1183/09031936.00184412), indexed in Pubmed: 23949959.
79. Mélot C, Naeije R. Pulmonary vascular diseases. *Compr Physiol.* 2011; 1(2): 593–619, doi: [10.1002/cphy.c090014](https://doi.org/10.1002/cphy.c090014), indexed in Pubmed: 23737196.
80. Harbaum L, Fuge J, Kamp JC, et al. Blood carbon dioxide tension and risk in pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol.* 2020; 318: 131–137, doi: [10.1016/j.ijcard.2020.06.069](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.06.069), indexed in Pubmed: 32634498.
81. Jilwan FN, Escourrou P, Garcia G, et al. High occurrence of hypoxemic sleep respiratory disorders in precapillary pulmonary hypertension and mechanisms. *Chest.* 2013; 143(1): 47–55, doi: [10.1378/chest.11-3124](https://doi.org/10.1378/chest.11-3124), indexed in Pubmed: 22878784.
82. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010; 23(7): 685–713; quiz 786–788, doi: [10.1016/j.echo.2010.05.010](https://doi.org/10.1016/j.echo.2010.05.010), indexed in Pubmed: 20620859.
83. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015; 28(1): 1–39, e14, doi: [10.1016/j.echo.2014.10.003](https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.10.003), indexed in Pubmed: 25559473.
84. Galderisi M, Cosyns B, Edvardsen T, et al. 2016–2018 EACVI Scientific Documents Committee. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2017; 18(12): 1301–1310, doi: [10.1093/ehjci/jex244](https://doi.org/10.1093/ehjci/jex244), indexed in Pubmed: 29045589.
85. Farber HW, Foreman AJ, Miller DP, et al. REVEAL Registry: correlation of right heart catheterization and echocardiography in patients with pulmonary arterial hypertension. *Congest Heart Fail.* 2011; 17(2): 56–64, doi: [10.1111/j.1751-7133.2010.00202.x](https://doi.org/10.1111/j.1751-7133.2010.00202.x), indexed in Pubmed: 21449993.
86. Arcasoy SM, Christie JD, Ferrari VA, et al. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 167(5): 735–740, doi: [10.1164/rccm.200210-1130OC](https://doi.org/10.1164/rccm.200210-1130OC), indexed in Pubmed: 12480614.
87. Fisher MR, Forfia PR, Chamera E, et al. Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009; 179(7): 615–621, doi: [10.1164/rccm.200811-1691OC](https://doi.org/10.1164/rccm.200811-1691OC), indexed in Pubmed: 19164700.
88. D'Alto M, Di Maio M, Romeo E, et al. Echocardiographic probability of pulmonary hypertension: a validation study. *Eur Respir J.* 2022; 60(2): 2102548, doi: [10.1183/13993003.02548-2021](https://doi.org/10.1183/13993003.02548-2021), indexed in Pubmed: 34996833.
89. Jankowich M, Maron BA, Choudhary G. Mildly elevated pulmonary artery systolic pressure on echocardiography: bridging the gap in current guidelines. *Lancet Respir Med.* 2021; 9(10): 1185–1191, doi: [10.1016/S2213-2600\(21\)00072-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00072-2), indexed in Pubmed: 34270923.
90. Huston JH, Maron BA, French J, et al. Association of mild echocardiographic pulmonary hypertension with mortality and right ventricular function. *JAMA Cardiol.* 2019; 4(11): 1112–1121, doi: [10.1001/jamacardio.2019.3345](https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.3345), indexed in Pubmed: 31532457.
91. Gall H, Yogeswaran A, Fuge J, et al. Validity of echocardiographic tricuspid regurgitation gradient to screen for new definition of pulmonary hypertension. *EClinicalMedicine.* 2021; 34: 100822, doi: [10.1016/j.eclinm.2021.100822](https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.100822), indexed in Pubmed: 33997731.
92. D'Alto M, Romeo E, Argiento P, et al. Accuracy and precision of echocardiography versus right heart catheterization for the assessment of pulmonary hypertension. *Int J Cardiol.* 2013; 168(4): 4058–4062, doi: [10.1016/j.ijcard.2013.07.005](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.07.005), indexed in Pubmed: 23890907.
93. Fonseca GHH, Souza R, Salemi VMC, et al. Pulmonary hypertension diagnosed by right heart catheterisation in sickle cell disease. *Eur Respir J.* 2012; 39(1): 112–118, doi: [10.1183/09031936.00134410](https://doi.org/10.1183/09031936.00134410), indexed in Pubmed: 21778170.
94. Parent F, Bachir D, Inamo J, et al. A hemodynamic study of pulmonary hypertension in sickle cell disease. *N Engl J Med.* 2011; 365(1): 44–53, doi: [10.1056/NEJMoa1005565](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1005565), indexed in Pubmed: 21732836.
95. Grünig E, Henn P, D'Andrea A, et al. Reference values for and determinants of right atrial area in healthy adults by 2-dimensional echocardiography. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2013; 6(1): 117–124, doi: [10.1161/CIRCIMAGING.112.978031](https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.112.978031), indexed in Pubmed: 23197080.
96. Tello K, Wan J, Dalmer A, et al. Validation of the tricuspid annular plane systolic excursion/systolic pulmonary artery pressure ratio for the assessment of right ventricular-arterial coupling in severe pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2019; 12(9): e009047, doi: [10.1161/CIRCIMAGING.119.009047](https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.119.009047), indexed in Pubmed: 31500448.
97. Tello K, Axmann J, Ghofrani HA, et al. Relevance of the TAPSE/PASP ratio in pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol.* 2018; 266: 229–235, doi: [10.1016/j.ijcard.2018.01.053](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.01.053), indexed in Pubmed: 29887454.
98. Guazzi M, Dixon D, Labate V, et al. RV contractile function and its coupling to pulmonary circulation in heart failure with preserved ejection fraction: stratification of clinical phenotypes and outcomes. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2017; 10(10 Pt B): 1211–1221, doi: [10.1016/j.jcmg.2016.12.024](https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2016.12.024), indexed in Pubmed: 28412423.
99. Arkles JS, Opatowsky AR, Ojeda J, et al. Shape of the right ventricular Doppler envelope predicts hemodynamics and right heart function in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011; 183(2): 268–276, doi: [10.1164/rccm.201004-0601OC](https://doi.org/10.1164/rccm.201004-0601OC), indexed in Pubmed: 20709819.
100. Takahama H, McCully RB, Frantz RP, et al. Unraveling the RV ejection Doppler envelope: insight into pulmonary artery hemodynamics and disease severity. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2017; 10(10 Pt B): 1268–1277, doi: [10.1016/j.jcmg.2016.12.021](https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2016.12.021), indexed in Pubmed: 28412426.
101. Baumgartner H, De Backer J, Baumgartner H, et al. ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease. *Eur Heart J.* 2021; 42(6): 563–645, doi: [10.1093/eurheartj/ehaa554](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa554), indexed in Pubmed: 32860028.
102. Kim NH, Delcroix M, Jais X, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2019; 53(1): 1801915, doi: [10.1183/13993003.01915-2018](https://doi.org/10.1183/13993003.01915-2018), indexed in Pubmed: 30545969.
103. Konstantinides S, Meyer G, Becattini C, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J.* 2020; 41(4): 543–603, doi: [10.1093/eurheartj/ehz405](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405), indexed in Pubmed: 31504429.
104. He J, Fang W, Lv B, et al. Diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: comparison of ventilation/perfusion scanning and multidetector computed tomography pulmonary angiography with pulmonary angiography. *Nucl Med Commun.* 2012; 33(5): 459–463, doi: [10.1097/MNM.0b013e32835085d9](https://doi.org/10.1097/MNM.0b013e32835085d9), indexed in Pubmed: 22262242.
105. Tunariu N, Gibbs SJR, Win Z, et al. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *J Nucl Med.* 2007; 48(5): 680–684, doi: [10.2967/jnumed.106.039438](https://doi.org/10.2967/jnumed.106.039438), indexed in Pubmed: 17475953.
106. Giordano J, Khung S, Duhamel A, et al. Lung perfusion characteristics in pulmonary arterial hypertension (PAH) and peripheral forms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (pCTEPH): Dual-energy CT experience in 31 patients. *Eur Radiol.* 2017; 27(4): 1631–1639, doi: [10.1007/s00330-016-4500-6](https://doi.org/10.1007/s00330-016-4500-6), indexed in Pubmed: 27480438.
107. Seferian A, Helal B, Jais X, et al. Ventilation/perfusion lung scan in pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J.* 2012; 40(1): 75–83, doi: [10.1183/09031936.00097911](https://doi.org/10.1183/09031936.00097911), indexed in Pubmed: 22088969.
108. Swift AJ, Dwivedi K, Johns C, et al. Diagnostic accuracy of CT pulmonary angiography in suspected pulmonary hypertension. *Eur Radiol.* 2020; 30(9): 4918–4929, doi: [10.1007/s00330-020-06846-1](https://doi.org/10.1007/s00330-020-06846-1), indexed in Pubmed: 32342182.

109. Dong C, Zhou M, Liu D, et al. Diagnostic accuracy of computed tomography for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015; 10(4): e0126985, doi: [10.1371/journal.pone.0126985](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0126985), indexed in Pubmed: 25923810.
110. Rajaram S, Swift AJ, Capener D, et al. Diagnostic accuracy of contrast-enhanced MR angiography and unenhanced proton MR imaging compared with CT pulmonary angiography in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Radiol*. 2012; 22(2): 310–317, doi: [10.1007/s00330-011-2252-x](https://doi.org/10.1007/s00330-011-2252-x), indexed in Pubmed: 21887483.
111. Ende-Verhaar YM, Meijboom LJ, Kroft LJM, et al. Usefulness of standard computed tomography pulmonary angiography performed for acute pulmonary embolism for identification of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results of the InShape III study. *J Heart Lung Transplant*. 2019; 38(7): 731–738, doi: [10.1016/j.healun.2019.03.003](https://doi.org/10.1016/j.healun.2019.03.003), indexed in Pubmed: 30962147.
112. Guérin L, Couturaud F, Parent F, et al. Prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. Prevalence of CTEPH after pulmonary embolism. *Thromb Haemost*. 2014; 112(3): 598–605, doi: [10.1160/TH13-07-0538](https://doi.org/10.1160/TH13-07-0538), indexed in Pubmed: 24898545.
113. Tamura M, Yamada Y, Kawakami T, et al. Diagnostic accuracy of lung subtraction iodine mapping CT for the evaluation of pulmonary perfusion in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Correlation with perfusion SPECT/CT. *Int J Cardiol*. 2017; 243: 538–543, doi: [10.1016/j.ijcard.2017.05.006](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.05.006), indexed in Pubmed: 28526539.
114. Masy M, Giordano J, Petyt G, et al. Dual-energy CT (DECT) lung perfusion in pulmonary hypertension: concordance rate with V/Q scintigraphy in diagnosing chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). *Eur Radiol*. 2018; 28(12): 5100–5110, doi: [10.1007/s00330-018-5467-2](https://doi.org/10.1007/s00330-018-5467-2), indexed in Pubmed: 29846802.
115. Hinrichs JB, Marquardt S, von Falck C, et al. Comparison of C-arm computed tomography and digital subtraction angiography in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2016; 39(1): 53–63, doi: [10.1007/s00270-015-1090-7](https://doi.org/10.1007/s00270-015-1090-7), indexed in Pubmed: 25828726.
116. Hinrichs JB, Renne J, Hoepfer MM, et al. Balloon pulmonary angioplasty: applicability of C-Arm CT for procedure guidance. *Eur Radiol*. 2016; 26(11): 4064–4071, doi: [10.1007/s00330-016-4280-z](https://doi.org/10.1007/s00330-016-4280-z), indexed in Pubmed: 26905868.
117. Swift AJ, Lu H, Uthoff J, et al. A machine learning cardiac magnetic resonance approach to extract disease features and automate pulmonary arterial hypertension diagnosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2021; 22(2): 236–245, doi: [10.1093/ehjci/jeaa001](https://doi.org/10.1093/ehjci/jeaa001), indexed in Pubmed: 31998956.
118. Connors JM. Thrombophilia Testing and Venous Thrombosis. *N Engl J Med*. 2017; 377(12): 1177–1187, doi: [10.1056/NEJMra1700365](https://doi.org/10.1056/NEJMra1700365), indexed in Pubmed: 28930509.
119. Rosenkranz S, Howard LS, Gomberg-Maitland M, et al. Systemic consequences of pulmonary hypertension and right-sided heart failure. *Circulation*. 2020; 141(8): 678–693, doi: [10.1161/CIRCULATION-AHA.116.022362](https://doi.org/10.1161/CIRCULATION-AHA.116.022362), indexed in Pubmed: 32091921.
120. Sun XG, Hansen JE, Oudiz RJ, et al. Exercise pathophysiology in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation*. 2001; 104(4): 429–435, doi: [10.1161/hc2901.093198](https://doi.org/10.1161/hc2901.093198), indexed in Pubmed: 11468205.
121. Boerrigter BG, Bogaard HJ, Trip P, et al. Ventilatory and cardiocirculatory exercise profiles in COPD: the role of pulmonary hypertension. *Chest*. 2012; 142(5): 1166–1174, doi: [10.1378/chest.11-2798](https://doi.org/10.1378/chest.11-2798), indexed in Pubmed: 22556320.
122. Caravita S, Faini A, Deboeck G, et al. Pulmonary hypertension and ventilation during exercise: role of the pre-capillary component. *J Heart Lung Transplant*. 2017; 36(7): 754–762, doi: [10.1016/j.healun.2016.12.011](https://doi.org/10.1016/j.healun.2016.12.011), indexed in Pubmed: 28131663.
123. Dumitrescu D, Nagel C, Kovacs G, et al. Cardiopulmonary exercise testing for detecting pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Heart*. 2017; 103(10): 774–782, doi: [10.1136/heartjnl-2016-309981](https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-309981), indexed in Pubmed: 28062514.
124. Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, et al. International Society for Heart Lung Transplantation (ISHLT) Infectious Diseases, Pediatric and Heart Failure and Transplantation Councils. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: a 10-year update. *J Heart Lung Transplant*. 2016; 35(1): 1–23, doi: [10.1016/j.healun.2015.10.023](https://doi.org/10.1016/j.healun.2015.10.023), indexed in Pubmed: 26776864.
125. Hoepfer MM, Lee SH, Voswinkel R, et al. Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48(12): 2546–2552, doi: [10.1016/j.jacc.2006.07.061](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.07.061), indexed in Pubmed: 17174196.
126. Kovacs G, Avian A, Olschewski A, et al. Zero reference level for right heart catheterisation. *Eur Respir J*. 2013; 42(6): 1586–1594, doi: [10.1183/09031936.00050713](https://doi.org/10.1183/09031936.00050713), indexed in Pubmed: 23794468.
127. Opatowsky AR, Hess E, Maron BA, et al. Thermodilution vs estimated Fick cardiac output measurement in clinical practice: an analysis of mortality from the Veterans Affairs Clinical Assessment, Reporting, and Tracking (VA CART) Program and Vanderbilt University. *JAMA Cardiol*. 2017; 2(10): 1090–1099, doi: [10.1001/jamacardio.2017.2945](https://doi.org/10.1001/jamacardio.2017.2945), indexed in Pubmed: 28877293.
128. Viray MC, Bonno EL, Houston BA, et al. Role of pulmonary artery wedge pressure saturation during right heart catheterization: a prospective study. *Circ Heart Fail*. 2020; 13(11): e007981, doi: [10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007981](https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007981), indexed in Pubmed: 33016102.
129. Sitbon O, Humbert M, Jaïs X, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2005; 111(23): 3105–3111, doi: [10.1161/circulationaha.104.488486](https://doi.org/10.1161/circulationaha.104.488486), indexed in Pubmed: 15939821.
130. Hoepfer MM, Olschewski H, Ghofrani HA, et al. A comparison of the acute hemodynamic effects of inhaled nitric oxide and aerosolized iloprost in primary pulmonary hypertension. German PPH study group. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 35(1): 176–182, doi: [10.1016/s0735-1097\(99\)00494-5](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(99)00494-5), indexed in Pubmed: 10636277.
131. Opitz C, Wensel R, Bettmann M, et al. Assessment of the vasodilator response in primary pulmonary hypertension. Comparing prostacyclin and iloprost administered by either infusion or inhalation. *Eur Heart J*. 2003; 24(4): 356–365, doi: [10.1016/s0195-668x\(02\)00302-0](https://doi.org/10.1016/s0195-668x(02)00302-0), indexed in Pubmed: 12581683.
132. Jing ZC, Jiang X, Han ZY, et al. Iloprost for pulmonary vasodilator testing in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2009; 33(6): 1354–1360, doi: [10.1183/09031936.00169608](https://doi.org/10.1183/09031936.00169608), indexed in Pubmed: 19213781.
133. Kovacs G, Herve P, Barbera JA, et al. An official European Respiratory Society statement: pulmonary haemodynamics during exercise. *Eur Respir J*. 2017; 50(5): 1700578, doi: [10.1183/13993003.00578-2017](https://doi.org/10.1183/13993003.00578-2017), indexed in Pubmed: 29167297.
134. Claeys M, Claessen G, La Gerche A, et al. Impaired cardiac reserve and abnormal vascular load limit exercise capacity in chronic thromboembolic disease. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019; 12(8 Pt 1): 1444–1456, doi: [10.1016/j.jcmg.2018.07.021](https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.07.021), indexed in Pubmed: 30219401.
135. Guth S, Wiedenroth CB, Rieth A, et al. Exercise right heart catheterisation before and after pulmonary endarterectomy in patients with chronic thromboembolic disease. *Eur Respir J*. 2018; 52(3): 1800458, doi: [10.1183/13993003.00458-2018](https://doi.org/10.1183/13993003.00458-2018), indexed in Pubmed: 30139773.
136. Godinas L, Lau EM, Chemla D, et al. Diagnostic concordance of different criteria for exercise pulmonary hypertension in subjects with normal resting pulmonary artery pressure. *Eur Respir J*. 2016; 48(1): 254–257, doi: [10.1183/13993003.01678-2015](https://doi.org/10.1183/13993003.01678-2015), indexed in Pubmed: 27030680.
137. Naeije R, Vanderpool R, Dhakal BP, et al. Exercise-induced pulmonary hypertension: physiological basis and methodological concerns. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013; 187(6): 576–583, doi: [10.1164/rccm.201211-2090CI](https://doi.org/10.1164/rccm.201211-2090CI), indexed in Pubmed: 23348976.
138. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. American College of Cardiology, American College of Cardiology/American Heart Association, American Heart Association. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014; 148(1): e1–e132, doi: [10.1016/j.jtcvs.2014.05.014](https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2014.05.014), indexed in Pubmed: 24939033.
139. Esfandiari S, Wright SP, Goodman JM, et al. Pulmonary artery wedge pressure relative to exercise work rate in older men and women. *Med Sci Sports Exerc*. 2017; 49(7): 1297–1304, doi: [10.1249/MSS.0000000000001227](https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000001227), indexed in Pubmed: 28166120.
140. Boerrigter BG, Waxman AB, Westerhof N, et al. Measuring central pulmonary pressures during exercise in COPD: how to cope

- with respiratory effects. *Eur Respir J.* 2014; 43(5): 1316–1325, doi: [10.1183/09031936.00016913](https://doi.org/10.1183/09031936.00016913), indexed in Pubmed: 24177003.
141. Andersen MJ, Wolsk E, Bakkestrøm R, et al. Hemodynamic response to rapid saline infusion compared with exercise in healthy participants aged 20–80 years. *J Card Fail.* 2019; 25(11): 902–910, doi: [10.1016/j.cardfail.2019.06.004](https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2019.06.004), indexed in Pubmed: 31220623.
  142. Vachiéry JL, Tedford RJ, Rosenkranz S, et al. Pulmonary hypertension due to left heart disease. *Eur Respir J.* 2019; 53(1): 1801897, doi: [10.1183/13993003.01897-2018](https://doi.org/10.1183/13993003.01897-2018), indexed in Pubmed: 30545974.
  143. D'Alto M, Romeo E, Argiento P, et al. Clinical relevance of fluid challenge in patients evaluated for Pulmonary hypertension. *Chest.* 2017; 151(1): 119–126, doi: [10.1016/j.chest.2016.08.1439](https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.08.1439), indexed in Pubmed: 27575357.
  144. van de Bovenkamp AA, Wijkstra N, Oosterveer FPT, et al. The value of passive leg raise during right heart catheterization in diagnosing heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail.* 2022; 15(4): e008935, doi: [10.1161/CIRCHEARTFAILURE.121.008935](https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.121.008935), indexed in Pubmed: 35311526.
  145. D'Alto M, Dimopoulos K, Coghlan JG, et al. Right heart catheterization for the diagnosis of pulmonary hypertension: controversies and practical issues. *Heart Fail Clin.* 2018; 14(3): 467–477, doi: [10.1016/j.hfc.2018.03.011](https://doi.org/10.1016/j.hfc.2018.03.011), indexed in Pubmed: 29966642.
  146. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 1992; 327(2): 76–81, doi: [10.1056/NEJM199207093270203](https://doi.org/10.1056/NEJM199207093270203), indexed in Pubmed: 1603139.
  147. Barst RJ, McGoon M, Torbicki A, et al. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43(12 Suppl S): 40S–47S, doi: [10.1016/j.jacc.2004.02.032](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.02.032), indexed in Pubmed: 15194177.
  148. Morrell N, Aldred M, Chung W, et al. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2019; 53(1): 1801899, doi: [10.1183/13993003.01899-2018](https://doi.org/10.1183/13993003.01899-2018), indexed in Pubmed: 30545973.
  149. Gräf S, Haimel M, Bleda M, et al. Identification of rare sequence variation underlying heritable pulmonary arterial hypertension. *Nat Commun.* 2018; 9(1): 1416, doi: [10.1038/s41467-018-03672-4](https://doi.org/10.1038/s41467-018-03672-4), indexed in Pubmed: 29650961.
  150. Zhu Na, Swietlik E, Welch C, et al. Rare variant analysis of 4241 pulmonary arterial hypertension cases from an international consortium implicates FBLN2, PDGFD, and rare de novo variants in PAH. *Genome Med.* 2021; 13(1): 80, doi: [10.1186/s13073-021-00891-1](https://doi.org/10.1186/s13073-021-00891-1), indexed in Pubmed: 33971972.
  151. Song J, Eichstaedt CA, Viales RR, et al. Identification of genetic defects in pulmonary arterial hypertension by a new gene panel diagnostic tool. *Clin Sci (Lond).* 2016; 130(22): 2043–2052, doi: [10.1042/CS20160531](https://doi.org/10.1042/CS20160531), indexed in Pubmed: 27613157.
  152. Lane KB, Machado RD, Pauciuolo MW, et al. International PPH Consortium. Heterozygous germline mutations in BMPR2, encoding a TGF-beta receptor, cause familial primary pulmonary hypertension. *Nat Genet.* 2000; 26(1): 81–84, doi: [10.1038/79226](https://doi.org/10.1038/79226), indexed in Pubmed: 10973254.
  153. Bohnen MS, Ma L, Zhu Na, et al. Loss-of-function ABCC8 mutations in pulmonary arterial hypertension. *Circ Genom Precis Med.* 2018; 11(10): e002087, doi: [10.1161/CIRCGEN.118.002087](https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.118.002087), indexed in Pubmed: 30354297.
  154. Ma L, Roman-Campos D, Austin ED, et al. A novel channelopathy in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2013; 369(4): 351–361, doi: [10.1056/NEJMoa1211097](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1211097), indexed in Pubmed: 23883380.
  155. Nasim MdT, Ogo T, Ahmed M, et al. Molecular genetic characterization of SMAD signaling molecules in pulmonary arterial hypertension. *Hum Mutat.* 2011; 32(12): 1385–1389, doi: [10.1002/humu.21605](https://doi.org/10.1002/humu.21605), indexed in Pubmed: 21898662.
  156. Garg A, Kircher M, Del Campo M, et al. University of Washington Center for Mendelian Genomics. Whole exome sequencing identifies de novo heterozygous CAV1 mutations associated with a novel neonatal onset lipodystrophy syndrome. *Am J Med Genet A.* 2015; 167A(8): 1796–1806, doi: [10.1002/ajmg.a.37115](https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37115), indexed in Pubmed: 25898808.
  157. Kerstjens-Frederikse WS, Bongers EM, Roofthoof MTR, et al. TBX4 mutations (small patella syndrome) are associated with childhood-onset pulmonary arterial hypertension. *J Med Genet.* 2013; 50(8): 500–506, doi: [10.1136/jmedgenet-2012-101152](https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2012-101152), indexed in Pubmed: 23592887.
  158. Eyries M, Montani D, Girend B, et al. EIF2AK4 mutations cause pulmonary veno-occlusive disease, a recessive form of pulmonary hypertension. *Nat Genet.* 2014; 46(1): 65–69, doi: [10.1038/ng.2844](https://doi.org/10.1038/ng.2844), indexed in Pubmed: 24292273.
  159. Swietlik EM, Greene D, Zhu Na, et al. Bayesian inference associates rare KDR variants with specific phenotypes in pulmonary arterial hypertension. *Circ Genom Precis Med.* 2020 [Epub ahead of print]; 14(1): e003155, doi: [10.1161/CIRCGEN.120.003155](https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.120.003155), indexed in Pubmed: 33320693.
  160. Chida A, Shintani M, Yagi H, et al. Outcomes of childhood pulmonary arterial hypertension in BMPR2 and ALK1 mutation carriers. *Am J Cardiol.* 2012; 110(4): 586–593, doi: [10.1016/j.amjcard.2012.04.035](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.04.035), indexed in Pubmed: 22632830.
  161. Hoepfer MM, Pausch C, Grünig E, et al. Idiopathic pulmonary arterial hypertension phenotypes determined by cluster analysis from the COMPERA registry. *J Heart Lung Transplant.* 2020; 39(12): 1435–1444, doi: [10.1016/j.healun.2020.09.011](https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.09.011), indexed in Pubmed: 33082079.
  162. Badagliacca R, Poscia R, Pezzuto B, et al. Pulmonary arterial dilatation in pulmonary hypertension: prevalence and prognostic relevance. *Cardiology.* 2012; 121(2): 76–82, doi: [10.1159/000336172](https://doi.org/10.1159/000336172), indexed in Pubmed: 22433455.
  163. Santaniello A, Casella R, Vicenzi M, et al. Cardiopulmonary exercise testing in a combined screening approach to individuate pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford).* 2020; 59(7): 1581–1586, doi: [10.1093/rheumatology/kez473](https://doi.org/10.1093/rheumatology/kez473), indexed in Pubmed: 31637433.
  164. Albrecht T, Blomley MJ, Cosgrove DO, et al. Non-invasive diagnosis of hepatic cirrhosis by transit-time analysis of an ultrasound contrast agent. *Lancet.* 1999; 353(9164): 1579–1583, doi: [10.1016/S0140-6736\(98\)06373-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)06373-9), indexed in Pubmed: 10334257.
  165. Cottin V, Le Pavec J, Prévot G, et al. GERM. Pulmonary hypertension in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome. *Eur Respir J.* 2010; 35(1): 105–111, doi: [10.1183/09031936.00038709](https://doi.org/10.1183/09031936.00038709), indexed in Pubmed: 19643948.
  166. Coghlan JG, Galiè N, Barberà JA, et al. AMBITION investigators. Initial use of ambrisentan plus tadalafil in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2015; 373(9): 834–844, doi: [10.1056/NEJMoa1413687](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1413687), indexed in Pubmed: 26308684.
  167. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, et al. SERAPHIN Investigators. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2013; 369(9): 809–818, doi: [10.1056/NEJMoa1213917](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1213917), indexed in Pubmed: 23984728.
  168. Sitbon O, Bosch J, Cottreel E, et al. Macitentan for the treatment of portopulmonary hypertension (PORTICO): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 4 trial. *Lancet Respir Med.* 2019; 7(7): 594–604, doi: [10.1016/S2213-2600\(19\)30091-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30091-8), indexed in Pubmed: 31178422.
  169. Armstrong I, Billings C, Kiely DG, et al. The patient experience of pulmonary hypertension: a large cross-sectional study of UK patients. *BMC Pulm Med.* 2019; 19(1): 67, doi: [10.1186/s12890-019-0827-5](https://doi.org/10.1186/s12890-019-0827-5), indexed in Pubmed: 30898139.
  170. Strange G, Gabbay E, Kermeen F, et al. Time from symptoms to definitive diagnosis of idiopathic pulmonary arterial hypertension: The delay study. *Pulm Circ.* 2013; 3(1): 89–94, doi: [10.4103/2045-8932.109919](https://doi.org/10.4103/2045-8932.109919), indexed in Pubmed: 23662179.
  171. Ivarsson B, Johansson A, Kjellström B. The odyssey from symptom to diagnosis of pulmonary hypertension from the patients and spouses perspective. *J Prim Care Community Health.* 2021; 12: 21501327211029241, doi: [10.1177/21501327211029241](https://doi.org/10.1177/21501327211029241), indexed in Pubmed: 34219509.
  172. Kiely DG, Lawrie A, Humbert M. Screening strategies for pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J Suppl.* 2019; 21(Suppl K): K9–K20, doi: [10.1093/eurheartj/suz204](https://doi.org/10.1093/eurheartj/suz204), indexed in Pubmed: 31857796.
  173. Coghlan JG, Denton CP, Grünig E, et al. DETECT study group. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. *Ann Rheum Dis.* 2014; 73(7): 1340–1349, doi: [10.1136/annrheumdis-2013-203301](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-203301), indexed in Pubmed: 23687283.
  174. Weatherald J, Montani D, Jevnikar M, et al. Screening for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Eur Respir Rev.* 2019;

- 28(153): 190023, doi: [10.1183/16000617.0023-2019](https://doi.org/10.1183/16000617.0023-2019), indexed in PubMed: [31366460](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31366460/).
175. Krowka MJ, Fallon MB, Kawut SM, et al. International Liver Transplant Society Practice Guidelines: diagnosis and management of hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension. *Transplantation*. 2016; 100(7): 1440–1452, doi: [10.1097/TP.0000000000001229](https://doi.org/10.1097/TP.0000000000001229), indexed in PubMed: [27326810](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27326810/).
  176. Mancuso L, Scordato F, Pieri M, et al. Management of portopulmonary hypertension: new perspectives. *World J Gastroenterol*. 2013; 19(45): 8252–8257, doi: [10.3748/wjg.v19.i45.8252](https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i45.8252), indexed in PubMed: [24363516](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24363516/).
  177. Sitbon O, Lascoux-Combe C, Delfraissy JF, et al. Prevalence of HIV-related pulmonary arterial hypertension in the current antiretroviral therapy era. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 177(1): 108–113, doi: [10.1164/rccm.200704-541OC](https://doi.org/10.1164/rccm.200704-541OC), indexed in PubMed: [17932378](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17932378/).
  178. Ende-Verhaar YM, Cannegieter SC, Vonk Noordegraaf A, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: a contemporary view of the published literature. *Eur Respir J*. 2017; 49(2): 1601792, doi: [10.1183/13993003.01792-2016](https://doi.org/10.1183/13993003.01792-2016), indexed in PubMed: [28232411](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28232411/).
  179. Ende-Verhaar YM, Huisman MV, Klok FA. To screen or not to screen for chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. *Thromb Res*. 2017; 151: 1–7, doi: [10.1016/j.thromres.2016.12.026](https://doi.org/10.1016/j.thromres.2016.12.026), indexed in PubMed: [28073030](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28073030/).
  180. Kiely DG, Doyle O, Drage E, et al. Utilising artificial intelligence to determine patients at risk of a rare disease: idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ*. 2019; 9(4): 2045894019890549, doi: [10.1177/2045894019890549](https://doi.org/10.1177/2045894019890549), indexed in PubMed: [31798836](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31798836/).
  181. Nathan S, Behr J, Collard H, et al. Riociguat for idiopathic interstitial pneumonia-associated pulmonary hypertension (RISE-IIP): a randomised, placebo-controlled phase 2b study. *Lancet Respir Med*. 2019; 7(9): 780–790, doi: [10.1016/s2213-2600\(19\)30250-4](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(19)30250-4), indexed in PubMed: [31416769](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31416769/).
  182. Nagel C, Henn P, Ehlken N, et al. Stress Doppler echocardiography for early detection of systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension. *Arthritis Res Ther*. 2015; 17(1): 165, doi: [10.1186/s13075-015-0673-7](https://doi.org/10.1186/s13075-015-0673-7), indexed in PubMed: [26084934](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26084934/).
  183. Semalulu T, Rudski L, Huynh T, et al. Canadian Scleroderma Research Group. An evidence-based strategy to screen for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum*. 2020; 50(6): 1421–1427, doi: [10.1016/j.semarthrit.2020.02.013](https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2020.02.013), indexed in PubMed: [32245697](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32245697/).
  184. Vandecasteele E, Drieghe B, Melsens K, et al. Screening for pulmonary arterial hypertension in an unselected prospective systemic sclerosis cohort. *Eur Respir J*. 2017; 49(5): 1602275, doi: [10.1183/13993003.02275-2016](https://doi.org/10.1183/13993003.02275-2016), indexed in PubMed: [28495691](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28495691/).
  185. Coghlan JG, Wolf M, Distler O, et al. Incidence of pulmonary hypertension and determining factors in patients with systemic sclerosis. *Eur Respir J*. 2018; 51(4): 1701197, doi: [10.1183/13993003.01197-2017](https://doi.org/10.1183/13993003.01197-2017), indexed in PubMed: [29563168](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29563168/).
  186. Hachulla E, Gressin V, Guillemin L, et al. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis Rheum*. 2005; 52(12): 3792–3800, doi: [10.1002/art.21433](https://doi.org/10.1002/art.21433), indexed in PubMed: [16320330](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16320330/).
  187. Humbert M, Yaici A, de Groote P, et al. Screening for pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis: clinical characteristics at diagnosis and long-term survival. *Arthritis Rheum*. 2011; 63(11): 3522–3530, doi: [10.1002/art.30541](https://doi.org/10.1002/art.30541), indexed in PubMed: [21769843](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21769843/).
  188. Thakkar V, Stevens W, Prior D, et al. The inclusion of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in a sensitive screening strategy for systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension: a cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2013; 15(6): R193, doi: [10.1186/ar4383](https://doi.org/10.1186/ar4383), indexed in PubMed: [24246100](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24246100/).
  189. Hao Y, Thakkar V, Stevens W, et al. A comparison of the predictive accuracy of three screening models for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther*. 2015; 17(1): 7, doi: [10.1186/s13075-015-0517-5](https://doi.org/10.1186/s13075-015-0517-5), indexed in PubMed: [25596924](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25596924/).
  190. Morrisroe K, Stevens W, Sahhar J, et al. Australian Scleroderma Interest Group (ASIG). Epidemiology and disease characteristics of systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension: results from a real-life screening programme. *Arthritis Res Ther*. 2017; 19(1): 42, doi: [10.1186/s13075-017-1250-z](https://doi.org/10.1186/s13075-017-1250-z), indexed in PubMed: [28270192](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28270192/).
  191. Morrisroe K, Huq M, Stevens W, et al. Australian Scleroderma Interest Group (ASIG). Risk factors for development of pulmonary arterial hypertension in Australian systemic sclerosis patients: results from a large multicenter cohort study. *BMC Pulm Med*. 2016; 16(1): 134, doi: [10.1186/s12890-016-0296-z](https://doi.org/10.1186/s12890-016-0296-z), indexed in PubMed: [27677579](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27677579/).
  192. Smith V, Vanhaecke A, Vandecasteele E, et al. Nailfold videocapillaroscopy in systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension: a systematic literature review. *J Rheumatol*. 2020; 47(6): 888–895, doi: [10.3899/jrheum.190296](https://doi.org/10.3899/jrheum.190296), indexed in PubMed: [31416927](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31416927/).
  193. Larkin EK, Newman JH, Austin ED, et al. Longitudinal analysis casts doubt on the presence of genetic anticipation in heritable pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012; 186(9): 892–896, doi: [10.1164/rccm.201205-0886OC](https://doi.org/10.1164/rccm.201205-0886OC), indexed in PubMed: [22923661](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22923661/).
  194. Colle IO, Moreau R, Godinho E, et al. Diagnosis of portopulmonary hypertension in candidates for liver transplantation: a prospective study. *Hepatology*. 2003; 37(2): 401–409, doi: [10.1053/jhep.2003.50060](https://doi.org/10.1053/jhep.2003.50060), indexed in PubMed: [12540791](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12540791/).
  195. Kim WR, Krowka MJ, Plevak DJ, et al. Accuracy of Doppler echocardiography in the assessment of pulmonary hypertension in liver transplant candidates. *Liver Transpl*. 2000; 6(4): 453–458, doi: [10.1053/jlts.2000.7573](https://doi.org/10.1053/jlts.2000.7573), indexed in PubMed: [10915168](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10915168/).
  196. Raevens S, Colle I, Reyntjens K, et al. Echocardiography for the detection of portopulmonary hypertension in liver transplant candidates: an analysis of cutoff values. *Liver Transpl*. 2013; 19(6): 602–610, doi: [10.1002/lt.23649](https://doi.org/10.1002/lt.23649), indexed in PubMed: [23584902](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23584902/).
  197. Golpe R, Pérez-de-Llano L, Castro-Añón O, et al. Right ventricle dysfunction and pulmonary hypertension in hemodynamically stable pulmonary embolism. *Respir Med*. 2010; 104(9): 1370–1376, doi: [10.1016/j.rmed.2010.03.031](https://doi.org/10.1016/j.rmed.2010.03.031), indexed in PubMed: [20418082](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20418082/).
  198. Pengo V, Lensing AWA, Prins MH, et al. Thromboembolic Pulmonary Hypertension Study Group. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2004; 350(22): 2257–2264, doi: [10.1056/NEJMoa032274](https://doi.org/10.1056/NEJMoa032274), indexed in PubMed: [15163775](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15163775/).
  199. Simonneau G, Hoepfer MM. Evaluation of the incidence of rare diseases: difficulties and uncertainties, the example of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2017; 49(2): 1602522, doi: [10.1183/13993003.02522-2016](https://doi.org/10.1183/13993003.02522-2016), indexed in PubMed: [28232419](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28232419/).
  200. Coquoz N, Weilenmann D, Stolz D, et al. Multicentre observational screening survey for the detection of CTEPH following pulmonary embolism. *Eur Respir J*. 2018; 51(4): 1702505, doi: [10.1183/13993003.02505-2017](https://doi.org/10.1183/13993003.02505-2017), indexed in PubMed: [29563171](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29563171/).
  201. Valerio L, Mavromanolis AC, Barco S, et al. FOCUS Investigators. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension and impairment after pulmonary embolism: the FOCUS study. *Eur Heart J*. 2022; 43(36): 3387–3398, doi: [10.1093/eurheartj/ehac206](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac206), indexed in PubMed: [35484821](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35484821/).
  202. Nijkeuter M, Hovens MMC, Davidson BL, et al. Resolution of thromboemboli in patients with acute pulmonary embolism: a systematic review. *Chest*. 2006; 129(1): 192–197, doi: [10.1378/chest.129.1.192](https://doi.org/10.1378/chest.129.1.192), indexed in PubMed: [16424432](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16424432/).
  203. Sanchez O, Helley D, Couchon S, et al. Perfusion defects after pulmonary embolism: risk factors and clinical significance. *J Thromb Haemost*. 2010; 8(6): 1248–1255, doi: [10.1111/j.1538-7836.2010.03844.x](https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2010.03844.x), indexed in PubMed: [20236393](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20236393/).
  204. Wartski M, Collignon MA. Incomplete recovery of lung perfusion after 3 months in patients with acute pulmonary embolism treated with antithrombotic agents. THESEE Study Group. Tinzaparin ou heparin standard: evaluation dans l'Embolie Pulmonaire study. *J Nucl Med*. 2000; 41(6): 1043–1048, indexed in PubMed: [10855632](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10855632/).
  205. Nilsson LT, Andersson T, Larsen F, et al. Dyspnea after pulmonary embolism: a nation-wide population-based case-control study. *Pulm Circ*. 2021; 11(4): 20458940211046831, doi: [10.1177/20458940211046831](https://doi.org/10.1177/20458940211046831), indexed in PubMed: [34616546](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34616546/).
  206. Boon GJ, Ende-Verhaar YM, Bavalia R, et al. InShape II study group. Non-invasive early exclusion of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: the InShape II study. *Thorax*. 2021; 76(10): 1002–1009, doi: [10.1136/thoraxjnl-2020-216324](https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-216324), indexed in PubMed: [33758073](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33758073/).



207. Helmersen D, Provencher S, Hirsch A, et al. Can J Respir Crit Care Sleep Med. Canadian Journal of Respiratory, Critical Care, and Sleep Medicine. 2019; 3(4): 177–198, doi: [10.1080/24745332.2019.1631663](https://doi.org/10.1080/24745332.2019.1631663).
208. Delcroix M, Kerr K, Fedullo P. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Epidemiology and risk factors. Ann Am Thorac Soc. 2016; 13 Suppl 3: S201–S206, doi: [10.1513/AnnalsATS.201509-621A5](https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201509-621A5), indexed in Pubmed: [27571001](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27571001/).
209. Klok FA, Tesche C, Rappold L, et al. External validation of a simple non-invasive algorithm to rule out chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. Thromb Res. 2015; 135(5): 796–801, doi: [10.1016/j.thromres.2014.12.009](https://doi.org/10.1016/j.thromres.2014.12.009), indexed in Pubmed: [25746363](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25746363/).
210. Barst RJ, Chung L, Zamanian RT, et al. Functional class improvement and 3-year survival outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension in the REVEAL Registry. Chest. 2013; 144(1): 160–168, doi: [10.1378/chest.12-2417](https://doi.org/10.1378/chest.12-2417), indexed in Pubmed: [23429998](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23429998/).
211. Nickel N, Golpon H, Greer M, et al. The prognostic impact of follow-up assessments in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J. 2012; 39(3): 589–596, doi: [10.1183/09031936.00092311](https://doi.org/10.1183/09031936.00092311), indexed in Pubmed: [21885392](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21885392/).
212. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol. 2002; 40(4): 780–788, doi: [10.1016/s0735-1097\(02\)02012-0](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(02)02012-0), indexed in Pubmed: [12204511](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12204511/).
213. Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, et al. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). Circulation. 2010; 122(2): 164–172, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.109.898122](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.898122), indexed in Pubmed: [20585012](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20585012/).
214. Humbert M, Sitbon O, Yaici A, et al. French Pulmonary Arterial Hypertension Network. Survival in incident and prevalent cohorts of patients with pulmonary arterial hypertension. European Respiratory Journal. 2010; 36(3): 549–555, doi: [10.1183/09031936.00057010](https://doi.org/10.1183/09031936.00057010), indexed in Pubmed: [20562126](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20562126/).
215. McLaughlin VV, Sitbon O, Badesch DB, et al. Survival with first-line bosentan in patients with primary pulmonary hypertension. Eur Respir J. 2005; 25(2): 244–249, doi: [10.1183/09031936.05.00054804](https://doi.org/10.1183/09031936.05.00054804), indexed in Pubmed: [15684287](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15684287/).
216. Nickel N, Golpon H, Greer M, et al. The prognostic impact of follow-up assessments in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J. 2012; 39(3): 589–596, doi: [10.1183/09031936.00092311](https://doi.org/10.1183/09031936.00092311), indexed in Pubmed: [21885392](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21885392/).
217. Amsallem M, Sweatt AJ, Aymami MC, et al. Right heart end-systolic remodeling index strongly predicts outcomes in pulmonary arterial hypertension: comparison with validated models. Circ Cardiovasc Imaging. 2017; 10(6): e005771, doi: [10.1161/CIRCIMAGING.116.005771](https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.116.005771), indexed in Pubmed: [28592589](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28592589/).
218. Raymond R, Hinderliter A, Willis P, et al. Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol. 2002; 39(7): 1214–1219, doi: [10.1016/s0735-1097\(02\)01744-8](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(02)01744-8), indexed in Pubmed: [11923049](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11923049/).
219. Badagliacca R, Papa S, Valli G, et al. Echocardiography combined with cardiopulmonary exercise testing for the prediction of outcome in idiopathic pulmonary arterial hypertension. Chest. 2016; 150(6): 1313–1322, doi: [10.1016/j.chest.2016.07.036](https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.07.036), indexed in Pubmed: [27554298](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27554298/).
220. Badagliacca R, Papa S, Manzi G, et al. Usefulness of adding echocardiography of the right heart to risk-assessment scores in prostanoid-treated pulmonary arterial hypertension. JACC Cardiovasc Imaging. 2020; 13(9): 2054–2056, doi: [10.1016/j.jcmg.2020.04.005](https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.04.005), indexed in Pubmed: [32563644](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32563644/).
221. Ernande L, Cottin V, Leroux PY, et al. Right isovolumic contraction velocity predicts survival in pulmonary hypertension. J Am Soc Echocardiogr. 2013; 26(3): 297–306, doi: [10.1016/j.echo.2012.11.011](https://doi.org/10.1016/j.echo.2012.11.011), indexed in Pubmed: [23265440](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23265440/).
222. Forfia PR, Fisher MR, Mathai SC, et al. Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. Am J Respir Crit Care Med. 2006; 174(9): 1034–1041, doi: [10.1164/rccm.200604-547OC](https://doi.org/10.1164/rccm.200604-547OC), indexed in Pubmed: [16888289](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16888289/).
223. Ghio S, Mercurio V, Fortuni F, et al. TAPSE in PAH investigators. A comprehensive echocardiographic method for risk stratification in pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J. 2020; 56(3): 2000513, doi: [10.1183/13993003.00513-2020](https://doi.org/10.1183/13993003.00513-2020), indexed in Pubmed: [32430422](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32430422/).
224. Sachdev A, Villarraga H, Frantz R, et al. Right ventricular strain for prediction of survival in patients with pulmonary arterial hypertension. Chest. 2011; 139(6): 1299–1309, doi: [10.1378/chest.10-2015](https://doi.org/10.1378/chest.10-2015).
225. Vonk Noordegraaf A, Chin KM, Haddad F, et al. Pathophysiology of the right ventricle and of the pulmonary circulation in pulmonary hypertension: an update. Eur Respir J. 2019; 53(1): 1801900, doi: [10.1183/13993003.01900-2018](https://doi.org/10.1183/13993003.01900-2018), indexed in Pubmed: [30545976](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30545976/).
226. Batal O, Dardari Z, Costabile C, et al. Prognostic value of pericardial effusion on serial echocardiograms in pulmonary arterial hypertension. Echocardiography. 2015; 32(10): 1471–1476, doi: [10.1111/echo.12909](https://doi.org/10.1111/echo.12909), indexed in Pubmed: [25682779](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25682779/).
227. Chen L, Larsen CM, Le RJ, et al. The prognostic significance of tricuspid valve regurgitation in pulmonary arterial hypertension. Clin Respir J. 2018; 12(4): 1572–1580, doi: [10.1111/crj.12713](https://doi.org/10.1111/crj.12713), indexed in Pubmed: [28905517](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28905517/).
228. Fenstad ER, Le RJ, Sinak LJ, et al. Pericardial effusions in pulmonary arterial hypertension: characteristics, prognosis, and role of drainage. Chest. 2013; 144(5): 1530–1538, doi: [10.1378/chest.12-3033](https://doi.org/10.1378/chest.12-3033), indexed in Pubmed: [23949692](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23949692/).
229. Badagliacca R, Poscia R, Pezzuto B, et al. Prognostic relevance of right heart reverse remodeling in idiopathic pulmonary arterial hypertension. The Journal of Heart and Lung Transplantation. 2018; 37(2): 195–205, doi: [10.1016/j.healun.2017.09.026](https://doi.org/10.1016/j.healun.2017.09.026).
230. Badano LP, Addetia K, Pontone G, et al. Advanced imaging of right ventricular anatomy and function. Heart. 2020; 106(19): 1469–1476, doi: [10.1136/heartjnl-2019-315178](https://doi.org/10.1136/heartjnl-2019-315178), indexed in Pubmed: [32620556](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32620556/).
231. Lewis RA, Johns CS, Cogliano M, et al. Identification of cardiac magnetic resonance imaging thresholds for risk stratification in pulmonary arterial hypertension. Am J Respir Crit Care Med. 2020; 201(4): 458–468, doi: [10.1164/rccm.201909-1771OC](https://doi.org/10.1164/rccm.201909-1771OC), indexed in Pubmed: [31647310](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31647310/).
232. Swift A, Capener D, Johns C, et al. Magnetic resonance imaging in the prognostic evaluation of patients with pulmonary arterial hypertension. Am J Respir Crit Care Med. 2017; 196(2): 228–239, doi: [10.1164/rccm.201611-2365oc](https://doi.org/10.1164/rccm.201611-2365oc), indexed in Pubmed: [28328237](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28328237/).
233. van de Veerdonk MC, Kind T, Marcus JT, et al. Progressive right ventricular dysfunction in patients with pulmonary arterial hypertension responding to therapy. J Am Coll Cardiol. 2011; 58(24): 2511–2519, doi: [10.1016/j.jacc.2011.06.068](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.06.068), indexed in Pubmed: [22133851](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22133851/).
234. van Wolferen SA, Marcus JT, Boonstra A, et al. Prognostic value of right ventricular mass, volume, and function in idiopathic pulmonary arterial hypertension. Eur Heart J. 2007; 28(10): 1250–1257, doi: [10.1093/eurheartj/ehl477](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl477), indexed in Pubmed: [17242010](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17242010/).
235. Alabed S, Shahin Y, Garg P, et al. Cardiac-MRI predicts clinical worsening and mortality in pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis. JACC Cardiovasc Imaging. 2021; 14(5): 931–942, doi: [10.1016/j.jcmg.2020.08.013](https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.08.013), indexed in Pubmed: [33008758](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33008758/).
236. Swift AJ, Wilson F, Cogliano M, et al. Repeatability and sensitivity to change of non-invasive end points in PAH: the RESPIRE study. Thorax. 2021; 76(10): 1032–1035, doi: [10.1136/thoraxjnl-2020-216078](https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-216078), indexed in Pubmed: [33632769](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33632769/).
237. van der Bruggen CE, Handoko ML, Bogaard HJ, et al. The value of hemodynamic measurements or cardiac MRI in the follow-up of patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. Chest. 2021; 159(4): 1575–1585, doi: [10.1016/j.chest.2020.10.077](https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.10.077), indexed in Pubmed: [33197401](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33197401/).
238. Weatherald J, Boucly A, Chemla D, et al. Prognostic value of follow-up hemodynamic variables after initial management in pulmonary arterial hypertension. Circulation. 2018; 137(7): 693–704, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029254](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029254), indexed in Pubmed: [29070502](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29070502/).
239. van Wolferen SA, van de Veerdonk MC, Mauritz GJ, et al. Clinically significant change in stroke volume in pulmonary hypertension. Chest. 2011; 139(5): 1003–1009, doi: [10.1378/chest.10-1066](https://doi.org/10.1378/chest.10-1066), indexed in Pubmed: [20864614](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20864614/).
240. Veld AH, Veerdonk MV, Spruijt O, et al. Preserving right ventricular function in patients with pulmonary arterial hypertension: Single centre experience with a cardiac magnetic resonance imaging-guided treatment strategy. Pulmonary Circulation. 2019; 9(1): 1–7, doi: [10.1177/2045894018824553](https://doi.org/10.1177/2045894018824553), indexed in Pubmed: [30632454](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30632454/).

241. van de Veerdonk MC, Huis In T Veld AE, Marcus JT, et al. Upfront combination therapy reduces right ventricular volumes in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2017; 49(6): 1700007, doi: [10.1183/13993003.00007-2017](https://doi.org/10.1183/13993003.00007-2017), indexed in Pubmed: 28663315.
242. van de Veerdonk MC, Marcus JT, Westerhof N, et al. Signs of right ventricular deterioration in clinically stable patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2015; 147(4): 1063–1071, doi: [10.1378/chest.14-0701](https://doi.org/10.1378/chest.14-0701), indexed in Pubmed: 25376008.
243. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med*. 1991; 115(5): 343–349, doi: [10.7326/0003-4819-115-5-343](https://doi.org/10.7326/0003-4819-115-5-343), indexed in Pubmed: 1863023.
244. Humbert M, Sitbon O, Chouat A, et al. Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Circulation*. 2010; 122(2): 156–163, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.109.911818](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.911818), indexed in Pubmed: 20585011.
245. McLaughlin VV, Shillington A, Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation*. 2002; 106(12): 1477–1482, doi: [10.1161/01.cir.0000029100.82385.58](https://doi.org/10.1161/01.cir.0000029100.82385.58), indexed in Pubmed: 12234951.
246. Provencher S, Chemla D, Hervé P, et al. Heart rate responses during the 6-minute walk test in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2006; 27(1): 114–120, doi: [10.1183/09031936.06.00042705](https://doi.org/10.1183/09031936.06.00042705), indexed in Pubmed: 16387943.
247. Sitbon O, Benza RL, Badesch DB, et al. Validation of two predictive models for survival in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2015; 46(1): 152–164, doi: [10.1183/09031936.00004414](https://doi.org/10.1183/09031936.00004414), indexed in Pubmed: 25837032.
248. Thenappan T, Shah SJ, Rich S, et al. Survival in pulmonary arterial hypertension: a reappraisal of the NIH risk stratification equation. *Eur Respir J*. 2010; 35(5): 1079–1087, doi: [10.1183/09031936.00072709](https://doi.org/10.1183/09031936.00072709), indexed in Pubmed: 20032020.
249. Benza RL, Gomberg-Maitland M, Elliott CG, et al. Predicting survival in patients with pulmonary arterial hypertension: the REVEAL risk score calculator 2.0 and comparison with esc/ers-based risk assessment strategies. *Chest*. 2019; 156(2): 323–337, doi: [10.1016/j.chest.2019.02.004](https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.02.004), indexed in Pubmed: 30772387.
250. Benza RL, Gomberg-Maitland M, Miller DP, et al. The REVEAL registry risk score calculator in patients newly diagnosed with pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2012; 141(2): 354–362, doi: [10.1378/chest.11-0676](https://doi.org/10.1378/chest.11-0676), indexed in Pubmed: 21680644.
251. Savarese G, Paolillo S, Costanzo P, et al. Do changes of 6-minute walk distance predict clinical events in patients with pulmonary arterial hypertension? A meta-analysis of 22 randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 60(13): 1192–1201, doi: [10.1016/j.jacc.2012.01.083](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.01.083), indexed in Pubmed: 22995024.
252. Zelniker TA, Huscher D, Vonk-Noordegraaf A, et al. The 6MWT as a prognostic tool in pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry. *Clin Res Cardiol*. 2018; 107(6): 460–470, doi: [10.1007/s00392-018-1207-5](https://doi.org/10.1007/s00392-018-1207-5), indexed in Pubmed: 29368137.
253. Farber HW, Miller DP, McGoon MD, et al. Predicting outcomes in pulmonary arterial hypertension based on the 6-minute walk distance. *J Heart Lung Transplant*. 2015; 34(3): 362–368, doi: [10.1016/j.healun.2014.08.020](https://doi.org/10.1016/j.healun.2014.08.020), indexed in Pubmed: 25312386.
254. Heresi GA, Rao Y. Follow-up functional class and 6-minute walk distance identify long-term survival in pulmonary arterial hypertension. *Lung*. 2020; 198(6): 933–938, doi: [10.1007/s00408-020-00402-w](https://doi.org/10.1007/s00408-020-00402-w), indexed in Pubmed: 33211166.
255. Souza R, Channick RN, Delcroix M, et al. Association between six-minute walk distance and long-term outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension: Data from the randomized SERAPHIN trial. *PLoS One*. 2018; 13(3): e0193226, doi: [10.1371/journal.pone.0193226](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0193226), indexed in Pubmed: 29590122.
256. Halliday SJ, Wang Li, Yu C, et al. Six-minute walk distance in healthy young adults. *Respir Med*. 2020; 165: 105933, doi: [10.1016/j.rmed.2020.105933](https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.105933), indexed in Pubmed: 32308201.
257. Khirfan G, Naal T, Abuhalimeh B, et al. Hypoxemia in patients with idiopathic or heritable pulmonary arterial hypertension. *PLoS One*. 2018; 13(1): e0191869, doi: [10.1371/journal.pone.0191869](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191869), indexed in Pubmed: 29377954.
258. Lewis RA, Billings CG, Hurdman JA, et al. Maximal exercise testing using the incremental shuttle walking test can be used to risk-stratify patients with pulmonary arterial hypertension. *Ann Am Thorac Soc*. 2021; 18(1): 34–43, doi: [10.1513/AnnalsATS.202005-423OC](https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202005-423OC), indexed in Pubmed: 32926635.
259. Laveneziana P, Di Paolo M, Palange P. The clinical value of cardiopulmonary exercise testing in the modern era. *Eur Respir Rev*. 2021; 30(159): 200187, doi: [10.1183/16000617.0187-2020](https://doi.org/10.1183/16000617.0187-2020), indexed in Pubmed: 33408087.
260. Wensel R, Opitz CF, Anker SD, et al. Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension: importance of cardiopulmonary exercise testing. *Circulation*. 2002; 106(3): 319–324, doi: [10.1161/01.cir.0000022687.18568.2a](https://doi.org/10.1161/01.cir.0000022687.18568.2a), indexed in Pubmed: 12119247.
261. Badagliacca R, Papa S, Poscia R, et al. The added value of cardiopulmonary exercise testing in the follow-up of pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant*. 2019; 38(3): 306–314, doi: [10.1016/j.healun.2018.11.015](https://doi.org/10.1016/j.healun.2018.11.015), indexed in Pubmed: 30581051.
262. Deboeck G, Scoditti C, Huez S, et al. Exercise testing to predict outcome in idiopathic versus associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2012; 40(6): 1410–1419, doi: [10.1183/09031936.00217911](https://doi.org/10.1183/09031936.00217911), indexed in Pubmed: 22441747.
263. Wensel R, Francis DP, Meyer FJ, et al. Incremental prognostic value of cardiopulmonary exercise testing and resting haemodynamics in pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol*. 2013; 167(4): 1193–1198, doi: [10.1016/j.ijcard.2012.03.135](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.03.135), indexed in Pubmed: 22494868.
264. Badagliacca R, Rischard F, Giudice FLo, et al. Incremental value of cardiopulmonary exercise testing in intermediate-risk pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant*. 2022; 41(6): 780–790, doi: [10.1016/j.healun.2022.02.021](https://doi.org/10.1016/j.healun.2022.02.021), indexed in Pubmed: 35414469.
265. Bouzina H, Rådegran G. Low plasma stem cell factor combined with high transforming growth factor- $\alpha$  identifies high-risk patients in pulmonary arterial hypertension. *ERJ Open Res*. 2018; 4(4): 00035–2018, doi: [10.1183/23120541.00035-2018](https://doi.org/10.1183/23120541.00035-2018), indexed in Pubmed: 30443557.
266. Chin KM, Rubin LJ, Channick R, et al. Association of n-terminal pro brain natriuretic peptide and long-term outcome in patients with pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2019; 139(21): 2440–2450, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039360](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039360), indexed in Pubmed: 30982349.
267. Frantz RP, Farber HW, Badesch DB, et al. Baseline and serial brain natriuretic peptide level predicts 5-year overall survival in patients with pulmonary arterial hypertension: data from the REVEAL registry. *Chest*. 2018; 154(1): 126–135, doi: [10.1016/j.chest.2018.01.009](https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.01.009), indexed in Pubmed: 29355551.
268. Harbaum L, Ghataorhe P, Wharton J, et al. Reduced plasma levels of small HDL particles transporting fibrinolytic proteins in pulmonary arterial hypertension. *Thorax*. 2019; 74(4): 380–389, doi: [10.1136/thoraxjnl-2018-212144](https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2018-212144), indexed in Pubmed: 30478197.
269. Naal T, Abuhalimeh B, Khirfan G, et al. Serum chloride levels track with survival in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2018; 154(3): 541–549, doi: [10.1016/j.chest.2018.04.022](https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.04.022), indexed in Pubmed: 29698719.
270. Nikolic I, Yung LM, Yang P, et al. Bone morphogenetic protein 9 is a mechanistic biomarker of portopulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019; 199(7): 891–902, doi: [10.1164/rccm.201807-1236OC](https://doi.org/10.1164/rccm.201807-1236OC), indexed in Pubmed: 30312106.
271. Rhodes CJ, Wharton J, Ghataorhe P, et al. Plasma proteome analysis in patients with pulmonary arterial hypertension: an observational cohort study. *Lancet Respir Med*. 2017; 5(9): 717–726, doi: [10.1016/S2213-2600\(17\)30161-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30161-3), indexed in Pubmed: 28624389.
272. Wetzl V, Tiede SL, Faerber L, et al. Plasma MMP2/TIMP4 ratio at follow-up assessment predicts disease progression of idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Lung*. 2017; 195(4): 489–496, doi: [10.1007/s00408-017-0014-5](https://doi.org/10.1007/s00408-017-0014-5), indexed in Pubmed: 28516393.
273. Arvidsson M, Ahmed A, Bouzina H, et al. Matrix metalloproteinase 7 in diagnosis and differentiation of pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ*. 2019; 9(4): 2045894019895414, doi: [10.1177/2045894019895414](https://doi.org/10.1177/2045894019895414), indexed in Pubmed: 31908766.

274. Kylhammar D, Hesselstrand R, Nielsen S, et al. Angiogenic and inflammatory biomarkers for screening and follow-up in patients with pulmonary arterial hypertension. *Scand J Rheumatol*. 2018; 47(4): 319–324, doi: [10.1080/03009742.2017.1378714](https://doi.org/10.1080/03009742.2017.1378714), indexed in Pubmed: 29528272.
275. Säleby J, Bouzina H, Ahmed S, et al. Plasma receptor tyrosine kinase RET in pulmonary arterial hypertension diagnosis and differentiation. *ERJ Open Res*. 2019; 5(4): 00037–2019, doi: [10.1183/23120541.00037-2019](https://doi.org/10.1183/23120541.00037-2019), indexed in Pubmed: 31754623.
276. van Bon L, Affandi AJ, Broen J, et al. Proteome-wide analysis and CXCL4 as a biomarker in systemic sclerosis. *N Engl J Med*. 2014; 370(5): 433–443, doi: [10.1056/NEJMoa1114576](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1114576), indexed in Pubmed: 24350901.
277. Ferrer E, Dunmore BJ, Hassan D, et al. A potential role for exosomal translationally controlled tumor protein export in vascular remodeling in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2018; 59(4): 467–478, doi: [10.1165/rcmb.2017-0129OC](https://doi.org/10.1165/rcmb.2017-0129OC), indexed in Pubmed: 29676587.
278. Lavoie JR, Ormiston ML, Perez-Iratxeta C, et al. Proteomic analysis implicates translationally controlled tumor protein as a novel mediator of occlusive vascular remodeling in pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2014; 129(21): 2125–2135, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.114.008777](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.008777), indexed in Pubmed: 24657995.
279. Warwick G, Thomas PS, Yates DH. Biomarkers in pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2008; 32(2): 503–512, doi: [10.1183/09031936.00160307](https://doi.org/10.1183/09031936.00160307), indexed in Pubmed: 18669790.
280. Hoepfer M, Pausch C, Olsson K, et al. COMPERA 2.0: a refined 4-strata risk assessment model for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2022; 60(1): 2102311, doi: [10.1183/13993003.02311-2021](https://doi.org/10.1183/13993003.02311-2021), indexed in Pubmed: 34737226.
281. Delcroix M, Howard L. Pulmonary arterial hypertension: the burden of disease and impact on quality of life. *Eur Respir Rev*. 2015; 24(138): 621–629, doi: [10.1183/16000617.0063-2015](https://doi.org/10.1183/16000617.0063-2015), indexed in Pubmed: 26621976.
282. Yorke J, Corris P, Gaine S, et al. emPHasis-10: development of a health-related quality of life measure in pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2014; 43(4): 1106–1113, doi: [10.1183/09031936.00127113](https://doi.org/10.1183/09031936.00127113), indexed in Pubmed: 24232702.
283. McGoon MD, Ferrari P, Armstrong I, et al. The importance of patient perspectives in pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019; 53(1): 1801919, doi: [10.1183/13993003.01919-2018](https://doi.org/10.1183/13993003.01919-2018), indexed in Pubmed: 30545977.
284. Twiss J, McKenna S, Ganderton L, et al. Psychometric performance of the CAMPHOR and SF-36 in pulmonary hypertension. *BMC Pulm Med*. 2013; 13: 45, doi: [10.1186/1471-2466-13-45](https://doi.org/10.1186/1471-2466-13-45), indexed in Pubmed: 23844640.
285. Chen H, De Marco T, Kobashigawa EA, et al. Comparison of cardiac and pulmonary-specific quality-of-life measures in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2011; 38(3): 608–616, doi: [10.1183/09031936.00161410](https://doi.org/10.1183/09031936.00161410), indexed in Pubmed: 21273391.
286. McKenna SP, Doughty N, Meads DM, et al. The Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review (CAMPHOR): a measure of health-related quality of life and quality of life for patients with pulmonary hypertension. *Qual Life Res*. 2006; 15(1): 103–115, doi: [10.1007/s11136-005-3513-4](https://doi.org/10.1007/s11136-005-3513-4), indexed in Pubmed: 16411035.
287. Lewis RA, Armstrong I, Bergbaum C, et al. EmPHasis-10 health-related quality of life score predicts outcomes in patients with idiopathic and connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension: results from a UK multicentre study. *Eur Respir J*. 2021; 57(2): 2000124, doi: [10.1183/13993003.00124-2020](https://doi.org/10.1183/13993003.00124-2020), indexed in Pubmed: 32631835.
288. Bonner N, Abetz L, Meunier J, et al. Development and validation of the living with pulmonary hypertension questionnaire in pulmonary arterial hypertension patients. *Health Qual Life Outcomes*. 2013; 11: 161, doi: [10.1186/1477-7525-11-161](https://doi.org/10.1186/1477-7525-11-161), indexed in Pubmed: 24088389.
289. McCollister D, Shaffer S, Badesch DB, et al. IRB information for the 5 clinical sites. Development of the Pulmonary Arterial Hypertension-Symptoms and Impact (PAH-SYMPACT®) questionnaire: a new patient-reported outcome instrument for PAH. *Respir Res*. 2016; 17(1): 72, doi: [10.1186/s12931-016-0388-6](https://doi.org/10.1186/s12931-016-0388-6), indexed in Pubmed: 27301413.
290. McCabe C, Bennett M, Doughty N, et al. Patient-reported outcomes assessed by the CAMPHOR questionnaire predict clinical deterioration in idiopathic pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest*. 2013; 144(2): 522–530, doi: [10.1378/chest.12-2443](https://doi.org/10.1378/chest.12-2443), indexed in Pubmed: 23430021.
291. Min J, Badesch D, Chakinala M, et al. PHAR Investigators. Prediction of health-related quality of life and hospitalization in pulmonary arterial hypertension: the pulmonary hypertension association registry. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021; 203(6): 761–764, doi: [10.1164/rccm.202010-3967LE](https://doi.org/10.1164/rccm.202010-3967LE), indexed in Pubmed: 33211974.
292. Kylhammar D, Kjellström B, Hjalmarsson C, et al. A comprehensive risk stratification at early follow-up determines prognosis in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018; 39(47): 4175–4181, doi: [10.1093/eurheartj/ehx257](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx257), indexed in Pubmed: 28575277.
293. Hoepfer MM, Kramer T, Pan Z, et al. Mortality in pulmonary arterial hypertension: prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model. *Eur Respir J*. 2017; 50(2): 1700740, doi: [10.1183/13993003.00740-2017](https://doi.org/10.1183/13993003.00740-2017), indexed in Pubmed: 28775047.
294. Hjalmarsson C, Kjellström B, Jansson K, et al. Early risk prediction in idiopathic connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension: call for a refined assessment. *ERJ Open Res*. 2021; 7(3): 000854–2020, doi: [10.1183/23120541.000854-2020](https://doi.org/10.1183/23120541.000854-2020), indexed in Pubmed: 34350280.
295. Boucly A, Weatherald J, Savale L, et al. Risk assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2017; 50(2): 1700889, doi: [10.1183/13993003.00889-2017](https://doi.org/10.1183/13993003.00889-2017), indexed in Pubmed: 28775050.
296. Benza RL, Kanwar MK, Raina A, et al. Development and validation of an abridged version of the REVEAL 2.0 risk score calculator, REVEAL lite 2, for use in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2021; 159(1): 337–346, doi: [10.1016/j.chest.2020.08.2069](https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.08.2069), indexed in Pubmed: 32882243.
297. Bouzina H, Rådegran G, Butler O, et al. Longitudinal changes in risk status in pulmonary arterial hypertension. *ESC Heart Fail*. 2021; 8(1): 680–690, doi: [10.1002/ehf2.13162](https://doi.org/10.1002/ehf2.13162), indexed in Pubmed: 33305545.
298. D'Alto M, Badagliacca R, Lo Giudice F, et al. Hemodynamics and risk assessment 2 years after the initiation of upfront ambrisentan and tadalafil in pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant*. 2020; 39(12): 1389–1397, doi: [10.1016/j.healun.2020.08.016](https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.08.016), indexed in Pubmed: 32933828.
299. Hjalmarsson C, Rådegran G, Kylhammar D, et al. SveFPH and SPAHR. Impact of age and comorbidity on risk stratification in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2018; 51(5): 1702310, doi: [10.1183/13993003.02310-2017](https://doi.org/10.1183/13993003.02310-2017), indexed in Pubmed: 29622568.
300. Humbert M, Farber HW, Ghofrani HA, et al. Risk assessment in pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019; 53(6): 1802004, doi: [10.1183/13993003.02004-2018](https://doi.org/10.1183/13993003.02004-2018), indexed in Pubmed: 30923187.
301. Kuwana M, Blair C, Takahashi T, et al. Initial combination therapy of ambrisentan and tadalafil in connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension (CTD-PAH) in the modified intention-to-treat population of the AMBITION study: post hoc analysis. *Ann Rheum Dis*. 2020; 79(5): 626–634, doi: [10.1136/annrheumdis-2019-216274](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216274), indexed in Pubmed: 32161055.
302. Kylhammar D, Hjalmarsson C, Hesselstrand R, et al. Predicting mortality during long-term follow-up in pulmonary arterial hypertension. *ERJ Open Res*. 2021; 7(2): 00837–2020, doi: [10.1183/23120541.00837-2020](https://doi.org/10.1183/23120541.00837-2020), indexed in Pubmed: 34084789.
303. Sitbon O, Chin KM, Channick RN, et al. Risk assessment in pulmonary arterial hypertension: insights from the GRIPHON study. *J Heart Lung Transplant*. 2020; 39(4): 300–309, doi: [10.1016/j.healun.2019.12.013](https://doi.org/10.1016/j.healun.2019.12.013), indexed in Pubmed: 32061506.
304. Rhodes CJ, Wharton J, Swietlik EM, et al. Using the plasma proteome for risk stratifying patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022; 205(9): 1102–1111, doi: [10.1164/rccm.202105-1118OC](https://doi.org/10.1164/rccm.202105-1118OC), indexed in Pubmed: 35081018.
305. Benza R, Lohmueller L, Kraisingka J, et al. Risk assessment in pulmonary arterial hypertension patients: the long and short of it. *Advances in Pulmonary Hypertension*. 2018; 16(3): 125–135, doi: [10.21693/1933-088x-16.3.125](https://doi.org/10.21693/1933-088x-16.3.125).
306. Yogeswaran A, Richter MJ, Sommer N, et al. Advanced risk stratification of intermediate risk group in pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ*. 2020; 10(4): 2045894020961739, doi: [10.1177/2045894020961739](https://doi.org/10.1177/2045894020961739), indexed in Pubmed: 33088480.

307. Zelt JGE, Hossain A, Sun LY, et al. Incorporation of renal function in mortality risk assessment for pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant*. 2020; 39(7): 675–685, doi: [10.1016/j.healun.2020.03.026](https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.03.026), indexed in Pubmed: 32336606.
308. Boucly A, Weatherald JC, Savale L, et al. External validation of a refined 4 strata risk assessment score from the French pulmonary hypertension registry. *Eur Respir J*. 2022; 59(6): 2102419, doi: [10.1183/13993003.02419-2021](https://doi.org/10.1183/13993003.02419-2021), indexed in Pubmed: 34737227.
309. Olsson KM, Richter MJ, Kamp JC, et al. Intravenous treprostinil as an add-on therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant*. 2019; 38(7): 748–756, doi: [10.1016/j.healun.2019.05.002](https://doi.org/10.1016/j.healun.2019.05.002), indexed in Pubmed: 31128966.
310. Tonelli AR, Sahay S, Gordon KW, et al. Impact of inhaled treprostinil on risk stratification with noninvasive parameters: a post hoc analysis of the TRIUMPH and BEAT studies. *Pulm Circ*. 2020; 10(4): 2045894020977025, doi: [10.1177/2045894020977025](https://doi.org/10.1177/2045894020977025), indexed in Pubmed: 33403101.
311. Weatherald J, Boucly A, Launay D, et al. Haemodynamics and serial risk assessment in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2018; 52(4): 1800678, doi: [10.1183/13993003.00678-2018](https://doi.org/10.1183/13993003.00678-2018), indexed in Pubmed: 30209196.
312. Chan L, Chin LMK, Kennedy M, et al. Benefits of intensive treadmill exercise training on cardiorespiratory function and quality of life in patients with pulmonary hypertension. *Chest*. 2013; 143(2): 333–343, doi: [10.1378/chest.12-0993](https://doi.org/10.1378/chest.12-0993), indexed in Pubmed: 22922554.
313. de Man FS, Handoko ML, Groepenhoff H, et al. Effects of exercise training in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2009; 34(3): 669–675, doi: [10.1183/09031936.00027909](https://doi.org/10.1183/09031936.00027909), indexed in Pubmed: 19720810.
314. Ehlken N, Lichtblau M, Klose H, et al. Exercise training improves peak oxygen consumption and haemodynamics in patients with severe pulmonary arterial hypertension and inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a prospective, randomized, controlled trial. *Eur Heart J*. 2016; 37(1): 35–44, doi: [10.1093/eurheartj/ehv337](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv337), indexed in Pubmed: 26231884.
315. Grünig E, MacKenzie A, Peacock AJ, et al. Standardized exercise training is feasible, safe, and effective in pulmonary arterial and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from a large European multicentre randomized controlled trial. *Eur Heart J*. 2021; 42(23): 2284–2295, doi: [10.1093/eurheartj/ehaa696](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa696), indexed in Pubmed: 33232470.
316. Mereles D, Ehlken N, Kreisler S, et al. Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Circulation*. 2006; 114(14): 1482–1489, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.106.618397](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.618397), indexed in Pubmed: 16982941.
317. Grünig E, Eichstaedt C, Barberà JA, et al. ERS statement on exercise training and rehabilitation in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019; 53(2): 1800332, doi: [10.1183/13993003.00332-2018](https://doi.org/10.1183/13993003.00332-2018), indexed in Pubmed: 30578391.
318. Johnson SR, Granton JT, Mehta S. Thrombotic arteriopathy and anticoagulation in pulmonary hypertension. *Chest*. 2006; 130(2): 545–552, doi: [10.1378/chest.130.2.545](https://doi.org/10.1378/chest.130.2.545), indexed in Pubmed: 16899857.
319. Olsson K, Delcroix M, Ghofrani H, et al. Anticoagulation and survival in pulmonary arterial hypertension: results from the Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension (COMPETE). *Circulation*. 2014; 129(1): 57–65, doi: [10.1161/circulationaha.113.004526](https://doi.org/10.1161/circulationaha.113.004526), indexed in Pubmed: 24081973.
320. Preston IR, Roberts KE, Miller DP, et al. Effect of warfarin treatment on survival of patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) in the Registry to Evaluate Early and Long-Term PAH Disease Management (REVEAL). *Circulation*. 2015; 132(25): 2403–2411, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018435](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018435), indexed in Pubmed: 26510696.
321. Khan MS, Usman MS, Siddiqi TJ, et al. Is anticoagulation beneficial in pulmonary arterial hypertension? *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2018; 11(9): e004757, doi: [10.1161/CIRCOUTCOMES.118.004757](https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.118.004757), indexed in Pubmed: 30354550.
322. Wang P, Hu L, Yin Y, et al. Can anticoagulants improve the survival rate for patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension? A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*. 2020; 196: 251–256, doi: [10.1016/j.thromres.2020.08.024](https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.08.024), indexed in Pubmed: 32920295.
323. Stickel S, Gin-Sing W, Wagenaar M, et al. The practical management of fluid retention in adults with right heart failure due to pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J Suppl*. 2019; 21(Suppl K): K46–K53, doi: [10.1093/eurheartj/suz207](https://doi.org/10.1093/eurheartj/suz207), indexed in Pubmed: 31857800.
324. Sandoval J, Aguirre JS, Pulido T, et al. Nocturnal oxygen therapy in patients with the Eisenmenger syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 164(9): 1682–1687, doi: [10.1164/ajrccm.164.9.2106076](https://doi.org/10.1164/ajrccm.164.9.2106076), indexed in Pubmed: 11719310.
325. Weitzenblum E, Sautegeau A, Ehrhart M, et al. Long-term oxygen therapy can reverse the progression of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*. 1985; 131(4): 493–498, doi: [10.1164/arrd.1985.131.4.493](https://doi.org/10.1164/arrd.1985.131.4.493), indexed in Pubmed: 3922267.
326. Ulrich S, Saxer S, Hasler ED, et al. Effect of domiciliary oxygen therapy on exercise capacity and quality of life in patients with pulmonary arterial or chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a randomised, placebo-controlled trial. *Eur Respir J*. 2019; 54(2): 1900276, doi: [10.1183/13993003.002762019](https://doi.org/10.1183/13993003.002762019), indexed in Pubmed: 31073087.
327. Ulrich S, Hasler ED, Saxer S, et al. Effect of breathing oxygen-enriched air on exercise performance in patients with precapillary pulmonary hypertension: randomized, sham-controlled cross-over trial. *Eur Heart J*. 2017; 38(15): 1159–1168, doi: [10.1093/eurheartj/ehx099](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx099), indexed in Pubmed: 28329240.
328. Adir Y, Humbert M, Chaouat A. Sleep-related breathing disorders and pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2021; 57(1): 2002258, doi: [10.1183/13993003.02258-2020](https://doi.org/10.1183/13993003.02258-2020), indexed in Pubmed: 32747397.
329. McDonagh T, Damy T, Doehner W, et al. Screening, diagnosis and treatment of iron deficiency in chronic heart failure: putting the 2016 European Society of Cardiology heart failure guidelines into clinical practice. *Eur J Heart Fail*. 2018; 20(12): 1664–1672, doi: [10.1002/ehfj.1305](https://doi.org/10.1002/ehfj.1305), indexed in Pubmed: 30311713.
330. Rhodes CJ, Howard LS, Busbridge M, et al. Iron deficiency and raised hepcidin in idiopathic pulmonary arterial hypertension: clinical prevalence, outcomes, and mechanistic insights. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 58(3): 300–309, doi: [10.1016/j.jacc.2011.02.057](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.02.057), indexed in Pubmed: 21737024.
331. Ruiter G, Lankhorst S, Boonstra A, et al. Iron deficiency is common in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2011; 37(6): 1386–1391, doi: [10.1183/09031936.00100510](https://doi.org/10.1183/09031936.00100510), indexed in Pubmed: 20884742.
332. Ruiter G, Lanser IJ, de Man FS, et al. Iron deficiency in systemic sclerosis patients with and without pulmonary hypertension. *Rheumatology (Oxford)*. 2014; 53(2): 285–292, doi: [10.1093/rheumatology/ket331](https://doi.org/10.1093/rheumatology/ket331), indexed in Pubmed: 24155365.
333. Van De Bruaene A, Delcroix M, Pasquet A, et al. Iron deficiency is associated with adverse outcome in Eisenmenger patients. *Eur Heart J*. 2011; 32(22): 2790–2799, doi: [10.1093/eurheartj/ehr130](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr130), indexed in Pubmed: 21606083.
334. Sonnweber T, Nairz M, Theurl I, et al. The crucial impact of iron deficiency definition for the course of precapillary pulmonary hypertension. *PLoS One*. 2018; 13(8): e0203396, doi: [10.1371/journal.pone.0203396](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0203396), indexed in Pubmed: 30161261.
335. Ruiter G, Manders E, Happé CM, et al. Intravenous iron therapy in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension and iron deficiency. *Pulm Circ*. 2015; 5(3): 466–472, doi: [10.1086/682217](https://doi.org/10.1086/682217), indexed in Pubmed: 26401247.
336. Viethen T, Gerhardt F, Dumitrescu D, et al. Ferric carboxymaltose improves exercise capacity and quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension and iron deficiency: a pilot study. *Int J Cardiol*. 2014; 175(2): 233–239, doi: [10.1016/j.ijcard.2014.04.233](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.04.233), indexed in Pubmed: 24880481.
337. Kramer T, Wissmüller M, Natsina K, et al. Ferric carboxymaltose in patients with pulmonary arterial hypertension and iron deficiency: a long-term study. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2021; 12(6): 1501–1512, doi: [10.1002/jcsm.12764](https://doi.org/10.1002/jcsm.12764), indexed in Pubmed: 34498427.
338. Olsson KM, Fuge J, Brod T, et al. Oral iron supplementation with ferric maltol in patients with pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2020; 56(5): 2000616, doi: [10.1183/13993003.00616-2020](https://doi.org/10.1183/13993003.00616-2020), indexed in Pubmed: 32444411.
339. Howard LS, He J, Watson GMJ, et al. Supplementation with iron in pulmonary arterial hypertension. Two randomized crossover

- trials. *Ann Am Thorac Soc.* 2021; 18(6): 981–988, doi: [10.1513/AnnalsATS.202009-1131OC](https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202009-1131OC), indexed in Pubmed: 33735594.
340. Larisch A, Neeb C, de Zwaan M, et al. [Mental distress and wish for psychosomatic treatment of patients with pulmonary hypertension]. *Psychother Psychosom Med Psychol.* 2014; 64(9-10): 384–389, doi: [10.1055/s-0034-1377013](https://doi.org/10.1055/s-0034-1377013), indexed in Pubmed: 25029250.
  341. Olsson KM, Meltendorf T, Fuge J, et al. Prevalence of mental disorders and impact on quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension. *Front Psychiatry.* 2021; 12: 667602, doi: [10.3389/fpsy.2021.667602](https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.667602), indexed in Pubmed: 34135787.
  342. Pfeuffer E, Krannich H, Halank M, et al. Anxiety, depression, and health-related QOL in patients diagnosed with PAH or CTEPH. *Lung.* 2017; 195(6): 759–768, doi: [10.1007/s00408-017-0052-z](https://doi.org/10.1007/s00408-017-0052-z), indexed in Pubmed: 28993877.
  343. Zhou X, Shi H, Yang Y, et al. Anxiety and depression in patients with pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Results from a Chinese survey. *Exp Ther Med.* 2020; 19(4): 3124–3132, doi: [10.3892/etm.2020.8566](https://doi.org/10.3892/etm.2020.8566), indexed in Pubmed: 32256800.
  344. Kingman M, Hinzmann B, Sweet O, et al. Living with pulmonary hypertension: unique insights from an international ethnographic study. *BMJ Open.* 2014; 4(5): e004735, doi: [10.1136/bmjopen-2013-004735](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-004735), indexed in Pubmed: 24838724.
  345. Harzheim D, Klose H, Pinado FP, et al. Anxiety and depression disorders in patients with pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Respir Res.* 2013; 14(1): 104, doi: [10.1186/1465-9921-14-104](https://doi.org/10.1186/1465-9921-14-104), indexed in Pubmed: 24107187.
  346. Anand V, Vallabhajosyula S, Cheungpasitporn W, et al. Inpatient palliative care use in patients with pulmonary arterial hypertension: temporal trends, predictors, and outcomes. *Chest.* 2020; 158(6): 2568–2578, doi: [10.1016/j.chest.2020.07.079](https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.07.079), indexed in Pubmed: 32800817.
  347. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med.* 2005; 353(5): 487–497, doi: [10.1056/NEJMra050100](https://doi.org/10.1056/NEJMra050100), indexed in Pubmed: 16079372.
  348. Kjellström B, Sandqvist A, Hjalmarsson C, et al. Adherence to disease-specific drug treatment among patients with pulmonary arterial hypertension or chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *ERJ Open Research.* 2020; 6(4): 00299–2020, doi: [10.1183/23120541.00299-2020](https://doi.org/10.1183/23120541.00299-2020), indexed in Pubmed: 33313301.
  349. Shah NB, Mitchell RE, Proctor ST, et al. High rates of medication adherence in patients with pulmonary arterial hypertension: An integrated specialty pharmacy approach. *PLoS One.* 2019; 14(6): e0217798, doi: [10.1371/journal.pone.0217798](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0217798), indexed in Pubmed: 31170217.
  350. Weiss BM, Zemp L, Seifert B, et al. Outcome of pulmonary vascular disease in pregnancy: a systematic overview from 1978 through 1996. *J Am Coll Cardiol.* 1998; 31(7): 1650–1657, doi: [10.1016/s0735-1097\(98\)00162-4](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(98)00162-4), indexed in Pubmed: 9626847.
  351. Bédard E, Dimopoulos K, Gatzoulis MA. Has there been any progress made on pregnancy outcomes among women with pulmonary arterial hypertension? *Eur Heart J.* 2009; 30(3): 256–265, doi: [10.1093/eurheartj/ehn597](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn597), indexed in Pubmed: 19147605.
  352. Duarte AG, Thomas S, Safdar Z, et al. Management of pulmonary arterial hypertension during pregnancy: a retrospective, multicenter experience. *Chest.* 2013; 143(5): 1330–1336, doi: [10.1378/chest.12-0528](https://doi.org/10.1378/chest.12-0528), indexed in Pubmed: 23100080.
  353. Jaïs X, Olsson KM, Barbera JA, et al. Pregnancy outcomes in pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Eur Respir J.* 2012; 40(4): 881–885, doi: [10.1183/09031936.00141211](https://doi.org/10.1183/09031936.00141211), indexed in Pubmed: 22282544.
  354. Kiely DG, Condliffe R, Webster V, et al. Improved survival in pregnancy and pulmonary hypertension using a multiprofessional approach. *BJOG.* 2010; 117(5): 565–574, doi: [10.1111/j.1471-0528.2009.02492.x](https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2009.02492.x), indexed in Pubmed: 20374595.
  355. Luo J, Shi H, Xu Li, et al. Pregnancy outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension: A retrospective study. *Medicine (Baltimore).* 2020; 99(23): e20285, doi: [10.1097/MD.00000000000020285](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000020285), indexed in Pubmed: 32501975.
  356. Kamp JC, von Kaisenberg C, Greve S, et al. Pregnancy in pulmonary arterial hypertension: Midterm outcomes of mothers and offspring. *J Heart Lung Transplant.* 2021; 40(3): 229–233, doi: [10.1016/j.healun.2020.12.002](https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.12.002), indexed in Pubmed: 33376037.
  357. Corbach N, Berlier C, Lichtblau M, et al. Favorable pregnancy outcomes in women with well-controlled pulmonary arterial hypertension. *Front Med (Lausanne).* 2021; 8: 689764, doi: [10.3389/fmed.2021.689764](https://doi.org/10.3389/fmed.2021.689764), indexed in Pubmed: 34291063.
  358. Bostock S, Sheares K, Cannon J, et al. The potential effects of pregnancy in a patient with idiopathic pulmonary arterial hypertension responding to calcium channel blockade. *Eur Respir J.* 2017; 50(6): 1701141, doi: [10.1183/13993003.01141-2017](https://doi.org/10.1183/13993003.01141-2017), indexed in Pubmed: 29242260.
  359. de Raaf MA, Beekhuijzen M, Guignabert C, et al. Endothelin-1 receptor antagonists in fetal development and pulmonary arterial hypertension. *Reprod Toxicol.* 2015; 56: 45–51, doi: [10.1016/j.reprotox.2015.06.048](https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2015.06.048), indexed in Pubmed: 26111581.
  360. Dunn L, Greer R, Flenady V, et al. Sildenafil in pregnancy: a systematic review of maternal tolerance and obstetric and perinatal outcomes. *Fetal Diagn Ther.* 2017; 41(2): 81–88, doi: [10.1159/000453062](https://doi.org/10.1159/000453062), indexed in Pubmed: 27926905.
  361. van Giersbergen PLM, Halabi A, Dingemans J. Pharmacokinetic interaction between bosentan and the oral contraceptive norethisterone and ethinyl estradiol. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2006; 44(3): 113–118, doi: [10.5414/cpp44113](https://doi.org/10.5414/cpp44113), indexed in Pubmed: 16550733.
  362. Meyer S, McLaughlin VV, Seyfarth HJ, et al. Outcomes of non-cardiac, nonobstetric surgery in patients with PAH: an international prospective survey. *Eur Respir J.* 2013; 41(6): 1302–1307, doi: [10.1183/09031936.00089212](https://doi.org/10.1183/09031936.00089212), indexed in Pubmed: 23143546.
  363. Hassan HJ, Houston T, Balasubramanian A, et al. A novel approach to perioperative risk assessment for patients with pulmonary hypertension. *ERJ Open Res.* 2021; 7(3): 00257–2021, doi: [10.1183/23120541.00257-2021](https://doi.org/10.1183/23120541.00257-2021), indexed in Pubmed: 34291108.
  364. Halvorsen S, Mehilli J, Cassese S, et al. ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery. *Eur Heart J.* 2022 [Epub ahead of print]; 43(39): 3826–3924, doi: [10.1093/eurheartj/ehac270](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac270), indexed in Pubmed: 36017553.
  365. Burns RM, Peacock AJ, Johnson MK, et al. Hypoxaemia in patients with pulmonary arterial hypertension during simulated air travel. *Respir Med.* 2013; 107(2): 298–304, doi: [10.1016/j.rmed.2012.10.007](https://doi.org/10.1016/j.rmed.2012.10.007), indexed in Pubmed: 23127571.
  366. Kylhammar D, Rådegran G. The principal pathways involved in the in vivo modulation of hypoxic pulmonary vasoconstriction, pulmonary arterial remodelling and pulmonary hypertension. *Acta Physiol (Oxf).* 2017; 219(4): 728–756, doi: [10.1111/apha.12749](https://doi.org/10.1111/apha.12749), indexed in Pubmed: 27381367.
  367. Code of Federal Regulations. Chapter I, Subchapter C, Part 25, Subpart D, Subgrp - Pressurization. Section 25.841 - Pressurized cabins. Washington, DC: US Government Printing Office; 2012.
  368. Groth A, Saxer S, Bader PR, et al. Acute hemodynamic changes by breathing hypoxic and hyperoxic gas mixtures in pulmonary arterial and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Int J Cardiol.* 2018; 270: 262–267, doi: [10.1016/j.ijcard.2018.05.127](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.05.127), indexed in Pubmed: 29891241.
  369. Roubinian N, Elliott CG, Barnett CF, et al. Effects of commercial air travel on patients with pulmonary hypertension air travel and pulmonary hypertension. *Chest.* 2012; 142(4): 885–892, doi: [10.1378/chest.11-2016](https://doi.org/10.1378/chest.11-2016), indexed in Pubmed: 22490871.
  370. Schneider SR, Mayer LC, Lichtblau M, et al. Effect of normobaric hypoxia on exercise performance in pulmonary hypertension: randomized trial. *Chest.* 2021; 159(2): 757–771, doi: [10.1016/j.chest.2020.09.004](https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.09.004), indexed in Pubmed: 32918899.
  371. Seccombe LM, Chow V, Zhao W, et al. Right heart function during simulated altitude in patients with pulmonary arterial hypertension. *Open Heart.* 2017; 4(1): e000532, doi: [10.1136/openhrt-2016-000532](https://doi.org/10.1136/openhrt-2016-000532), indexed in Pubmed: 28123765.
  372. Thamm M, Voswinkel R, Tiede H, et al. Air travel can be safe and well tolerated in patients with clinically stable pulmonary hypertension. *Pulm Circ.* 2011; 1(2): 239–243, doi: [10.4103/2045-8932.83451](https://doi.org/10.4103/2045-8932.83451), indexed in Pubmed: 22034609.
  373. Cramer D, Ward S, Geddes D. Assessment of oxygen supplementation during air travel. *Thorax.* 1996; 51(2): 202–203, doi: [10.1136/thx.51.2.202](https://doi.org/10.1136/thx.51.2.202), indexed in Pubmed: 8711658.

374. Dubroff J, Melendres L, Lin Y, et al. High geographic prevalence of pulmonary artery hypertension: associations with ethnicity, drug use, and altitude. *Pulm Circ.* 2020; 10(1): 2045894019894534, doi: [10.1177/2045894019894534](https://doi.org/10.1177/2045894019894534), indexed in Pubmed: [32110384](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32110384/).
375. Fakhri S, Hannon K, Moulden K, et al. Residence at moderately high altitude and its relationship with WHO Group 1 pulmonary arterial hypertension symptom severity and clinical characteristics: the Pulmonary Hypertension Association Registry. *Pulm Circ.* 2020; 10(4): 2045894020964342, doi: [10.1177/2045894020964342](https://doi.org/10.1177/2045894020964342), indexed in Pubmed: [33240488](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33240488/).
376. Schneider SR, Mayer LC, Lichtblau M, et al. Effect of a day-trip to altitude (2500 m) on exercise performance in pulmonary hypertension: randomised crossover trial. *ERJ Open Res.* 2021; 7(4): 00314–2021, doi: [10.1183/23120541.00314-2021](https://doi.org/10.1183/23120541.00314-2021), indexed in Pubmed: [34651040](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34651040/).
377. Makowski CT, Rissmiller RW, Bullington WM. Riociguat: a novel new drug for treatment of pulmonary hypertension. *Pharmacotherapy.* 2015; 35(5): 502–519, doi: [10.1002/phar.1592](https://doi.org/10.1002/phar.1592), indexed in Pubmed: [26011143](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26011143/).
378. Montani D, Savale L, Natali D, et al. Long-term response to calcium-channel blockers in non-idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2010; 31(15): 1898–1907, doi: [10.1093/eurheartj/ehq170](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq170), indexed in Pubmed: [20543192](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20543192/).
379. Galiè N, Ussia G, Passarelli P, et al. Role of pharmacologic tests in the treatment of primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol.* 1995; 75(3): 55A–62A, doi: [10.1016/s0002-9149\(99\)80384-1](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(99)80384-1), indexed in Pubmed: [7840056](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7840056/).
380. Clozel M, Maresta A, Humbert M. Endothelin receptor antagonists. *Handb Exp Pharmacol.* 2013; 218: 199–227, doi: [10.1007/978-3-642-38664-0\\_9](https://doi.org/10.1007/978-3-642-38664-0_9), indexed in Pubmed: [24092342](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24092342/).
381. Xing J, Cao Y, Yu Y, et al. In vitro micropatterned human pluripotent stem cell test ( $\mu$ P-HPST) for morphometric-based teratogen screening. *Sci Rep.* 2017; 7(1): 8491, doi: [10.1038/s41598-017-09178-1](https://doi.org/10.1038/s41598-017-09178-1), indexed in Pubmed: [28819231](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28819231/).
382. Galiè N, Olschewski H, Oudiz RJ, et al. Ambrisentan in Pulmonary Arterial Hypertension, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Efficacy Studies (ARIES) Group. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation.* 2008; 117(23): 3010–3019, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.107.742510](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.742510), indexed in Pubmed: [18506008](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18506008/).
383. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2002; 346(12): 896–903, doi: [10.1056/NEJMoa012212](https://doi.org/10.1056/NEJMoa012212), indexed in Pubmed: [11907289](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11907289/).
384. Humbert M, Segal ES, Kiely DG, et al. Results of European post-marketing surveillance of bosentan in pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2007; 30(2): 338–344, doi: [10.1183/09031936.00138706](https://doi.org/10.1183/09031936.00138706), indexed in Pubmed: [17504794](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17504794/).
385. Paul GA, Gibbs JS, Boobis AR, et al. Bosentan decreases the plasma concentration of sildenafil when coprescribed in pulmonary hypertension. *Br J Clin Pharmacol.* 2005; 60(1): 107–112, doi: [10.1111/j.1365-2125.2005.02383.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2005.02383.x), indexed in Pubmed: [15963102](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15963102/).
386. Weber C, Banken L, Birnboeck H, et al. Effect of the endothelin-receptor antagonist bosentan on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin. *J Clin Pharmacol.* 1999; 39(8): 847–854, doi: [10.1177/00912709922008380](https://doi.org/10.1177/00912709922008380), indexed in Pubmed: [10434238](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10434238/).
387. Wrishko RE, Dingemans J, Yu A, et al. Pharmacokinetic interaction between tadalafil and bosentan in healthy male subjects. *J Clin Pharmacol.* 2008; 48(5): 610–618, doi: [10.1177/0091270008315315](https://doi.org/10.1177/0091270008315315), indexed in Pubmed: [18305126](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18305126/).
388. Ghofrani HA, Osterloh IH, Grimminger F. Sildenafil: from angina to erectile dysfunction to pulmonary hypertension and beyond. *Nat Rev Drug Discov.* 2006; 5(8): 689–702, doi: [10.1038/nrd2030](https://doi.org/10.1038/nrd2030), indexed in Pubmed: [16883306](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16883306/).
389. Galiè N, Müller K, Scalise AV, et al. PATENT PLUS: a blinded, randomised and extension study of riociguat plus sildenafil in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2015; 45(5): 1314–1322, doi: [10.1183/09031936.00105914](https://doi.org/10.1183/09031936.00105914), indexed in Pubmed: [25657022](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25657022/).
390. Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al. Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER) Study Group. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2005; 353(20): 2148–2157, doi: [10.1056/NEJMoa050010](https://doi.org/10.1056/NEJMoa050010), indexed in Pubmed: [16291984](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16291984/).
391. Sastry BKS, Narasimhan C, Reddy NK, et al. Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43(7): 1149–1153, doi: [10.1016/j.jacc.2003.10.056](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2003.10.056), indexed in Pubmed: [15063421](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15063421/).
392. Simonneau G, Rubin LJ, Galiè N, et al. PACE Study Group. Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2008; 149(8): 521–530, doi: [10.7326/0003-4819-149-8-200810210-00004](https://doi.org/10.7326/0003-4819-149-8-200810210-00004), indexed in Pubmed: [18936500](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18936500/).
393. Galiè N, Brundage BH, Ghofrani HA, et al. Pulmonary Arterial Hypertension and Response to Tadalafil (PHIRST) Study Group. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation.* 2009; 119(22): 2894–2903, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.108.839274](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.839274), indexed in Pubmed: [19470885](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19470885/).
394. Schermuly RT, Janssen W, Weissmann N, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary hypertension. *Expert Opin Investig Drugs.* 2011; 20(4): 567–576, doi: [10.1517/13543784.2011.565048](https://doi.org/10.1517/13543784.2011.565048), indexed in Pubmed: [21391889](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21391889/).
395. Ghofrani HA, Galiè N, Grimminger F, et al. PATENT-1 Study Group. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2013; 369(4): 330–340, doi: [10.1056/NEJMoa1209655](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1209655), indexed in Pubmed: [23883378](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23883378/).
396. Galiè N, Manes A, Branzi A. Prostanoids for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Med.* 2003; 2(2): 123–137, doi: [10.1007/BF03256644](https://doi.org/10.1007/BF03256644), indexed in Pubmed: [14720012](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14720012/).
397. Jones DA, Benjamin CW, Linseman DA. Activation of thromboxane and prostacyclin receptors elicits opposing effects on vascular smooth muscle cell growth and mitogen-activated protein kinase signaling cascades. *Mol Pharmacol.* 1995; 48(5): 890–896, indexed in Pubmed: [7476920](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7476920/).
398. Sitbon O, Delcroix M, Bergot E, et al. EPITOME-2: An open-label study assessing the transition to a new formulation of intravenous epoprostenol in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am Heart J.* 2014; 167(2): 210–217, doi: [10.1016/j.ahj.2013.08.007](https://doi.org/10.1016/j.ahj.2013.08.007), indexed in Pubmed: [24439982](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24439982/).
399. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, et al. Primary Pulmonary Hypertension Study Group. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 1996; 334(5): 296–301, doi: [10.1056/NEJM199602013340504](https://doi.org/10.1056/NEJM199602013340504), indexed in Pubmed: [8532025](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8532025/).
400. Rubin LJ, Mendoza J, Hood M, et al. Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol). Results of a randomized trial. *Ann Intern Med.* 1990; 112(7): 485–491, doi: [10.7326/0003-4819-112-7-485](https://doi.org/10.7326/0003-4819-112-7-485), indexed in Pubmed: [2107780](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2107780/).
401. Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2000; 132(6): 425–434, doi: [10.7326/0003-4819-132-6-200003210-00002](https://doi.org/10.7326/0003-4819-132-6-200003210-00002), indexed in Pubmed: [10733441](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10733441/).
402. Krowka MJ, Frantz RP, McGoon MD, et al. Improvement in pulmonary hemodynamics during intravenous epoprostenol (prostacyclin): A study of 15 patients with moderate to severe portopulmonary hypertension. *Hepatology.* 1999; 30(3): 641–648, doi: [10.1002/hep.510300307](https://doi.org/10.1002/hep.510300307), indexed in Pubmed: [10462369](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10462369/).
403. Nunes H, Humbert M, Sitbon O, et al. Prognostic factors for survival in human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 167(10): 1433–1439, doi: [10.1164/rccm.200204-330OC](https://doi.org/10.1164/rccm.200204-330OC), indexed in Pubmed: [12615632](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12615632/).
404. Rosenzweig EB, Kerstein D, Barst RJ. Long-term prostacyclin for pulmonary hypertension with associated congenital heart defects. *Circulation.* 1999; 99(14): 1858–1865, doi: [10.1161/01.cir.99.14.1858](https://doi.org/10.1161/01.cir.99.14.1858), indexed in Pubmed: [10199883](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10199883/).
405. Boucly A, O'Connell C, Savale L, et al. [Tunnelled central venous line-associated infections in patients with pulmonary arterial hypertension treated with intravenous prostacyclin]. *Presse Med.* 2016; 45(1): 20–28, doi: [10.1016/j.lpm.2015.10.001](https://doi.org/10.1016/j.lpm.2015.10.001), indexed in Pubmed: [26547673](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26547673/).
406. Doran AK, Ivy DD, Barst RJ, et al. Scientific Leadership Council of the Pulmonary Hypertension Association. Guidelines for the prevention

- of central venous catheter-related blood stream infections with prostanoid therapy for pulmonary arterial hypertension. *Int J Clin Pract Suppl.* 2008(160): 5–9, doi: [10.1111/j.1742-1241.2008.01811.x](https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2008.01811.x), indexed in Pubmed: [18638170](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18638170/).
407. Olschewski H, Simonneau G, Galie N, et al. Aerosolized Iloprost Randomized Study Group. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 2002; 347(5): 322–329, doi: [10.1056/NEJMoa020204](https://doi.org/10.1056/NEJMoa020204), indexed in Pubmed: [12151469](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12151469/).
  408. Simonneau G, Barst RJ, Galie N, et al. Treprostinil Study Group. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 165(6): 800–804, doi: [10.1164/ajrccm.165.6.2106079](https://doi.org/10.1164/ajrccm.165.6.2106079), indexed in Pubmed: [11897647](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11897647/).
  409. Bourge RC, Waxman AB, Gomberg-Maitland M, et al. Treprostinil administered to treat pulmonary arterial hypertension using a fully implantable programmable intravascular delivery system: results of the DellVery for PAH trial. *Chest.* 2016; 150(1): 27–34, doi: [10.1016/j.chest.2015.11.005](https://doi.org/10.1016/j.chest.2015.11.005), indexed in Pubmed: [27396777](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27396777/).
  410. Richter MJ, Harutyunova S, Bollmann T, et al. Long-term safety and outcome of intravenous treprostinil via an implanted pump in pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant.* 2018; 37(10): 1235–1244, doi: [10.1016/j.healun.2018.06.006](https://doi.org/10.1016/j.healun.2018.06.006), indexed in Pubmed: [30293617](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30293617/).
  411. McLaughlin VV, Benza RL, Rubin LJ, et al. Addition of inhaled treprostinil to oral therapy for pulmonary arterial hypertension: a randomized controlled clinical trial. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 55(18): 1915–1922, doi: [10.1016/j.jacc.2010.01.027](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.01.027), indexed in Pubmed: [20430262](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20430262/).
  412. Tapson VF, Jing ZC, Xu KF, et al. FREEDOM-C2 Study Team. Oral treprostinil for the treatment of pulmonary arterial hypertension in patients receiving background endothelin receptor antagonist and phosphodiesterase type 5 inhibitor therapy (the FREEDOM-C2 study): a randomized controlled trial. *Chest.* 2013; 144(3): 952–958, doi: [10.1378/chest.12-2875](https://doi.org/10.1378/chest.12-2875), indexed in Pubmed: [23669822](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23669822/).
  413. Tapson VF, Torres F, Kermeen F, et al. Oral treprostinil for the treatment of pulmonary arterial hypertension in patients on background endothelin receptor antagonist and/or phosphodiesterase type 5 inhibitor therapy (the FREEDOM-C study): a randomized controlled trial. *Chest.* 2012; 142(6): 1383–1390, doi: [10.1378/chest.11-2212](https://doi.org/10.1378/chest.11-2212), indexed in Pubmed: [22628490](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22628490/).
  414. Jing ZC, Parikh K, Pulido T, et al. Efficacy and safety of oral treprostinil monotherapy for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a randomized, controlled trial. *Circulation.* 2013; 127(5): 624–633, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.112.124388](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.124388), indexed in Pubmed: [23307827](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23307827/).
  415. White RJ, Jerjes-Sanchez C, Bohns Meyer GM, et al. FREEDOM-EV Investigators. Combination therapy with oral treprostinil for pulmonary arterial hypertension. A double-blind placebo-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020; 201(6): 707–717, doi: [10.1164/rccm.201908-1640OC](https://doi.org/10.1164/rccm.201908-1640OC), indexed in Pubmed: [31765604](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31765604/).
  416. Barst RJ, McGoon M, McLaughlin V, et al. Beraprost Study Group. Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41(12): 2119–2125, doi: [10.1016/s0735-1097\(03\)00463-7](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(03)00463-7), indexed in Pubmed: [12821234](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12821234/).
  417. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. Arterial Pulmonary Hypertension and Beraprost European (ALPHABET) Study Group. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 39(9): 1496–1502, doi: [10.1016/s0735-1097\(02\)01786-2](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(02)01786-2), indexed in Pubmed: [11985913](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11985913/).
  418. Simonneau G, Torbicki A, Hoeper MM, et al. Selexipag: an oral, selective prostacyclin receptor agonist for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2012; 40(4): 874–880, doi: [10.1183/09031936.00137511](https://doi.org/10.1183/09031936.00137511), indexed in Pubmed: [22362844](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22362844/).
  419. Sitbon O, Channick R, Chin KM, et al. GRIPHON Investigators. Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2015; 373(26): 2522–2533, doi: [10.1056/NEJMoa1503184](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1503184), indexed in Pubmed: [26699168](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26699168/).
  420. Hoeper MM, McLaughlin VV, Barberá JA, et al. Initial combination therapy with ambrisentan and tadalafil and mortality in patients with pulmonary arterial hypertension: a secondary analysis of the results from the randomised, controlled AMBITION study. *Lancet Respir Med.* 2016; 4(11): 894–901, doi: [10.1016/S2213-2600\(16\)30307-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30307-1), indexed in Pubmed: [27745818](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27745818/).
  421. Chin KM, Sitbon O, Doelberg M, et al. Three- versus two-drug therapy for patients with newly diagnosed pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2021; 78(14): 1393–1403, doi: [10.1016/j.jacc.2021.07.057](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.07.057), indexed in Pubmed: [34593120](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34593120/).
  422. Badagliacca R, D'Alto M, Ghio S, et al. Risk reduction and hemodynamics with initial combination therapy in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021; 203(4): 484–492, doi: [10.1164/rccm.202004-1006oc](https://doi.org/10.1164/rccm.202004-1006oc), indexed in Pubmed: [32857597](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32857597/).
  423. Hassoun PM, Zamanian RT, Damico R, et al. Ambrisentan and tadalafil up-front combination therapy in scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015; 192(9): 1102–1110, doi: [10.1164/rccm.201507-1398OC](https://doi.org/10.1164/rccm.201507-1398OC), indexed in Pubmed: [26360334](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26360334/).
  424. Kirtania L, Maiti R, Srinivasan A, et al. Effect of combination therapy of endothelin receptor antagonist and phosphodiesterase-5 inhibitor on clinical outcome and pulmonary haemodynamics in patients with pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis. *Clin Drug Investig.* 2019; 39(11): 1031–1044, doi: [10.1007/s40261-019-00841-1](https://doi.org/10.1007/s40261-019-00841-1), indexed in Pubmed: [31420854](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31420854/).
  425. Montani D, Lau EM, Dorfmueller P, et al. Pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J.* 2016; 47(5): 1518–1534, doi: [10.1183/13993003.00026-2016](https://doi.org/10.1183/13993003.00026-2016), indexed in Pubmed: [27009171](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27009171/).
  426. Sitbon O, Jais X, Savale L, et al. Upfront triple combination therapy in pulmonary arterial hypertension: a pilot study. *Eur Respir J.* 2014; 43(6): 1691–1697, doi: [10.1183/09031936.00116313](https://doi.org/10.1183/09031936.00116313), indexed in Pubmed: [24627535](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24627535/).
  427. D'Alto M, Badagliacca R, Argiento P, et al. Risk reduction and right heart reverse remodeling by upfront triple combination therapy in pulmonary arterial hypertension. *Chest.* 2020; 157(2): 376–383, doi: [10.1016/j.chest.2019.09.009](https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.09.009), indexed in Pubmed: [31563498](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31563498/).
  428. Boucly A, Savale L, Jais X, et al. Association between initial treatment strategy and long-term survival in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021; 204(7): 842–854, doi: [10.1164/rccm.202009-3698oc](https://doi.org/10.1164/rccm.202009-3698oc), indexed in Pubmed: [34185620](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34185620/).
  429. Hoeper MM, Al-Hiti H, Benza RL, et al. REPLACE investigators. Switching to riociguat versus maintenance therapy with phosphodiesterase-5 inhibitors in patients with pulmonary arterial hypertension (REPLACE): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2021; 9(6): 573–584, doi: [10.1016/S2213-2600\(20\)30532-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30532-4), indexed in Pubmed: [33773120](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33773120/).
  430. Sitbon O, Cottin V, Canuet M, et al. Initial combination therapy of macitentan and tadalafil in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2020; 56(3): 2000673, doi: [10.1183/13993003.00673-2020](https://doi.org/10.1183/13993003.00673-2020), indexed in Pubmed: [32350101](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32350101/).
  431. Coghlan JG, Channick R, Chin K, et al. Targeting the prostacyclin pathway with selexipag in patients with pulmonary arterial hypertension receiving double combination therapy: insights from the randomized controlled GRIPHON study. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2018; 18(1): 37–47, doi: [10.1007/s40256-017-0262-z](https://doi.org/10.1007/s40256-017-0262-z), indexed in Pubmed: [29307087](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29307087/).
  432. Lajoie AC, Lauzière G, Lega JC, et al. Combination therapy versus monotherapy for pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis. *Lancet Respir Med.* 2016; 4(4): 291–305, doi: [10.1016/S2213-2600\(16\)00027-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)00027-8), indexed in Pubmed: [26935844](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26935844/).
  433. Hoeper MM, Pausch C, Grünig E, et al. Temporal trends in pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry. *Eur Respir J.* 2022; 59(6): 2102024, doi: [10.1183/13993003.02024-2021](https://doi.org/10.1183/13993003.02024-2021), indexed in Pubmed: [34675047](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34675047/).
  434. Zelt JGE, Sugarman J, Weatherald J, et al. Mortality trends in pulmonary arterial hypertension in Canada: a temporal analysis of survival per ESC/ERS guideline era. *Eur Respir J.* 2022; 59(6): 2101552, doi: [10.1183/13993003.01552-2021](https://doi.org/10.1183/13993003.01552-2021), indexed in Pubmed: [34675044](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34675044/).
  435. Hoeper MM, Simonneau G, Corris PA, et al. RESPITE: switching to riociguat in pulmonary arterial hypertension patients with inadequate response to phosphodiesterase-5 inhibitors. *Eur Respir J.* 2017; 50(3): 1602425, doi: [10.1183/13993003.02425-2016](https://doi.org/10.1183/13993003.02425-2016), indexed in Pubmed: [28889107](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28889107/).
  436. Bartolome SD, Sood N, Shah TG, et al. Mortality in patients with pulmonary arterial hypertension treated with continuous prostanoids. *Chest.*

- 2018; 154(3): 532–540, doi: [10.1016/j.chest.2018.03.050](https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.03.050), indexed in PubMed: [29679599](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29679599/).
437. Galiè N, Jansa P, Pulido T, et al. SERAPHIN haemodynamic substudy: the effect of the dual endothelin receptor antagonist macitentan on haemodynamic parameters and NT-proBNP levels and their association with disease progression in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2017; 38(15): 1147–1155, doi: [10.1093/eurheartj/ehx025](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx025), indexed in PubMed: [28329315](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28329315/).
438. Simonneau G, Rubin LJ, Galiè N, et al. PACES Study Group. Long-term sildenafil added to intravenous epoprostenol in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant*. 2014; 33(7): 689–697, doi: [10.1016/j.healun.2014.02.019](https://doi.org/10.1016/j.healun.2014.02.019), indexed in PubMed: [24815795](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24815795/).
439. Benza RL, Seeger W, McLaughlin VV, et al. Long-term effects of inhaled treprostinil in patients with pulmonary arterial hypertension: the Treprostinil Sodium Inhalation Used in the Management of Pulmonary Arterial Hypertension (TRIUMPH) study open-label extension. *J Heart Lung Transplant*. 2011; 30(12): 1327–1333, doi: [10.1016/j.healun.2011.08.019](https://doi.org/10.1016/j.healun.2011.08.019), indexed in PubMed: [22055098](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22055098/).
440. Rubin LJ, Galiè N, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a long-term extension study (PATENT-2). *Eur Respir J*. 2015; 45(5): 1303–1313, doi: [10.1183/09031936.00090614](https://doi.org/10.1183/09031936.00090614), indexed in PubMed: [25614164](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25614164/).
441. Hoeper MM, Leuchte H, Halank M, et al. Combining inhaled iloprost with bosentan in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2006; 28(4): 691–694, doi: [10.1183/09031936.06.00057906](https://doi.org/10.1183/09031936.06.00057906), indexed in PubMed: [17012628](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17012628/).
442. McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A, et al. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 174(11): 1257–1263, doi: [10.1164/rccm.200603-358OC](https://doi.org/10.1164/rccm.200603-358OC), indexed in PubMed: [16946127](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16946127/).
443. Badesch DB, Feldman J, Keogh A, et al. ARIES-3: ambrisentan therapy in a diverse population of patients with pulmonary hypertension. *Cardiovasc Ther*. 2012; 30(2): 93–99, doi: [10.1111/j.1755-5922.2011.00279.x](https://doi.org/10.1111/j.1755-5922.2011.00279.x), indexed in PubMed: [21884013](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21884013/).
444. Dardi F, Manes A, Palazzini M, et al. Combining bosentan and sildenafil in pulmonary arterial hypertension patients failing monotherapy: real-world insights. *Eur Respir J*. 2015; 46(2): 414–421, doi: [10.1183/09031936.00209914](https://doi.org/10.1183/09031936.00209914), indexed in PubMed: [26022952](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26022952/).
445. Iversen K, Jensen AS, Jensen TV, et al. Combination therapy with bosentan and sildenafil in Eisenmenger syndrome: a randomized, placebo-controlled, double-blinded trial. *Eur Heart J*. 2010; 31(9): 1124–1131, doi: [10.1093/eurheartj/ehq011](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq011), indexed in PubMed: [20202971](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20202971/).
446. Vizza CD, Jansa P, Teal S, et al. Sildenafil dosed concomitantly with bosentan for adult pulmonary arterial hypertension in a randomized controlled trial. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017; 17(1): 239, doi: [10.1186/s12872-017-0674-3](https://doi.org/10.1186/s12872-017-0674-3), indexed in PubMed: [28874133](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28874133/).
447. Hoeper MM, Huscher D, Ghofrani HA, et al. Elderly patients diagnosed with idiopathic pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry. *Int J Cardiol*. 2013; 168(2): 871–880, doi: [10.1016/j.ijcard.2012.10.026](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.10.026), indexed in PubMed: [23164592](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23164592/).
448. Khou V, Anderson JJ, Strange G, et al. Diagnostic delay in pulmonary arterial hypertension: Insights from the Australian and New Zealand pulmonary hypertension registry. *Respirology*. 2020; 25(8): 863–871, doi: [10.1111/resp.13768](https://doi.org/10.1111/resp.13768), indexed in PubMed: [31997504](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31997504/).
449. McLaughlin VV, Vachiery JL, Oudiz RJ, et al. Patients with pulmonary arterial hypertension with and without cardiovascular risk factors: Results from the AMBITION trial. *J Heart Lung Transplant*. 2019; 38(12): 1286–1295, doi: [10.1016/j.healun.2019.09.010](https://doi.org/10.1016/j.healun.2019.09.010), indexed in PubMed: [31648845](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31648845/).
450. Opitz CF, Hoeper MM, Gibbs JS, et al. Pre-capillary, combined, and post-capillary pulmonary hypertension: a pathophysiological continuum. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 68(4): 368–378, doi: [10.1016/j.jacc.2016.05.047](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.05.047), indexed in PubMed: [27443433](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27443433/).
451. Lewis RA, Thompson AA, Billings CG, et al. Mild parenchymal lung disease and/or low diffusion capacity impacts survival and treatment response in patients diagnosed with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2020; 55(6): 2000041, doi: [10.1183/13993003.00041-2020](https://doi.org/10.1183/13993003.00041-2020), indexed in PubMed: [32108045](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32108045/).
452. Valentin S, Maurac A, Sitbon O, et al. Outcomes of patients with decreased arterial oxyhaemoglobin saturation on pulmonary arterial hypertension drugs. *Eur Respir J*. 2021; 58(5): 2004066, doi: [10.1183/13993003.04066-2020](https://doi.org/10.1183/13993003.04066-2020), indexed in PubMed: [33875491](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33875491/).
453. Rosenkranz S, Channick R, Chin KM, et al. The impact of comorbidities on selexipag treatment effect in patients with pulmonary arterial hypertension: insights from the GRIPHON study. *Eur J Heart Fail*. 2022; 24(1): 205–214, doi: [10.1002/ehfj.2369](https://doi.org/10.1002/ehfj.2369), indexed in PubMed: [34806261](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34806261/).
454. Khan MS, Memon MM, Amin E, et al. Use of balloon atrial septostomy in patients with advanced pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2019; 156(1): 53–63, doi: [10.1016/j.chest.2019.03.003](https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.03.003), indexed in PubMed: [30910639](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30910639/).
455. Sandoval J, Gaspar J, Pulido T, et al. Graded balloon dilation atrial septostomy in severe primary pulmonary hypertension. A therapeutic alternative for patients nonresponsive to vasodilator treatment. *J Am Coll Cardiol*. 1998; 32(2): 297–304, doi: [10.1016/s0735-1097\(98\)00238-1](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(98)00238-1), indexed in PubMed: [9708453](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9708453/).
456. Aggarwal M, Grady RM, Choudhry S, et al. Potts shunt improves right ventricular function and coupling with pulmonary circulation in children with suprasystemic pulmonary arterial hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2018; 11(12): e007964, doi: [10.1161/CIRCIMAGING.118.007964](https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.118.007964), indexed in PubMed: [30558504](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30558504/).
457. Baruteau AE, Belli E, Boudjemline Y, et al. Palliative Potts shunt for the treatment of children with drug-refractory pulmonary arterial hypertension: updated data from the first 24 patients. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2015; 47(3): e105–e110, doi: [10.1093/ejcts/ezu445](https://doi.org/10.1093/ejcts/ezu445), indexed in PubMed: [25475943](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25475943/).
458. Grady RM, Canter MW, Wan F, et al. International Registry Potts Shunt. Pulmonary-to-systemic arterial shunt to Treat children with severe pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2021; 78(5): 468–477, doi: [10.1016/j.jacc.2021.05.039](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.05.039), indexed in PubMed: [34325836](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34325836/).
459. Rosenzweig EB, Ankola A, Krishnan U, et al. A novel unidirectional-valved shunt approach for end-stage pulmonary arterial hypertension: Early experience in adolescents and adults. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2021; 161(4): 1438–1446.e2, doi: [10.1016/j.jtcvs.2019.10.149](https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2019.10.149), indexed in PubMed: [31839227](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31839227/).
460. Ciarka A, Doan Vi, Velez-Roa S, et al. Prognostic significance of sympathetic nervous system activation in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010; 181(11): 1269–1275, doi: [10.1164/rccm.200912-1856OC](https://doi.org/10.1164/rccm.200912-1856OC), indexed in PubMed: [2194810](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2194810/).
461. Velez-Roa S, Ciarka A, Najem B, et al. Increased sympathetic nerve activity in pulmonary artery hypertension. *Circulation*. 2004; 110(10): 1308–1312, doi: [10.1161/01.CIR.0000140724.90898.D3](https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000140724.90898.D3), indexed in PubMed: [15337703](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15337703/).
462. Juratsch CE, Jengo JA, Castagna J, et al. Experimental pulmonary hypertension produced by surgical and chemical denervation of the pulmonary vasculature. *Chest*. 1980; 77(4): 525–530, doi: [10.1378/chest.77.4.525](https://doi.org/10.1378/chest.77.4.525), indexed in PubMed: [7357977](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7357977/).
463. Rothman A, Jonas M, Castel D, et al. Pulmonary artery denervation using catheter-based ultrasonic energy. *EuroIntervention*. 2019; 15(8): 722–730, doi: [10.4244/EIJ-D-18-01082](https://doi.org/10.4244/EIJ-D-18-01082), indexed in PubMed: [31062694](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31062694/).
464. Chen SL, Zhang FF, Xu J, et al. Pulmonary artery denervation to treat pulmonary arterial hypertension: the single-center, prospective, first-in-man PADN-1 study (first-in-man pulmonary artery denervation for treatment of pulmonary artery hypertension). *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62(12): 1092–1100, doi: [10.1016/j.jacc.2013.05.075](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.05.075), indexed in PubMed: [23850902](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23850902/).
465. Rothman AMK, Vachiery JL, Howard LS, et al. Intravascular ultrasound pulmonary artery denervation to treat pulmonary arterial hypertension (TROPHY1): multicenter, early feasibility study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2020; 13(8): 989–999, doi: [10.1016/j.jcin.2019.12.027](https://doi.org/10.1016/j.jcin.2019.12.027), indexed in PubMed: [32327095](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32327095/).
466. Szyrymf B, Souza R, Bertoletti L, et al. Prognostic factors of acute heart failure in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2010; 35(6): 1286–1293, doi: [10.1183/09031936.00070209](https://doi.org/10.1183/09031936.00070209), indexed in PubMed: [19897557](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19897557/).
467. Campo A, Mathai SC, Le Pavec J, et al. Outcomes of hospitalisation for right heart failure in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2011; 38(2): 359–367, doi: [10.1183/09031936.00148310](https://doi.org/10.1183/09031936.00148310), indexed in PubMed: [21310884](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21310884/).
468. Hoeper MM, Benza RL, Corris P, et al. Intensive care, right ventricular support and lung transplantation in patients with pulmonary hyper-



- tension. *Eur Respir J.* 2019; 53(1): 1801906, doi: [10.1183/13993003.01906-2018](https://doi.org/10.1183/13993003.01906-2018), indexed in Pubmed: 30545979.
469. Kapur NK, Esposito ML, Bader Y, et al. Mechanical circulatory support devices for acute right ventricular failure. *Circulation.* 2017; 136(3): 314–326, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025290](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025290), indexed in Pubmed: 28716832.
470. Konstam MA, Kiernan MS, Bernstein D, et al. American Heart Association Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia. Evaluation and management of right-sided heart failure: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2018; 137(20): e578–e622, doi: [10.1161/CIR.0000000000000560](https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000560), indexed in Pubmed: 29650544.
471. Olsson KM, Richter MJ, Kamp JC, et al. Refined risk stratification in pulmonary arterial hypertension and timing of lung transplantation. *Eur Respir J.* 2022; 60(2): 2103087, doi: [10.1183/13993003.03087-2021](https://doi.org/10.1183/13993003.03087-2021), indexed in Pubmed: 35144993.
472. Moser B, Jaksch P, Taghavi S, et al. Lung transplantation for idiopathic pulmonary arterial hypertension on intraoperative and postoperatively prolonged extracorporeal membrane oxygenation provides optimally controlled reperfusion and excellent outcome. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2018; 53(1): 178–185, doi: [10.1093/ejcts/ezx212](https://doi.org/10.1093/ejcts/ezx212), indexed in Pubmed: 28950326.
473. Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. International Society of Heart and Lung Transplantation. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th adult lung and heart-lung transplant report-2012. *J Heart Lung Transplant.* 2012; 31(10): 1073–1086, doi: [10.1016/j.healun.2012.08.004](https://doi.org/10.1016/j.healun.2012.08.004), indexed in Pubmed: 22975097.
474. Egan TM, Edwards LB. Effect of the lung allocation score on lung transplantation in the United States. *J Heart Lung Transplant.* 2016; 35(4): 433–439, doi: [10.1016/j.healun.2016.01.010](https://doi.org/10.1016/j.healun.2016.01.010), indexed in Pubmed: 26922274.
475. Savale L, Le Pavec J, Mercier O, et al. Impact of high-priority allocation on lung and heart-lung transplantation for pulmonary hypertension. *Ann Thorac Surg.* 2017; 104(2): 404–411, doi: [10.1016/j.athoracsur.2017.02.034](https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2017.02.034), indexed in Pubmed: 28527964.
476. Yusen RD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-second Official Adult Lung and Heart-Lung Transplantation Report—2015; Focus Theme: Early Graft Failure. *J Heart Lung Transplant.* 2015; 34(10): 1264–1277, doi: [10.1016/j.healun.2015.08.014](https://doi.org/10.1016/j.healun.2015.08.014), indexed in Pubmed: 26454740.
477. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2021; 42(5): 373–398, doi: [10.1093/eurheartj/ehaa612](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612), indexed in Pubmed: 32860505.
478. Wanamaker B, Cascino T, McLaughlin V, et al. Atrial arrhythmias in pulmonary hypertension: pathogenesis, prognosis and management. *Arrhythm Electrophysiol Rev.* 2018; 7(1): 43–48, doi: [10.15420/aer.2018.3.2](https://doi.org/10.15420/aer.2018.3.2), indexed in Pubmed: 29636972.
479. Andersen MØ, Diederichsen SZ, Svendsen JH, et al. Assessment of cardiac arrhythmias using long-term continuous monitoring in patients with pulmonary hypertension. *Int J Cardiol.* 2021; 334: 110–115, doi: [10.1016/j.ijcard.2021.03.047](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2021.03.047), indexed in Pubmed: 33819493.
480. Olsson KM, Nickel NP, Tongers J, et al. Atrial flutter and fibrillation in patients with pulmonary hypertension. *Int J Cardiol.* 2013; 167(5): 2300–2305, doi: [10.1016/j.ijcard.2012.06.024](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.06.024), indexed in Pubmed: 22727973.
481. Wen Li, Sun ML, An P, et al. Frequency of supraventricular arrhythmias in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol.* 2014; 114(9): 1420–1425, doi: [10.1016/j.amjcard.2014.07.079](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.07.079), indexed in Pubmed: 25217453.
482. Luesebrink U, Fischer D, Gezgin F, et al. Ablation of typical right atrial flutter in patients with pulmonary hypertension. *Heart Lung Circ.* 2012; 21(11): 695–699, doi: [10.1016/j.hlc.2012.06.005](https://doi.org/10.1016/j.hlc.2012.06.005), indexed in Pubmed: 22795737.
483. Santangeli P, Zado ES, Hutchinson MD, et al. Prevalence and distribution of focal triggers in persistent and long-standing persistent atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2016; 13(2): 374–382, doi: [10.1016/j.hrthm.2015.10.023](https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2015.10.023), indexed in Pubmed: 26477712.
484. Ghigna MR, Guignabert C, Montani D, et al. BMPR2 mutation status influences bronchial vascular changes in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2016; 48(6): 1668–1681, doi: [10.1183/13993003.00464-2016](https://doi.org/10.1183/13993003.00464-2016), indexed in Pubmed: 27811071.
485. Rasciti E, Sverzellati N, Silva M, et al. Bronchial artery embolization for the treatment of haemoptysis in pulmonary hypertension. *Radiol Med.* 2017; 122(4): 257–264, doi: [10.1007/s11547-016-0714-6](https://doi.org/10.1007/s11547-016-0714-6), indexed in Pubmed: 28025781.
486. Yang S, Wang J, Kuang T, et al. Efficacy and safety of bronchial artery embolization on hemoptysis in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a pilot prospective cohort study. *Crit Care Med.* 2019; 47(3): e182–e189, doi: [10.1097/CCM.0000000000003578](https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000003578), indexed in Pubmed: 30531186.
487. Demerouti EA, Manginas AN, Athanassopoulos GD, et al. Complications leading to sudden cardiac death in pulmonary arterial hypertension. *Respir Care.* 2013; 58(7): 1246–1254, doi: [10.4187/respcare.02252](https://doi.org/10.4187/respcare.02252), indexed in Pubmed: 23271814.
488. Kreibich M, Siepe M, Kroll J, et al. Aneurysms of the pulmonary artery. *Circulation.* 2015; 131(3): 310–316, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012907](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012907), indexed in Pubmed: 25601950.
489. Mak SM, Strickland N, Gopalan D. Complications of pulmonary hypertension: a pictorial review. *Br J Radiol.* 2017; 90(1070): 20160745, doi: [10.1259/bjr.20160745](https://doi.org/10.1259/bjr.20160745), indexed in Pubmed: 27925469.
490. Nuche J, Montero Cabezas JM, Alonso Charterina S, et al. Management of incidentally diagnosed pulmonary artery dissection in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2019; 56(1): 210–212, doi: [10.1093/ejcts/ezy387](https://doi.org/10.1093/ejcts/ezy387), indexed in Pubmed: 30534961.
491. Russo V, Zompatori M, Galiè N. Extensive right pulmonary artery dissection in a young patient with chronic pulmonary hypertension. *Heart.* 2012; 98(3): 265–266, doi: [10.1136/heartjnl-2011-301132](https://doi.org/10.1136/heartjnl-2011-301132), indexed in Pubmed: 22155730.
492. Żyłkowska J, Kurzyńska M, Florkczyk M, et al. Pulmonary artery dilatation correlates with the risk of unexpected death in chronic arterial or thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest.* 2012; 142(6): 1406–1416, doi: [10.1378/chest.11-2794](https://doi.org/10.1378/chest.11-2794), indexed in Pubmed: 22797193.
493. Florkczyk M, Wieteska M, Kurzyńska M, et al. Acute and chronic dissection of pulmonary artery: new challenges in pulmonary arterial hypertension? *Pulm Circ.* 2018; 8(2): 2045893217749114, doi: [10.1177/2045893217749114](https://doi.org/10.1177/2045893217749114), indexed in Pubmed: 29251549.
494. Velázquez Martín M, Montero Cabezas JM, Huertas S, et al. Clinical relevance of adding intravascular ultrasound to coronary angiography for the diagnosis of extrinsic left main coronary artery compression by a pulmonary artery aneurysm in pulmonary hypertension. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2021; 98(4): 691–700, doi: [10.1002/ccd.29194](https://doi.org/10.1002/ccd.29194), indexed in Pubmed: 32790221.
495. Torres F, Farber H, Ristic A, et al. Efficacy and safety of ralinepag, a novel oral IP agonist, in PAH patients on mono or dual background therapy: results from a phase 2 randomised, parallel group, placebo-controlled trial. *Eur Respir J.* 2019; 54(4): 1901030, doi: [10.1183/13993003.01030-2019](https://doi.org/10.1183/13993003.01030-2019), indexed in Pubmed: 31391223.
496. Humbert M, McLaughlin V, Gibbs JS, et al. PULSAR Trial Investigators. Sotatercept for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2021; 384(13): 1204–1215, doi: [10.1056/NEJMoa2024277](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2024277), indexed in Pubmed: 33789009.
497. Chin KM, Channick RN, Rubin LJ. Is methamphetamine use associated with idiopathic pulmonary arterial hypertension? *Chest.* 2006; 130(6): 1657–1663, doi: [10.1378/chest.130.6.1657](https://doi.org/10.1378/chest.130.6.1657), indexed in Pubmed: 17166979.
498. Zamanian RT, Hedlin H, Greunwald P, et al. Features and outcomes of methamphetamine-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018; 197(6): 788–800, doi: [10.1164/rccm.201705-0943OC](https://doi.org/10.1164/rccm.201705-0943OC), indexed in Pubmed: 28934596.
499. Savale L, Sattler C, Günther S, et al. Pulmonary arterial hypertension in patients treated with interferon. *Eur Respir J.* 2014; 44(6): 1627–1634, doi: [10.1183/09031936.00057914](https://doi.org/10.1183/09031936.00057914), indexed in Pubmed: 25323231.
500. Weatherald J, Chaumais MC, Savale L, et al. Long-term outcomes of dasatinib-induced pulmonary arterial hypertension: a population-based study. *Eur Respir J.* 2017; 50(1): 1700217, doi: [10.1183/13993003.00217-2017](https://doi.org/10.1183/13993003.00217-2017), indexed in Pubmed: 28751413.

501. Lyon A, López-Fernández T, Couch L, et al. ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J*. 2022; ehac244, doi: [10.1093/eurheartj/ehac244](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244), indexed in Pubmed: 36017568.
502. Avouac J, Airò P, Meune C, et al. Prevalence of pulmonary hypertension in systemic sclerosis in European Caucasians and metaanalysis of 5 studies. *J Rheumatol*. 2010; 37(11): 2290–2298, doi: [10.3899/jrheum.100245](https://doi.org/10.3899/jrheum.100245), indexed in Pubmed: 20810505.
503. Launay D, Montani D, Hassoun PM, et al. Clinical phenotypes and survival of pre-capillary pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *PLoS One*. 2018; 13(5): e0197112, doi: [10.1371/journal.pone.0197112](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0197112), indexed in Pubmed: 29763468.
504. Launay D, Sobanski V, Hachulla E, et al. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: different phenotypes. *Eur Respir Rev*. 2017; 26(145): 170056, doi: [10.1183/16000617.0056-2017](https://doi.org/10.1183/16000617.0056-2017), indexed in Pubmed: 28954767.
505. Hachulla E, Jais X, Cinquetti G, et al. French Collaborators Recruiting Members(\*). Pulmonary arterial hypertension associated with systemic lupus erythematosus: results from the french pulmonary hypertension registry. *Chest*. 2018; 153(1): 143–151, doi: [10.1016/j.chest.2017.08.014](https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.08.014), indexed in Pubmed: 28851621.
506. Jais X, Launay D, Yaici A, et al. Immunosuppressive therapy in lupus and mixed connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension: a retrospective analysis of twenty-three cases. *Arthritis Rheum*. 2008; 58(2): 521–531, doi: [10.1002/art.23303](https://doi.org/10.1002/art.23303), indexed in Pubmed: 18240255.
507. Qian J, Li M, Zhang X, et al. Long-term prognosis of patients with systemic lupus erythematosus-associated pulmonary arterial hypertension: CSTAR-PAH cohort study. *Eur Respir J*. 2019; 53(2): 1800081, doi: [10.1183/13993003.00081-2018](https://doi.org/10.1183/13993003.00081-2018), indexed in Pubmed: 30635295.
508. Sanges S, Yelnik CM, Sitbon O, et al. Pulmonary arterial hypertension in idiopathic inflammatory myopathies: Data from the French pulmonary hypertension registry and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(39): e4911, doi: [10.1097/MD.0000000000004911](https://doi.org/10.1097/MD.0000000000004911), indexed in Pubmed: 27684828.
509. Wang J, Li M, Wang Q, et al. Pulmonary arterial hypertension associated with primary Sjögren's syndrome: a multicentre cohort study from China. *Eur Respir J*. 2020; 56(5): 1902157, doi: [10.1183/13993003.02157-2019](https://doi.org/10.1183/13993003.02157-2019), indexed in Pubmed: 32616590.
510. Montani D, Henry J, O'Connell C, et al. Association between rheumatoid arthritis and pulmonary hypertension: data from the french pulmonary hypertension registry. *Respiration*. 2018; 95(4): 244–250, doi: [10.1159/000485631](https://doi.org/10.1159/000485631), indexed in Pubmed: 29490304.
511. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 173(9): 1023–1030, doi: [10.1164/rccm.200510-1668OC](https://doi.org/10.1164/rccm.200510-1668OC), indexed in Pubmed: 16456139.
512. Humbert M, Khaltaev N, Bousquet J, et al. Pulmonary hypertension: from an orphan disease to a public health problem. *Chest*. 2007; 132(2): 365–367, doi: [10.1378/chest.07-0903](https://doi.org/10.1378/chest.07-0903), indexed in Pubmed: 17699126.
513. Günther S, Jais X, Maitre S, et al. Computed tomography findings of pulmonary venoocclusive disease in scleroderma patients presenting with precapillary pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum*. 2012; 64(9): 2995–3005, doi: [10.1002/art.34501](https://doi.org/10.1002/art.34501), indexed in Pubmed: 22549387.
514. Hsu S, Kokkonen-Simon KM, Kirk JA, et al. Right ventricular myofibrillar functional differences in humans with systemic sclerosis-associated versus idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2018; 137(22): 2360–2370, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.117.033147](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.033147), indexed in Pubmed: 29352073.
515. Chauvelot L, Gamondes D, Berthiller J, et al. Hemodynamic response to treatment and outcomes in pulmonary hypertension associated with interstitial lung disease versus pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: data from a study identifying prognostic factors in pulmonary hypertension associated with interstitial lung disease. *Arthritis Rheumatol*. 2021; 73(2): 295–304, doi: [10.1002/art.41512](https://doi.org/10.1002/art.41512), indexed in Pubmed: 32892515.
516. Launay D, Sitbon O, Hachulla E, et al. Survival in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Ann Rheum Dis*. 2013; 72(12): 1940–1946, doi: [10.1136/annrheumdis-2012-202489](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202489), indexed in Pubmed: 23178295.
517. Ramjug S, Hussain N, Hurdman J, et al. Idiopathic and systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension: a comparison of demographic, hemodynamic, and MRI characteristics and outcomes. *Chest*. 2017; 152(1): 92–102, doi: [10.1016/j.chest.2017.02.010](https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.02.010), indexed in Pubmed: 28223154.
518. Pan J, Lei L, Zhao C. Comparison between the efficacy of combination therapy and monotherapy in connective tissue disease associated pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol*. 2018; 36(6): 1095–1102, indexed in Pubmed: 29998831.
519. Sanchez O, Sitbon O, Jais X, et al. Immunosuppressive therapy in connective tissue diseases-associated pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2006; 130(1): 182–189, doi: [10.1378/chest.130.1.182](https://doi.org/10.1378/chest.130.1.182), indexed in Pubmed: 16840400.
520. Humbert M, Coghlan JG, Ghofrani HA, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease: results from PATENT-1 and PATENT-2. *Ann Rheum Dis*. 2017; 76(2): 422–426, doi: [10.1136/annrheumdis-2015-209087](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-209087), indexed in Pubmed: 27457511.
521. Kawut SM, Taichman DB, Archer-Chicko CL, et al. Hemodynamics and survival in patients with pulmonary arterial hypertension related to systemic sclerosis. *Chest*. 2003; 123(2): 344–350, doi: [10.1378/chest.123.2.344](https://doi.org/10.1378/chest.123.2.344), indexed in Pubmed: 12576350.
522. Trombetta AC, Pizzorni C, Ruaro B, et al. Effects of longterm treatment with bosentan and iloprost on nailfold absolute capillary number, fingertip blood perfusion, and clinical status in systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2016; 43(11): 2033–2041, doi: [10.3899/jrheum.160592](https://doi.org/10.3899/jrheum.160592), indexed in Pubmed: 27744392.
523. Pradère P, Tudorache I, Magnusson J, et al. Working Group on Heart/Lung Transplantation in Systemic Sclerosis. Lung transplantation for scleroderma lung disease: an international, multicenter, observational cohort study. *J Heart Lung Transplant*. 2018; 37(7): 903–911, doi: [10.1016/j.healun.2018.03.003](https://doi.org/10.1016/j.healun.2018.03.003), indexed in Pubmed: 29628135.
524. Gaine S, Chin K, Coghlan G, et al. Selexipag for the treatment of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2017; 50(2): 1602493, doi: [10.1183/13993003.02493-2016](https://doi.org/10.1183/13993003.02493-2016), indexed in Pubmed: 28818881.
525. Barbaro G, Lucchini A, Pellicelli AM, et al. Highly active antiretroviral therapy compared with HAART and bosentan in combination in patients with HIV-associated pulmonary hypertension. *Heart*. 2006; 92(8): 1164–1166, doi: [10.1136/hrt.2005.076794](https://doi.org/10.1136/hrt.2005.076794), indexed in Pubmed: 16844879.
526. Degano B, Guillaume M, Savale L, et al. HIV-associated pulmonary arterial hypertension: survival and prognostic factors in the modern therapeutic era. *AIDS*. 2010; 24(1): 67–75, doi: [10.1097/QAD.0b013e328331c65e](https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e328331c65e), indexed in Pubmed: 19770696.
527. Sitbon O. HIV-related pulmonary arterial hypertension: clinical presentation and management. *AIDS*. 2008; 22 Suppl 3: S55–S62, doi: [10.1097/01.aids.0000327517.62665.ec](https://doi.org/10.1097/01.aids.0000327517.62665.ec), indexed in Pubmed: 18845923.
528. Opravil M, Sereni D. Natural history of HIV-associated pulmonary arterial hypertension: trends in the HAART era. *AIDS*. 2008; 22 Suppl 3: S35–S40, doi: [10.1097/01.aids.0000327514.60879.47](https://doi.org/10.1097/01.aids.0000327514.60879.47), indexed in Pubmed: 18845920.
529. Humbert M, Monti G, Fartoukh M, et al. Platelet-derived growth factor expression in primary pulmonary hypertension: comparison of HIV seropositive and HIV seronegative patients. *Eur Respir J*. 1998; 11(3): 554–559, indexed in Pubmed: 9596101.
530. Mehta NJ, Khan IA, Mehta RN, et al. HIV-Related pulmonary hypertension: analytic review of 131 cases. *Chest*. 2000; 118(4): 1133–1141, doi: [10.1378/chest.118.4.1133](https://doi.org/10.1378/chest.118.4.1133), indexed in Pubmed: 11035689.
531. Zuber JP, Calmy A, Evison JM, et al. Swiss HIV Cohort Study Group. Pulmonary arterial hypertension related to HIV infection: improved hemodynamics and survival associated with antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2004; 38(8): 1178–1185, doi: [10.1086/383037](https://doi.org/10.1086/383037), indexed in Pubmed: 15095226.
532. Sitbon O, Gressin V, Speich R, et al. Bosentan for the treatment of human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension.

- Am J Respir Crit Care Med. 2004; 170(11): 1212–1217, doi: [10.1164/rcm.200404-4450C](https://doi.org/10.1164/rcm.200404-4450C), indexed in Pubmed: 15317666.
533. Degano B, Yaici A, Le Pavec J, et al. Long-term effects of bosentan in patients with HIV-associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2009; 33(1): 92–98, doi: [10.1183/09031936.00094808](https://doi.org/10.1183/09031936.00094808), indexed in Pubmed: 18799506.
534. Carlsen J, Kjeldsen K, Gerstoft J. Sildenafil as a successful treatment of otherwise fatal HIV-related pulmonary hypertension. *AIDS*. 2002; 16(11): 1568–1569, doi: [10.1097/00002030-200207260-00021](https://doi.org/10.1097/00002030-200207260-00021), indexed in Pubmed: 12131202.
535. Schumacher YO, Zdebik A, Huonker M, et al. Sildenafil in HIV-related pulmonary hypertension. *AIDS*. 2001; 15(13): 1747–1748, doi: [10.1097/00002030-200109070-00026](https://doi.org/10.1097/00002030-200109070-00026), indexed in Pubmed: 11546958.
536. Muirhead GJ, Wulff MB, Fielding A, et al. Pharmacokinetic interactions between sildenafil and saquinavir/ritonavir. *Br J Clin Pharmacol*. 2000; 50(2): 99–107, doi: [10.1046/j.1365-2125.2000.00245.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2125.2000.00245.x), indexed in Pubmed: 10930961.
537. Garraffo R, Lavrut T, Ferrando S, et al. Effect of tipranavir/ritonavir combination on the pharmacokinetics of tadalafil in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2011; 51(7): 1071–1078, doi: [10.1177/0091270010379808](https://doi.org/10.1177/0091270010379808), indexed in Pubmed: 21209236.
538. Aguilar RV, Farber HW. Epoprostenol (prostacyclin) therapy in HIV-associated pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 162(5): 1846–1850, doi: [10.1164/ajrccm.162.5.2004042](https://doi.org/10.1164/ajrccm.162.5.2004042), indexed in Pubmed: 11069824.
539. Cea-Calvo L, Escribano Subías P, Tello de Menesses R, et al. [Treatment of HIV-associated pulmonary hypertension with treprostinil]. *Rev Esp Cardiol*. 2003; 56(4): 421–425, doi: [10.1016/s0300-8932\(03\)76889-4](https://doi.org/10.1016/s0300-8932(03)76889-4), indexed in Pubmed: 12689580.
540. Ghofrani HA, Friesse G, Discher T, et al. Inhaled iloprost is a potent acute pulmonary vasodilator in HIV-related severe pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2004; 23(2): 321–326, doi: [10.1183/09031936.03.00057703](https://doi.org/10.1183/09031936.03.00057703), indexed in Pubmed: 14979511.
541. Bigna JJ, Sime PS, Koulla-Shiro S. HIV related pulmonary arterial hypertension: epidemiology in Africa, physiopathology, and role of antiretroviral treatment. *AIDS Res Ther*. 2015; 12: 36, doi: [10.1186/s12981-015-0078-3](https://doi.org/10.1186/s12981-015-0078-3), indexed in Pubmed: 26566389.
542. Ryom L, Cotter A, De Miguel R, et al. EACS Governing Board. 2019 update of the European AIDS Clinical Society Guidelines for treatment of people living with HIV version 10.0. *HIV Med*. 2020; 21(10): 617–624, doi: [10.1111/hiv.12878](https://doi.org/10.1111/hiv.12878), indexed in Pubmed: 32885559.
543. Krowka MJ, Miller DP, Barst RJ, et al. Portopulmonary hypertension: a report from the US-based REVEAL Registry. *Chest*. 2012; 141(4): 906–915, doi: [10.1378/chest.11-0160](https://doi.org/10.1378/chest.11-0160), indexed in Pubmed: 21778257.
544. Lazaro Salvador M, Quezada Loaiza CA, Rodríguez Padial L, et al. REHAP Investigators. Portopulmonary hypertension: prognosis and management in the current treatment era - results from the REHAP registry. *Intern Med J*. 2021; 51(3): 355–365, doi: [10.1111/imj.14751](https://doi.org/10.1111/imj.14751), indexed in Pubmed: 31943676.
545. Savale L, Guimas M, Ebstein N, et al. Portopulmonary hypertension in the current era of pulmonary hypertension management. *J Hepatol*. 2020; 73(1): 130–139, doi: [10.1016/j.jhep.2020.02.021](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.02.021), indexed in Pubmed: 32145258.
546. Baiges A, Turon F, Simón-Talero M, et al. REHEVASC, VALDIG an EASL consortium, Abernethy group. Congenital extrahepatic portosystemic shunts (Abernethy malformation): an international observational study. *Hepatology*. 2020; 71(2): 658–669, doi: [10.1002/hep.30817](https://doi.org/10.1002/hep.30817), indexed in Pubmed: 31211875.
547. Fussner LA, Iyer VN, Cartin-Ceba R, et al. Intrapulmonary vascular dilatations are common in portopulmonary hypertension and may be associated with decreased survival. *Liver Transpl*. 2015; 21(11): 1355–1364, doi: [10.1002/lt.24198](https://doi.org/10.1002/lt.24198), indexed in Pubmed: 26077312.
548. Hoeper MM, Halank M, Marx C, et al. Bosentan therapy for portopulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2005; 25(3): 502–508, doi: [10.1183/09031936.05.00080804](https://doi.org/10.1183/09031936.05.00080804), indexed in Pubmed: 15738295.
549. Olsson KM, Meyer K, Berliner D, et al. Development of hepatopulmonary syndrome during combination therapy for portopulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019; 53(1): 1801880, doi: [10.1183/13993003.01880-2018](https://doi.org/10.1183/13993003.01880-2018), indexed in Pubmed: 30655448.
550. Krowka MJ, Plevak DJ, Findlay JY, et al. Pulmonary hemodynamics and perioperative cardiopulmonary-related mortality in patients with portopulmonary hypertension undergoing liver transplantation. *Liver Transpl*. 2000; 6(4): 443–450, doi: [10.1053/jlts.2000.6356](https://doi.org/10.1053/jlts.2000.6356), indexed in Pubmed: 10915166.
551. Cartin-Ceba R, Burger C, Swanson K, et al. Clinical outcomes after liver transplantation in patients with portopulmonary hypertension. *Transplantation*. 2021; 105(10): 2283–2290, doi: [10.1097/TP.0000000000003490](https://doi.org/10.1097/TP.0000000000003490), indexed in Pubmed: 33065725.
552. Deroo R, Trépo E, Holvoet T, et al. Vasomodulators and liver transplantation for portopulmonary hypertension: evidence from a systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2020; 72(5): 1701–1716, doi: [10.1002/hep.31164](https://doi.org/10.1002/hep.31164), indexed in Pubmed: 32017176.
553. Sadd CJ, Osman F, Li Z, et al. Long-term outcomes and survival in moderate-severe portopulmonary hypertension after liver transplant. *Transplantation*. 2021; 105(2): 346–353, doi: [10.1097/TP.0000000000003248](https://doi.org/10.1097/TP.0000000000003248), indexed in Pubmed: 32235258.
554. Savale L, Sattler C, Coilly A, et al. Long-term outcome in liver transplantation candidates with portopulmonary hypertension. *Hepatology*. 2017; 65(5): 1683–1692, doi: [10.1002/hep.28990](https://doi.org/10.1002/hep.28990), indexed in Pubmed: 27997987.
555. Diller GP, Kempny A, Alonso-Gonzalez R, et al. Survival prospects and circumstances of death in contemporary adult congenital heart disease patients under follow-up at a large tertiary centre. *Circulation*. 2015; 132(22): 2118–2125, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017202](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017202), indexed in Pubmed: 26369353.
556. van Riel AC, Schuurung MJ, van Hessen ID, et al. Contemporary prevalence of pulmonary arterial hypertension in adult congenital heart disease following the updated clinical classification. *Int J Cardiol*. 2014; 174(2): 299–305, doi: [10.1016/j.ijcard.2014.04.072](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.04.072), indexed in Pubmed: 24794056.
557. Lammers AE, Bauer LJ, Diller GP, et al. German Competence Network for Congenital Heart Defects Investigators. Pulmonary hypertension after shunt closure in patients with simple congenital heart defects. *Int J Cardiol*. 2020; 308: 28–32, doi: [10.1016/j.ijcard.2019.12.070](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.12.070), indexed in Pubmed: 31926641.
558. Ntiloudi D, Zanos S, Gatzoulis MA, et al. How to evaluate patients with congenital heart disease-related pulmonary arterial hypertension. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2019; 17(1): 11–18, doi: [10.1080/14779072.2019.1550716](https://doi.org/10.1080/14779072.2019.1550716), indexed in Pubmed: 30457398.
559. Dimopoulos K, Condliffe R, Tulloh RMR, et al. CHAMPION Steering Committee. Echocardiographic screening for pulmonary hypertension in congenital heart disease: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 72(22): 2778–2788, doi: [10.1016/j.jacc.2018.08.2201](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.08.2201), indexed in Pubmed: 30497564.
560. Kempny A, Dimopoulos K, Fraise A, et al. Blood viscosity and its relevance to the diagnosis and management of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 73(20): 2640–2642, doi: [10.1016/j.jacc.2019.02.066](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.02.066), indexed in Pubmed: 31118156.
561. Baroutidou A, Arvanitaki A, Hatzidakis A, et al. Eisenmenger syndrome: diagnosis, prognosis and clinical management. *Heart*. 2020; 106(21): 1638–1645, doi: [10.1136/heartjnl-2020-316665](https://doi.org/10.1136/heartjnl-2020-316665), indexed in Pubmed: 32690623.
562. Diller GP, Körten MA, Bauer UMM, et al. German Competence Network for Congenital Heart Defects Investigators. Current therapy and outcome of Eisenmenger syndrome: data of the German National Register for congenital heart defects. *Eur Heart J*. 2016; 37(18): 1449–1455, doi: [10.1093/eurheartj/ehv743](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv743), indexed in Pubmed: 26843280.
563. Kempny A, Hjortshøj CS, Gu H, et al. Predictors of death in contemporary adult patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter study. *Circulation*. 2017; 135(15): 1432–1440, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023033](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023033), indexed in Pubmed: 27979875.
564. Arvind B, Relan J, Kothari SS. „Treat and repair” strategy for shunt lesions: a critical review. *Pulm Circ*. 2020; 10(2): 2045894020917885, doi: [10.1177/2045894020917885](https://doi.org/10.1177/2045894020917885), indexed in Pubmed: 32313642.
565. Brida M, Nashat H, Gatzoulis MA. Pulmonary arterial hypertension: closing the gap in congenital heart disease. *Curr Opin Pulm Med*. 2020; 26(5): 422–428, doi: [10.1097/MCP.0000000000000695](https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000695), indexed in Pubmed: 32657834.

566. van der Feen DE, Bartelds B, de Boer RA, et al. Assessment of reversibility in pulmonary arterial hypertension and congenital heart disease. *Heart*. 2019; 105(4): 276–282, doi: [10.1136/heartjnl-2018-314025](https://doi.org/10.1136/heartjnl-2018-314025), indexed in Pubmed: 30467194.
567. Becker-Grünig T, Klose H, Ehlken N, et al. Efficacy of exercise training in pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Int J Cardiol*. 2013; 168(1): 375–381, doi: [10.1016/j.ijcard.2012.09.036](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.09.036), indexed in Pubmed: 23041100.
568. Hartopo AB, Anggrahini DW, Nurdiati DS, et al. Severe pulmonary hypertension and reduced right ventricle systolic function associated with maternal mortality in pregnant uncorrected congenital heart diseases. *Pulm Circ*. 2019; 9(4): 2045894019884516, doi: [10.1177/2045894019884516](https://doi.org/10.1177/2045894019884516), indexed in Pubmed: 31798834.
569. Li Q, Dimopoulos K, Liu T, et al. Peripartum outcomes in a large population of women with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Eur J Prev Cardiol*. 2019; 26(10): 1067–1076, doi: [10.1177/2047487318821246](https://doi.org/10.1177/2047487318821246), indexed in Pubmed: 30971116.
570. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesslink JW, Bauersachs J, et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J*. 2018; 39(34): 3165–3241, doi: [10.1093/eurheartj/ehy340](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy340), indexed in Pubmed: 30165544.
571. Blanche C, Alonso-Gonzalez R, Uribarri A, et al. Use of intravenous iron in cyanotic patients with congenital heart disease and/or pulmonary hypertension. *Int J Cardiol*. 2018; 267: 79–83, doi: [10.1016/j.ijcard.2018.05.062](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.05.062), indexed in Pubmed: 29807779.
572. Bertoletti L, Mismetti V, Giannakoulas G. Use of anticoagulants in patients with pulmonary hypertension. *Hamostaseologie*. 2020; 40(3): 348–355, doi: [10.1055/a-1171-3995](https://doi.org/10.1055/a-1171-3995), indexed in Pubmed: 32726829.
573. Freisinger E, Gerß J, Makowski L, et al. Current use and safety of novel oral anticoagulants in adults with congenital heart disease: results of a nationwide analysis including more than 44 000 patients. *Eur Heart J*. 2020; 41(43): 4168–4177, doi: [10.1093/eurheartj/ehaa844](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa844), indexed in Pubmed: 33184662.
574. Galiè N, Beghetti M, Gatzoulis MA, et al. Bosentan Randomized Trial of Endothelin Antagonist Therapy-5 (BREATHE-5) Investigators. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation*. 2006; 114(1): 48–54, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.106.630715](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.630715), indexed in Pubmed: 16801459.
575. Gatzoulis MA, Landzberg M, Beghetti M, et al. MAESTRO Study Investigators. Evaluation of macitentan in patients with Eisenmenger syndrome. *Circulation*. 2019; 139(1): 51–63, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033575](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033575), indexed in Pubmed: 30586694.
576. Zuckerman WA, Leaderer D, Rowan CA, et al. Ambrisentan for pulmonary arterial hypertension due to congenital heart disease. *Am J Cardiol*. 2011; 107(9): 1381–1385, doi: [10.1016/j.amjcard.2010.12.051](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2010.12.051), indexed in Pubmed: 21371683.
577. Nashat H, Kempny A, Harries C, et al. A single-centre, placebo-controlled, double-blind randomised cross-over study of nebulised iloprost in patients with Eisenmenger syndrome: A pilot study. *Int J Cardiol*. 2020; 299: 131–135, doi: [10.1016/j.ijcard.2019.07.004](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.07.004), indexed in Pubmed: 31371115.
578. D'Alto M, Constantine A, Balint OH, et al. The effects of parenteral prostacyclin therapy as add-on treatment to oral compounds in Eisenmenger syndrome. *Eur Respir J*. 2019; 54(5): 1901401, doi: [10.1183/13993003.01401-2019](https://doi.org/10.1183/13993003.01401-2019), indexed in Pubmed: 31413162.
579. Manes A, Palazzini M, Leci E, et al. Current era survival of patients with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease: a comparison between clinical subgroups. *Eur Heart J*. 2014; 35(11): 716–724, doi: [10.1093/eurheartj/ehu072](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu072), indexed in Pubmed: 23455361.
580. Savale L, Manes A. Pulmonary arterial hypertension populations of special interest: portopulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Eur Heart J Suppl*. 2019; 21(Suppl K): K37–K45, doi: [10.1093/eurheartj/suz221](https://doi.org/10.1093/eurheartj/suz221), indexed in Pubmed: 31857799.
581. Dimopoulos K, Diller GP, Opatowsky AR, et al. Definition and management of segmental pulmonary hypertension. *J Am Heart Assoc*. 2018; 7(14): e008587, doi: [10.1161/JAHA.118.008587](https://doi.org/10.1161/JAHA.118.008587), indexed in Pubmed: 29973393.
582. Amedro P, Gavotto A, Abassi H, et al. SV-INHIBITION study investigators. Efficacy of phosphodiesterase type 5 inhibitors in univentricular congenital heart disease: the SV-INHIBITION study design. *ESC Heart Fail*. 2020; 7(2): 747–756, doi: [10.1002/ehf2.12630](https://doi.org/10.1002/ehf2.12630), indexed in Pubmed: 32147955.
583. Goldberg DJ, Zak V, Goldstein BH, et al. Pediatric Heart Network Investigators. Results of the FUEL Trial. *Circulation*. 2020; 141(8): 641–651, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044352](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044352), indexed in Pubmed: 31736357.
584. Ridderbos FJS, Hagdorn QAJ, Berger RMF. Pulmonary vasodilator therapy as treatment for patients with a Fontan circulation: the Emperor's new clothes? *Pulm Circ*. 2018; 8(4): 2045894018811148, doi: [10.1177/2045894018811148](https://doi.org/10.1177/2045894018811148), indexed in Pubmed: 30338725.
585. Dimopoulos K, Muthiah K, Alonso-Gonzalez R, et al. Heart or heart-lung transplantation for patients with congenital heart disease in England. *Heart*. 2019; 105(8): 596–602, doi: [10.1136/heartjnl-2018-313984](https://doi.org/10.1136/heartjnl-2018-313984), indexed in Pubmed: 30636220.
586. Lapa M, Dias B, Jardim C, et al. Cardiopulmonary manifestations of hepatosplenic schistosomiasis. *Circulation*. 2009; 119(11): 1518–1523, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.108.803221](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.803221), indexed in Pubmed: 19273723.
587. Knäfl D, Gerges C, King CH, et al. Schistosomiasis-associated pulmonary arterial hypertension: a systematic review. *Eur Respir Rev*. 2020; 29(155): 190089, doi: [10.1183/16000617.0089-2019](https://doi.org/10.1183/16000617.0089-2019), indexed in Pubmed: 32024722.
588. Fernandes CJ, Piloto B, Castro M, et al. Survival of patients with schistosomiasis-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Eur Respir J*. 2018; 51(6): 1800307, doi: [10.1183/13993003.00307-2018](https://doi.org/10.1183/13993003.00307-2018), indexed in Pubmed: 29622571.
589. Weatherald J, Dorfmueller P, Perros F, et al. Pulmonary capillary haemangiomatosis: a distinct entity? *Eur Respir Rev*. 2020; 29(156): 190168, doi: [10.1183/16000617.0168-2019](https://doi.org/10.1183/16000617.0168-2019), indexed in Pubmed: 32461209.
590. Humbert M, Guignabert C, Bonnet S, et al. Pathology and pathobiology of pulmonary hypertension: state of the art and research perspectives. *Eur Respir J*. 2019; 53(1): 1801887, doi: [10.1183/13993003.01887-2018](https://doi.org/10.1183/13993003.01887-2018), indexed in Pubmed: 30545970.
591. Montani D, Girerd B, Jaïs X, et al. Clinical phenotypes and outcomes of heritable and sporadic pulmonary veno-occlusive disease: a population-based study. *Lancet Respir Med*. 2017; 5(2): 125–134, doi: [10.1016/S2213-2600\(16\)30438-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30438-6), indexed in Pubmed: 28087362.
592. Pérez-Olivares C, Segura de la Cal T, Flox-Camacho Á, et al. The role of cardiopulmonary exercise test in identifying pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J*. 2021; 57(6): 2100115, doi: [10.1183/13993003.00115-2021](https://doi.org/10.1183/13993003.00115-2021), indexed in Pubmed: 33653804.
593. Bergbaum C, Samaranyake CB, Pitcher A, et al. A case series on the use of steroids and mycophenolate mofetil in idiopathic and heritable pulmonary veno-occlusive disease: is there a role for immunosuppression? *Eur Respir J*. 2021; 57(6): 2004354, doi: [10.1183/13993003.04354-2020](https://doi.org/10.1183/13993003.04354-2020), indexed in Pubmed: 33863739.
594. van Loon RL, Roofthoof MTR, Hillege HL, et al. Pediatric pulmonary hypertension in the Netherlands: epidemiology and characterization during the period 1991 to 2005. *Circulation*. 2011; 124(16): 1755–1764, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.110.969584](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.969584), indexed in Pubmed: 21947294.
595. del Cerro Marin MJ, Sabaté Rotés A, Rodríguez Ogando A, et al. REHIPED Investigators. Assessing pulmonary hypertensive vascular disease in childhood. Data from the Spanish registry. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014; 190(12): 1421–1429, doi: [10.1164/rccm.201406-1052OC](https://doi.org/10.1164/rccm.201406-1052OC), indexed in Pubmed: 25379685.
596. Li L, Jick S, Breitenstein S, et al. Pulmonary arterial hypertension in the USA: an epidemiological study in a large insured pediatric population. *Pulm Circ*. 2017; 7(1): 126–136, doi: [10.1086/690007](https://doi.org/10.1086/690007), indexed in Pubmed: 28680572.
597. Berger RMF, Beghetti M, Humpl T, et al. Clinical features of paediatric pulmonary hypertension: a registry study. *Lancet*. 2012; 379(9815): 537–546, doi: [10.1016/S0140-6736\(11\)61621-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61621-8), indexed in Pubmed: 22240409.
598. Abman SH, Mullen MP, Sleeper LA, et al. Pediatric Pulmonary Hypertension Network. Characterisation of paediatric pulmonary

- hypertensive vascular disease from the PPHNet Registry. *Eur Respir J.* 2021; 59(1): 2003337, doi: [10.1183/13993003.03337-2020](https://doi.org/10.1183/13993003.03337-2020), indexed in Pubmed: [34140292](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34140292/).
599. Rosenzweig EB, Abman SH, Adatia I, et al. Paediatric pulmonary arterial hypertension: updates on definition, classification, diagnostics and management. *Eur Respir J.* 2019; 53(1): 1801916, doi: [10.1183/13993003.01916-2018](https://doi.org/10.1183/13993003.01916-2018), indexed in Pubmed: [30545978](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30545978/).
600. Haarman MG, Kerstjens-Frederikse WS, Vissia-Kazemier TR, et al. The genetic epidemiology of pediatric pulmonary arterial hypertension. *J Pediatr.* 2020; 225: 65–73.e5, doi: [10.1016/j.jpeds.2020.05.051](https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.05.051), indexed in Pubmed: [32502478](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32502478/).
601. Levy M, Eyries M, Szezepanski I, et al. Genetic analyses in a cohort of children with pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2016; 48(4): 1118–1126, doi: [10.1183/13993003.00211-2016](https://doi.org/10.1183/13993003.00211-2016), indexed in Pubmed: [27587546](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27587546/).
602. Mourani P, Abman S. Pulmonary hypertension and vascular abnormalities in bronchopulmonary dysplasia. *Clin Perinatol.* 2015; 42(4): 839–855, doi: [10.1016/j.clp.2015.08.010](https://doi.org/10.1016/j.clp.2015.08.010), indexed in Pubmed: [26593082](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26593082/).
603. van Loon RL, Roofthoof MTR, van Osch-Gevers M, et al. Clinical characterization of pediatric pulmonary hypertension: complex presentation and diagnosis. *J Pediatr.* 2009; 155(2): 176–82.e1, doi: [10.1016/j.jpeds.2009.02.036](https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.02.036), indexed in Pubmed: [19524254](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19524254/).
604. Arjaans S, Zwart EAH, Ploegstra MJ, et al. Identification of gaps in the current knowledge on pulmonary hypertension in extremely preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2018; 32(3): 258–267, doi: [10.1111/ppe.12444](https://doi.org/10.1111/ppe.12444), indexed in Pubmed: [29341209](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29341209/).
- 604a. Haarman MG, Douwes JM, Ploegstra MJ, et al. The clinical value of proposed risk stratification tools in pediatric pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019; 200(10): 1312–1315, doi: [10.1164/rccm.201902-0266LE](https://doi.org/10.1164/rccm.201902-0266LE), indexed in Pubmed: [31298925](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31298925/).
605. Beghetti M, Schulze-Neick I, Berger RMF, et al. TOPP Investigators. Haemodynamic characterisation and heart catheterisation complications in children with pulmonary hypertension: Insights from the Global TOPP Registry (tracking outcomes and practice in paediatric pulmonary hypertension). *Int J Cardiol.* 2016; 203: 325–330, doi: [10.1016/j.ijcard.2015.10.087](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.10.087), indexed in Pubmed: [26583838](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26583838/).
606. Ploegstra MJ, Zijlstra WMH, Douwes JM, et al. Prognostic factors in pediatric pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2015; 184: 198–207, doi: [10.1016/j.ijcard.2015.01.038](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.01.038), indexed in Pubmed: [25706327](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25706327/).
607. Ivy DD, Rosenzweig EB, Lemarié JC, et al. Long-term outcomes in children with pulmonary arterial hypertension treated with bosentan in real-world clinical settings. *Am J Cardiol.* 2010; 106(9): 1332–1338, doi: [10.1016/j.amjcard.2010.06.064](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2010.06.064), indexed in Pubmed: [21029834](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21029834/).
608. Zijlstra WMH, Douwes JM, Rosenzweig EB, et al. Survival differences in pediatric pulmonary arterial hypertension: clues to a better understanding of outcome and optimal treatment strategies. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 63(20): 2159–2169, doi: [10.1016/j.jacc.2014.02.575](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.02.575), indexed in Pubmed: [24681143](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24681143/).
609. Ploegstra MJ, Douwes JM, Roofthoof MTR, et al. Identification of treatment goals in paediatric pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2014; 44(6): 1616–1626, doi: [10.1183/09031936.00030414](https://doi.org/10.1183/09031936.00030414), indexed in Pubmed: [25034572](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25034572/).
610. Singh Y, Lakshminrusimha S. Pathophysiology and management of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Clin Perinatol.* 2021; 48(3): 595–618, doi: [10.1016/j.clp.2021.05.009](https://doi.org/10.1016/j.clp.2021.05.009), indexed in Pubmed: [34353582](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34353582/).
611. Arjaans S, Haarman MG, Roofthoof MTR, et al. Fate of pulmonary hypertension associated with bronchopulmonary dysplasia beyond 36 weeks postmenstrual age. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2021; 106(1): 45–50, doi: [10.1136/archdischild-2019-318531](https://doi.org/10.1136/archdischild-2019-318531), indexed in Pubmed: [32571832](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32571832/).
612. Goss KN, Beshish AG, Barton GP, et al. Early pulmonary vascular disease in young adults born preterm. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018; 198(12): 1549–1558, doi: [10.1164/rccm.201710-2016OC](https://doi.org/10.1164/rccm.201710-2016OC), indexed in Pubmed: [29944842](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29944842/).
613. Barst RJ, Beghetti M, Pulido T, et al. STARTS-2 Investigators. STARTS-2: long-term survival with oral sildenafil monotherapy in treatment-naive pediatric pulmonary arterial hypertension. *Circulation.* 2014; 129(19): 1914–1923, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005698](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005698), indexed in Pubmed: [24637559](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24637559/).
614. Barst RJ, Ivy DD, Gaitan G, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of oral sildenafil citrate in treatment-naive children with pulmonary arterial hypertension. *Circulation.* 2012; 125(2): 324–334, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.110.016667](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.016667), indexed in Pubmed: [22128226](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22128226/).
615. Ivy D, Bonnet D, Berger RMF, et al. LVHV Study Group. Efficacy and safety of tadalafil in a pediatric population with pulmonary arterial hypertension: phase 3 randomized, double-blind placebo-controlled study. *Pulm Circ.* 2021; 11(3): 20458940211024955, doi: [10.1177/20458940211024955](https://doi.org/10.1177/20458940211024955), indexed in Pubmed: [34234945](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34234945/).
616. Small D, Ferguson-Sells L, Dahdah N, et al. Pharmacokinetics and safety of tadalafil in a paediatric population with pulmonary arterial hypertension: A multiple ascending-dose study. *Br J Clin Pharmacol.* 2019; 85(10): 2302–2309, doi: [10.1111/bcp.14039](https://doi.org/10.1111/bcp.14039), indexed in Pubmed: [31222765](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31222765/).
617. Barst RJ, Ivy D, Dingemans J, et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of bosentan in pediatric patients with pulmonary arterial hypertension. *Clin Pharmacol Ther.* 2003; 73(4): 372–382, doi: [10.1016/s0009-9236\(03\)00005-5](https://doi.org/10.1016/s0009-9236(03)00005-5), indexed in Pubmed: [12709727](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12709727/).
618. Beghetti M, Haworth SG, Bonnet D, et al. Pharmacokinetic and clinical profile of a novel formulation of bosentan in children with pulmonary arterial hypertension: the FUTURE-1 study. *Br J Clin Pharmacol.* 2009; 68(6): 948–955, doi: [10.1111/j.1365-2125.2009.03532.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2009.03532.x), indexed in Pubmed: [20002090](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20002090/).
619. Berger RMF, Haworth SG, Bonnet D, et al. FUTURE-2: Results from an open-label, long-term safety and tolerability extension study using the pediatric Formulation of bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol.* 2016; 202: 52–58, doi: [10.1016/j.ijcard.2015.08.080](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.08.080), indexed in Pubmed: [26386921](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26386921/).
620. Berger RMF, Gehin M, Beghetti M, et al. FUTURE-3 investigators. A bosentan pharmacokinetic study to investigate dosing regimens in paediatric patients with pulmonary arterial hypertension: FUTURE-3. *Br J Clin Pharmacol.* 2017; 83(8): 1734–1744, doi: [10.1111/bcp.13267](https://doi.org/10.1111/bcp.13267), indexed in Pubmed: [28213957](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28213957/).
621. Ivy D, Beghetti M, Juaneda-Simian E, et al. A randomized study of safety and efficacy of two doses of ambrisentan to treat pulmonary arterial hypertension in pediatric patients aged 8 years up to 18 years. *J Pediatr.* 2020, doi: [10.1016/j.jymdpdx.2020.100055](https://doi.org/10.1016/j.jymdpdx.2020.100055).
622. Takatsuki S, Rosenzweig EB, Zuckerman W, et al. Clinical safety, pharmacokinetics, and efficacy of ambrisentan therapy in children with pulmonary arterial hypertension. *Pediatr Pulmonol.* 2013; 48(1): 27–34, doi: [10.1002/ppul.22555](https://doi.org/10.1002/ppul.22555), indexed in Pubmed: [22511577](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22511577/).
623. Barst RJ, Maislin G, Fishman AP. Vasodilator therapy for primary pulmonary hypertension in children. *Circulation.* 1999; 99(9): 1197–1208, doi: [10.1161/01.cir.99.9.1197](https://doi.org/10.1161/01.cir.99.9.1197), indexed in Pubmed: [10069788](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10069788/).
624. Hopper RK, Wang Y, DeMatteo V, et al. Right ventricular function mirrors clinical improvement with use of prostacyclin analogues in pediatric pulmonary hypertension. *Pulm Circ.* 2018; 8(2): 2045894018759247, doi: [10.1177/2045894018759247](https://doi.org/10.1177/2045894018759247), indexed in Pubmed: [29480089](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29480089/).
625. Lammers AE, Hislop AA, Flynn Y, et al. Epoprostenol treatment in children with severe pulmonary hypertension. *Heart.* 2007; 93(6): 739–743, doi: [10.1136/hrt.2006.096412](https://doi.org/10.1136/hrt.2006.096412), indexed in Pubmed: [17065181](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17065181/).
626. Douwes JM, Zijlstra WMH, Rosenzweig EB, et al. Parenteral prostanoids in pediatric pulmonary arterial hypertension: start early, dose high, combine. *Ann Am Thorac Soc.* 2022; 19(2): 227–237, doi: [10.1513/AnnalsATS.202012-1563OC](https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202012-1563OC), indexed in Pubmed: [34181866](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34181866/).
627. Tella JB, Kulik TJ, McSweeney JE, et al. Prostanoids in pediatric pulmonary hypertension: clinical response, time-to-effect, and dose-response. *Pulm Circ.* 2020; 10(4): 2045894020944858, doi: [10.1177/2045894020944858](https://doi.org/10.1177/2045894020944858), indexed in Pubmed: [33343879](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33343879/).
628. Krishnan U, Feinstein JA, Adatia I, et al. Pediatric Pulmonary Hypertension Network (PPHNet). Evaluation and management of pulmonary hypertension in children with bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr.* 2017; 188: 24–34.e1, doi: [10.1016/j.jpeds.2017.05.029](https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.05.029), indexed in Pubmed: [28645441](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28645441/).
629. Vayalthrikkovil S, Vorhies E, Stritzke A, et al. Prospective study of pulmonary hypertension in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol.* 2019; 54(2): 171–178, doi: [10.1002/ppul.24211](https://doi.org/10.1002/ppul.24211), indexed in Pubmed: [30549454](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30549454/).

630. Abman S, Collaco J, Shepherd E, et al. Interdisciplinary care of children with severe bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr.* 2017; 181: 12–28. e1, doi: [10.1016/j.jpeds.2016.10.082](https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.10.082), indexed in Pubmed: 27908648.
631. Bermejo J, González-Mansilla A, Mombiela T, et al. SIOVAC (“Silde-nafil for Improving Outcomes after VALvular Correction”) Investigators. Persistent pulmonary hypertension in corrected valvular heart disease: hemodynamic insights and long-term survival. *J Am Heart Assoc.* 2021; 10(2): e019949, doi: [10.1161/JAHA.120.019949](https://doi.org/10.1161/JAHA.120.019949), indexed in Pubmed: 33399006.
632. Caravita S, Dewachter C, Soranna D, et al. Haemodynamics to predict outcome in pulmonary hypertension due to left heart disease: a meta-analysis. *Eur Respir J.* 2018; 51(4): 1702427, doi: [10.1183/13993003.02427-2017](https://doi.org/10.1183/13993003.02427-2017), indexed in Pubmed: 29439019.
633. Crawford TC, Leary PJ, Fraser 3rd CD, et al. Impact of the new pulmonary hypertension definition on heart transplant outcomes: expanding the hemodynamic risk profile. *Chest.* 2020; 157(1): 151–161, doi: [10.1016/j.chest.2019.07.028](https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.07.028), indexed in Pubmed: 31446063.
634. O’Sullivan CJ, Wenaweser P, Ceylan O, et al. Effect of pulmonary hypertension hemodynamic presentation on clinical outcomes in patients with severe symptomatic aortic valve stenosis undergoing transcatheter aortic valve implantation: insights from the new proposed pulmonary hypertension classification. *Circ Cardiovasc Interv.* 2015; 8(7): e002358, doi: [10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.002358](https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.002358), indexed in Pubmed: 26156149.
635. Vanderpool RR, Saul M, Nouriae M, et al. Association between hemodynamic markers of pulmonary hypertension and outcomes in heart failure with preserved ejection fraction. *JAMA Cardiol.* 2018; 3(4): 298–306, doi: [10.1001/jamacardio.2018.0128](https://doi.org/10.1001/jamacardio.2018.0128), indexed in Pubmed: 29541759.
636. Murali S, Kormos RL, Uretsky BF, et al. Preoperative pulmonary hemodynamics and early mortality after orthotopic cardiac transplantation: the Pittsburgh experience. *Am Heart J.* 1993; 126(4): 896–904, doi: [10.1016/0002-8703\(93\)90704-d](https://doi.org/10.1016/0002-8703(93)90704-d), indexed in Pubmed: 8213447.
637. Zimpfer D, Zrunek P, Roethy W, et al. Left ventricular assist devices decrease fixed pulmonary hypertension in cardiac transplant candidates. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007; 133(3): 689–695, doi: [10.1016/j.jtcvs.2006.08.104](https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2006.08.104), indexed in Pubmed: 17320566.
638. Al-Naamani N, Preston IR, Paulus JK, et al. Pulmonary arterial capacitance is an important predictor of mortality in heart failure with a preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail.* 2015; 3(6): 467–474, doi: [10.1016/j.jchf.2015.01.013](https://doi.org/10.1016/j.jchf.2015.01.013), indexed in Pubmed: 26046840.
639. Miller WL, Grill DE, Borlaug BA. Clinical features, hemodynamics, and outcomes of pulmonary hypertension due to chronic heart failure with reduced ejection fraction: pulmonary hypertension and heart failure. *JACC Heart Fail.* 2013; 1(4): 290–299, doi: [10.1016/j.jchf.2013.05.001](https://doi.org/10.1016/j.jchf.2013.05.001), indexed in Pubmed: 24621932.
640. Leung CC, Moondra V, Catherwood E, et al. Prevalence and risk factors of pulmonary hypertension in patients with elevated pulmonary venous pressure and preserved ejection fraction. *Am J Cardiol.* 2010; 106(2): 284–286, doi: [10.1016/j.amjcard.2010.02.039](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2010.02.039), indexed in Pubmed: 20599017.
641. Shah AM, Shah SJ, Anand IS, et al. TOPCAT Investigators. Cardiac structure and function in heart failure with preserved ejection fraction: baseline findings from the echocardiographic study of the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist trial. *Circ Heart Fail.* 2014; 7(1): 104–115, doi: [10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000887](https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000887), indexed in Pubmed: 24249049.
642. Ghio S, Gavazzi A, Campana C, et al. Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2001; 37(1): 183–188, doi: [10.1016/s0735-1097\(00\)01102-5](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(00)01102-5), indexed in Pubmed: 11153735.
643. Tampakakis E, Leary PJ, Selby VN, et al. The diastolic pulmonary gradient does not predict survival in patients with pulmonary hypertension due to left heart disease. *JACC Heart Fail.* 2015; 3(1): 9–16, doi: [10.1016/j.jchf.2014.07.010](https://doi.org/10.1016/j.jchf.2014.07.010), indexed in Pubmed: 25453535.
644. Naeije R, Gerges M, Vachiery JL, et al. Hemodynamic phenotyping of pulmonary hypertension in left heart failure. *Circ Heart Fail.* 2017; 10(9): e004082, doi: [10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004082](https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004082), indexed in Pubmed: 28912263.
645. Guazzi M, Naeije R. Pulmonary hypertension in heart failure: pathophysiology, pathobiology, and emerging clinical perspectives. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 69(13): 1718–1734, doi: [10.1016/j.jacc.2017.01.051](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.01.051), indexed in Pubmed: 28359519.
646. Zlotnick DM, Ouellette ML, Malenka DJ, et al. Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. Effect of preoperative pulmonary hypertension on outcomes in patients with severe aortic stenosis following surgical aortic valve replacement. *Am J Cardiol.* 2013; 112(10): 1635–1640, doi: [10.1016/j.amjcard.2013.07.025](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.07.025), indexed in Pubmed: 23998349.
647. Melby SJ, Moon MR, Lindman BR, et al. Impact of pulmonary hypertension on outcomes after aortic valve replacement for aortic valve stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011; 141(6): 1424–1430, doi: [10.1016/j.jtcvs.2011.02.028](https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2011.02.028), indexed in Pubmed: 21596173.
648. Luçon A, Oger E, Bedossa M, et al. Prognostic implications of pulmonary hypertension in patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve implantation: study from the FRANCE 2 Registry. *Circ Cardiovasc Interv.* 2014; 7(2): 240–247, doi: [10.1161/CIRCINTERVENTIONS.113.000482](https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.113.000482), indexed in Pubmed: 24569597.
649. Faggiano P, Antonini-Canterin F, Ribichini F, et al. Pulmonary artery hypertension in adult patients with symptomatic valvular aortic stenosis. *Am J Cardiol.* 2000; 85(2): 204–208, doi: [10.1016/s0002-9149\(99\)00643-8](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(99)00643-8), indexed in Pubmed: 10955378.
650. Zuern CS, Eick C, Rizas K, et al. Prognostic value of mild-to-moderate pulmonary hypertension in patients with severe aortic valve stenosis undergoing aortic valve replacement. *Clin Res Cardiol.* 2012; 101(2): 81–88, doi: [10.1007/s00392-011-0367-3](https://doi.org/10.1007/s00392-011-0367-3), indexed in Pubmed: 21969256.
651. Roques F, Nashef SA, Michel P, et al. Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery.* 1999; 15(6): 816–823, doi: [10.1016/s1010-7940\(99\)00106-2](https://doi.org/10.1016/s1010-7940(99)00106-2), indexed in Pubmed: 10431864.
652. Chandrashekhar Y, Westaby S, Narula J. Mitral stenosis. *The Lancet.* 2009; 374(9697): 1271–1283, doi: [10.1016/s0140-6736\(09\)60994-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(09)60994-6), indexed in Pubmed: 19747723.
653. Dreyfus GD, Martin RP, Chan KM, et al. Functional tricuspid regurgitation: a need to revise our understanding. *J Am Coll Cardiol.* 2015; 65(21): 2331–2336, doi: [10.1016/j.jacc.2015.04.011](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.04.011), indexed in Pubmed: 26022823.
654. Muraru D, Parati G, Badano L. The importance and the challenges of Predicting the progression of functional tricuspid regurgitation. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2020; 13(8): 1652–1654, doi: [10.1016/j.jcmg.2020.02.016](https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.02.016), indexed in Pubmed: 32305465.
655. Andersen MJ, Hwang SJ, Kane GC, et al. Enhanced pulmonary vasodilator reserve and abnormal right ventricular: pulmonary artery coupling in heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail.* 2015; 8(3): 542–550, doi: [10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.002114](https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.002114), indexed in Pubmed: 25857307.
656. Tedford RJ, Hassoun PM, Mathai SC, et al. Pulmonary capillary wedge pressure augments right ventricular pulsatile loading. *Circulation.* 2012; 125(2): 289–297, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.111.051540](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.051540), indexed in Pubmed: 22131357.
657. Bosch L, Lam CSP, Gong L, et al. Right ventricular dysfunction in left-sided heart failure with preserved versus reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2017; 19(12): 1664–1671, doi: [10.1002/ehfj.873](https://doi.org/10.1002/ehfj.873), indexed in Pubmed: 28597497.
658. Obokata M, Reddy YNV, Melenovsky V, et al. Deterioration in right ventricular structure and function over time in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Eur Heart J.* 2019; 40(8): 689–697, doi: [10.1093/eurheartj/ehy809](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy809), indexed in Pubmed: 30544228.
659. D’Alto M, Romeo E, Argiento P, et al. Echocardiographic prediction of pre- versus postcapillary pulmonary hypertension. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015; 28(1): 108–115, doi: [10.1016/j.echo.2014.09.004](https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.09.004), indexed in Pubmed: 25441329.
660. D’Alto M, Romeo E, Argiento P, et al. A simple echocardiographic score for the diagnosis of pulmonary vascular disease in heart failure. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2017; 18(4): 237–243, doi: [10.2459/JCM.0000000000000485](https://doi.org/10.2459/JCM.0000000000000485), indexed in Pubmed: 27841823.

661. Hoepfer MM, Lam CSP, Vachiery JL, et al. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a plea for proper phenotyping and further research. *Eur Heart J*. 2017; 38(38): 2869–2873, doi: [10.1093/eurheartj/ehw597](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw597), indexed in Pubmed: 28011705.
662. Churchill TW, Li SX, Curreri L, et al. Evaluation of 2 existing diagnostic scores for heart failure with preserved ejection fraction against a comprehensively phenotyped cohort. *Circulation*. 2021; 143(3): 289–291, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050757](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050757), indexed in Pubmed: 33464963.
663. Reddy YNV, Carter RE, Obokata M, et al. A simple, evidence-based approach to help guide diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*. 2018; 138(9): 861–870, doi: [10.1161/CIRCULATION-AHA.118.034646](https://doi.org/10.1161/CIRCULATION-AHA.118.034646), indexed in Pubmed: 29792299.
664. Andersen MJ, Ersbøll M, Bro-Jeppesen J, et al. Exercise hemodynamics in patients with and without diastolic dysfunction and preserved ejection fraction after myocardial infarction. *Circ Heart Fail*. 2012; 5(4): 444–451, doi: [10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.967919](https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.967919), indexed in Pubmed: 22705767.
665. Andersen MJ, Olson TP, Melenovsky V, et al. Differential hemodynamic effects of exercise and volume expansion in people with and without heart failure. *Circ Heart Fail*. 2015; 8(1): 41–48, doi: [10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001731](https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001731), indexed in Pubmed: 25342738.
666. Borlaug BA, Nishimura RA, Sorajja P, et al. Exercise hemodynamics enhance diagnosis of early heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2010; 3(5): 588–595, doi: [10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.930701](https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.930701), indexed in Pubmed: 20543134.
667. Fujimoto N, Borlaug BA, Lewis GD, et al. Hemodynamic responses to rapid saline loading: the impact of age, sex, and heart failure. *Circulation*. 2013; 127(1): 55–62, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.112.111302](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.111302), indexed in Pubmed: 23172838.
668. Ho JE, Zern EK, Wooster L, et al. Differential clinical profiles, exercise responses, and outcomes associated with existing hfpef definitions. *Circulation*. 2019; 140(5): 353–365, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039136](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039136), indexed in Pubmed: 31132875.
669. Baratto C, Caravita S, Soranna D, et al. Current limitations of invasive exercise hemodynamics for the diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2021; 14(5): e007555, doi: [10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007555](https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007555), indexed in Pubmed: 33951935.
670. Fox BD, Shimony A, Langleben D, et al. High prevalence of occult left heart disease in scleroderma-pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2013; 42(4): 1083–1091, doi: [10.1183/09031936.00091212](https://doi.org/10.1183/09031936.00091212), indexed in Pubmed: 23258775.
671. Lewis GD, Bosson E, Naeije R, et al. Pulmonary vascular hemodynamic response to exercise in cardiopulmonary diseases. *Circulation*. 2013; 128(13): 1470–1479, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000667](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000667), indexed in Pubmed: 24060943.
672. Maor E, Grossman Y, Balmor RG, et al. Exercise haemodynamics may unmask the diagnosis of diastolic dysfunction among patients with pulmonary hypertension. *Eur J Heart Fail*. 2015; 17(2): 151–158, doi: [10.1002/ejhf.198](https://doi.org/10.1002/ejhf.198), indexed in Pubmed: 25488133.
673. Robbins IM, Hemnes AR, Pugh ME, et al. High prevalence of occult pulmonary venous hypertension revealed by fluid challenge in pulmonary hypertension. *Circ Heart Fail*. 2014; 7(1): 116–122, doi: [10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000468](https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000468), indexed in Pubmed: 24297689.
674. Borlaug BA. Invasive assessment of pulmonary hypertension: time for a more fluid approach? *Circ Heart Fail*. 2014; 7(1): 2–4, doi: [10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000983](https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000983), indexed in Pubmed: 24449809.
675. Selim AM, Wadhvani L, Burdorf A, et al. Left ventricular assist devices in pulmonary hypertension group 2 with significantly elevated pulmonary vascular resistance: a bridge to cure. *Heart Lung Circ*. 2019; 28(6): 946–952, doi: [10.1016/j.hlc.2018.04.299](https://doi.org/10.1016/j.hlc.2018.04.299), indexed in Pubmed: 29895486.
676. Al-Kindi SG, Farhoud M, Zacharias M, et al. Left ventricular assist devices or inotropes for decreasing pulmonary vascular resistance in patients with pulmonary hypertension listed for heart transplantation. *J Card Fail*. 2017; 23(3): 209–215, doi: [10.1016/j.cardfail.2016.06.421](https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2016.06.421), indexed in Pubmed: 27374840.
677. Imamura T, Chung B, Nguyen A, et al. Decoupling between diastolic pulmonary artery pressure and pulmonary capillary wedge pressure as a prognostic factor after continuous flow ventricular assist device implantation. *Circ Heart Fail*. 2017; 10(9): e003882, doi: [10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.003882](https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.003882), indexed in Pubmed: 28912260.
678. Kaluski E, Cotter G, Leitman M, et al. Clinical and hemodynamic effects of bosentan dose optimization in symptomatic heart failure patients with severe systolic dysfunction, associated with secondary pulmonary hypertension—a multi-center randomized study. *Cardiology*. 2008; 109(4): 273–280, doi: [10.1159/000107791](https://doi.org/10.1159/000107791), indexed in Pubmed: 17873492.
679. Lewis GD, Shah R, Shahzad K, et al. Sildenafil improves exercise capacity and quality of life in patients with systolic heart failure and secondary pulmonary hypertension. *Circulation*. 2007; 116(14): 1555–1562, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.107.716373](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.716373), indexed in Pubmed: 17785618.
680. Dumitrescu D, Seck C, Möhle L, et al. Therapeutic potential of sildenafil in patients with heart failure and reactive pulmonary hypertension. *Int J Cardiol*. 2012; 154(2): 205–206, doi: [10.1016/j.ijcard.2011.10.064](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2011.10.064), indexed in Pubmed: 22104986.
681. Wu X, Yang Te, Zhou Qi, et al. Additional use of a phosphodiesterase 5 inhibitor in patients with pulmonary hypertension secondary to chronic systolic heart failure: a meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2014; 16(4): 444–453, doi: [10.1002/ejhf.47](https://doi.org/10.1002/ejhf.47), indexed in Pubmed: 24464734.
682. Anker S, Butler J, Filippatos G, et al. EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2021; 385(16): 1451–1461, doi: [10.1056/nejmoa2107038](https://doi.org/10.1056/nejmoa2107038), indexed in Pubmed: 34449189.
683. Koller B, Steringer-Mascherbauer R, Ebner CH, et al. Pilot Study of Endothelin Receptor Blockade in Heart Failure with Diastolic Dysfunction and Pulmonary Hypertension (BADDHY-Trial). *Heart Lung Circ*. 2017; 26(5): 433–441, doi: [10.1016/j.hlc.2016.09.004](https://doi.org/10.1016/j.hlc.2016.09.004), indexed in Pubmed: 27816421.
684. Vachiery JL, Delcroix M, Al-Hiti H, et al. Macitentan in pulmonary hypertension due to left ventricular dysfunction. *Eur Respir J*. 2018; 51(2): 1701886, doi: [10.1183/13993003.01886-2017](https://doi.org/10.1183/13993003.01886-2017), indexed in Pubmed: 29437943.
685. Hoendermis ES, Liu LCY, Hummel YM, et al. Effects of sildenafil on invasive haemodynamics and exercise capacity in heart failure patients with preserved ejection fraction and pulmonary hypertension: a randomized controlled trial. *Eur Heart J*. 2015; 36(38): 2565–2573, doi: [10.1093/eurheartj/ehv336](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv336), indexed in Pubmed: 26188003.
686. Guazzi M, Vicenzi M, Arena R, et al. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a target of phosphodiesterase-5 inhibition in a 1-year study. *Circulation*. 2011; 124(2): 164–174, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.110.983866](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.983866), indexed in Pubmed: 21709061.
687. Kramer T, Dumitrescu D, Gerhardt F, et al. Therapeutic potential of phosphodiesterase type 5 inhibitors in heart failure with preserved ejection fraction and combined post- and pre-capillary pulmonary hypertension. *Int J Cardiol*. 2019; 283: 152–158, doi: [10.1016/j.ijcard.2018.12.078](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.12.078), indexed in Pubmed: 30777406.
688. Obokata M, Reddy YNV, Shah SJ, et al. Effects of interatrial shunt on pulmonary vascular function in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 74(21): 2539–2550, doi: [10.1016/j.jacc.2019.08.1062](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.08.1062), indexed in Pubmed: 31753198.
689. Shah SJ, Borlaug BA, Chung ES, et al. REDUCE LAP-HF II investigators. Atrial shunt device for heart failure with preserved and mildly reduced ejection fraction (REDUCE LAP-HF II): a randomised, multicentre, blinded, sham-controlled trial. *Lancet*. 2022; 399(10330): 1130–1140, doi: [10.1016/S0140-6736\(22\)00016-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00016-2), indexed in Pubmed: 35120593.
690. Borlaug BA, Blair J, Bergmann MW, et al. REDUCE LAP-HF-II Investigators. Latent pulmonary vascular disease may alter the response to therapeutic atrial shunt device in heart failure. *Circulation*. 2022; 145(21): 1592–1604, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059486](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059486), indexed in Pubmed: 35354306.
691. Abraham WT, Stevenson LW, Bourge RC, et al. CHAMPION Trial Study Group. Sustained efficacy of pulmonary artery pressure to guide adjustment of chronic heart failure therapy: complete follow-up results from the CHAMPION randomised trial. *Lancet*. 2016; 387(10017): 453–461, doi: [10.1016/S0140-6736\(15\)00723-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00723-0), indexed in Pubmed: 26560249.
692. Angermann CE, Assmus B, Anker SD, et al. MEMS-HF Investigators. Pulmonary artery pressure-guided therapy in ambulatory patients with

- symptomatic heart failure: the CardioMEMS European Monitoring Study for Heart Failure (MEMS-HF). *Eur J Heart Fail.* 2020; 22(10): 1891–1901, doi: [10.1002/ehfj.1943](https://doi.org/10.1002/ehfj.1943), indexed in Pubmed: [32592227](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32592227/).
693. Shavelle DM, Desai AS, Abraham WT, et al. CardioMEMS Post-Approval Study Investigators. Lower rates of heart failure and all-cause hospitalizations during pulmonary artery pressure-guided therapy for ambulatory heart failure: one-year outcomes from the cardioMEMS post-approval study. *Circ Heart Fail.* 2020; 13(8): e006863, doi: [10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006863](https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006863), indexed in Pubmed: [32757642](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32757642/).
694. Lindenfeld J, Zile MR, Desai AS, et al. Haemodynamic-guided management of heart failure (GUIDE-HF): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2021; 398(10304): 991–1001, doi: [10.1016/S0140-6736\(21\)01754-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01754-2), indexed in Pubmed: [34461042](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34461042/).
695. Nassif ME, Qintar M, Windsor SL, et al. Empagliflozin effects on pulmonary artery pressure in patients with heart failure: results from the EMBRACE-HF trial. *Circulation.* 2021; 143(17): 1673–1686, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052503](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052503), indexed in Pubmed: [33550815](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33550815/).
696. Tran JS, Havakuk O, McLeod JM, et al. Acute pulmonary pressure change after transition to sacubitril/valsartan in patients with heart failure reduced ejection fraction. *ESC Heart Fail.* 2021; 8(2): 1706–1710, doi: [10.1002/ehf2.13225](https://doi.org/10.1002/ehf2.13225), indexed in Pubmed: [33522140](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33522140/).
697. Vardeny O, Claggett B, Kachadourian J, et al. Reduced loop diuretic use in patients taking sacubitril/valsartan compared with enalapril: the PARADIGM-HF trial. *Eur J Heart Fail.* 2019; 21(3): 337–341, doi: [10.1002/ehfj.1402](https://doi.org/10.1002/ehfj.1402), indexed in Pubmed: [30741494](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30741494/).
698. Wachter R, Fonseca AF, Balas B, et al. Real-world treatment patterns of sacubitril/valsartan: a longitudinal cohort study in Germany. *Eur J Heart Fail.* 2019; 21(5): 588–597, doi: [10.1002/ehfj.1465](https://doi.org/10.1002/ehfj.1465), indexed in Pubmed: [30972918](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30972918/).
699. Gaemperli O, Moccetti M, Surder D, et al. Acute haemodynamic changes after percutaneous mitral valve repair: relation to mid-term outcomes. *Heart.* 2012; 98(2): 126–132, doi: [10.1136/heartjnl-2011-300705](https://doi.org/10.1136/heartjnl-2011-300705), indexed in Pubmed: [21983251](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21983251/).
700. Tigges E, Blankenberg S, von Bardeleben RS, et al. Implication of pulmonary hypertension in patients undergoing MitraClip therapy: results from the German transcatheter mitral valve interventions (TRAMI) registry. *Eur J Heart Fail.* 2018; 20(3): 585–594, doi: [10.1002/ehfj.864](https://doi.org/10.1002/ehfj.864), indexed in Pubmed: [29575435](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29575435/).
701. Bermejo J, Yotti R, Garcia-Orta R, et al. Sildenafil for Improving Outcomes after VALvular Correction (SIOVAC) investigators. Sildenafil for improving outcomes in patients with corrected valvular heart disease and persistent pulmonary hypertension: a multicenter, double-blind, randomized clinical trial. *Eur Heart J.* 2018; 39(15): 1255–1264, doi: [10.1093/eurheartj/ehx700](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx700), indexed in Pubmed: [29281101](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29281101/).
702. Chorin E, Rozenbaum Z, Topilsky Y, et al. Tricuspid regurgitation and long-term clinical outcomes. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2020; 21(2): 157–165, doi: [10.1093/ehjci/jez216](https://doi.org/10.1093/ehjci/jez216), indexed in Pubmed: [31544933](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31544933/).
703. Topilsky Y, Nkomo VT, Vatury O, et al. Clinical outcome of isolated tricuspid regurgitation. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2014; 7(12): 1185–1194, doi: [10.1016/j.jcmg.2014.07.018](https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2014.07.018), indexed in Pubmed: [25440592](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25440592/).
704. Lurz P, Orban M, Besler C, et al. Clinical characteristics, diagnosis, and risk stratification of pulmonary hypertension in severe tricuspid regurgitation and implications for transcatheter tricuspid valve repair. *Eur Heart J.* 2020; 41(29): 2785–2795, doi: [10.1093/eurheartj/ehaa138](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa138), indexed in Pubmed: [32176280](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32176280/).
705. Brener MI, Lurz P, Hausleiter J, et al. Right ventricular-pulmonary arterial coupling and afterload reserve in patients undergoing transcatheter tricuspid valve repair. *J Am Coll Cardiol.* 2022; 79(5): 448–461, doi: [10.1016/j.jacc.2021.11.031](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.11.031), indexed in Pubmed: [35115101](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35115101/).
706. Cao JY, Wales KM, Cordina R, et al. Pulmonary vasodilator therapies are of no benefit in pulmonary hypertension due to left heart disease: A meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2018; 273: 213–220, doi: [10.1016/j.ijcard.2018.09.043](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.09.043), indexed in Pubmed: [30224253](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30224253/).
707. Kessler R, Faller M, Weitzenblum E, et al. „Natural history“ of pulmonary hypertension in a series of 131 patients with chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 164(2): 219–224, doi: [10.1164/ajrccm.164.2.20061129](https://doi.org/10.1164/ajrccm.164.2.20061129), indexed in Pubmed: [11463591](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11463591/).
708. Oswald-Mammosser M, Weitzenblum E, Quoix E, et al. Prognostic factors in COPD patients receiving long-term oxygen therapy. *Chest.* 1995; 107(5): 1193–1198, doi: [10.1378/chest.107.5.1193](https://doi.org/10.1378/chest.107.5.1193), indexed in Pubmed: [7750305](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7750305/).
709. Thurnheer R, Ulrich S, Bloch KE. Precapillary pulmonary hypertension and sleep-disordered breathing: is there a link? *Respiration.* 2017; 93(1): 65–77, doi: [10.1159/000452957](https://doi.org/10.1159/000452957), indexed in Pubmed: [27884004](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27884004/).
710. León-Velarde F, Maggiorini M, Reeves JT, et al. Consensus statement on chronic and subacute high altitude diseases. *High Alt Med Biol.* 2005; 6(2): 147–157, doi: [10.1089/ham.2005.6.147](https://doi.org/10.1089/ham.2005.6.147), indexed in Pubmed: [16060849](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16060849/).
711. Freitas CSG, Baldi BG, Jardim C, et al. Pulmonary hypertension in lymphangioliomyomatosis: prevalence, severity and the role of carbon monoxide diffusion capacity as a screening method. *Orphanet J Rare Dis.* 2017; 12(1): 74, doi: [10.1186/s13023-017-0626-0](https://doi.org/10.1186/s13023-017-0626-0), indexed in Pubmed: [28427470](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28427470/).
712. Zeder K, Avian A, Bachmaier G, et al. Elevated pulmonary vascular resistance predicts mortality in COPD patients. *Eur Respir J.* 2021; 58(2): 2100944, doi: [10.1183/13993003.00944-2021](https://doi.org/10.1183/13993003.00944-2021), indexed in Pubmed: [33986032](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33986032/).
713. Olsson KM, Hoepfer MM, Pausch C, et al. Pulmonary vascular resistance predicts mortality in patients with pulmonary hypertension associated with interstitial lung disease: results from the COMPERA registry. *Eur Respir J.* 2021; 58(2): 2101483, doi: [10.1183/13993003.01483-2021](https://doi.org/10.1183/13993003.01483-2021), indexed in Pubmed: [34385266](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34385266/).
714. Chaouat A, Bugnet AS, Kadaoui N, et al. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 172(2): 189–194, doi: [10.1164/rccm.200401-0060c](https://doi.org/10.1164/rccm.200401-0060c), indexed in Pubmed: [15831842](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15831842/).
715. Lettieri CJ, Nathan SD, Barnett SD, et al. Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2006; 129(3): 746–752, doi: [10.1378/chest.129.3.746](https://doi.org/10.1378/chest.129.3.746), indexed in Pubmed: [16537877](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16537877/).
716. Medrek SK, Sharafkhaneh A, Spiegelman AM, et al. Admission for COPD exacerbation is associated with the clinical diagnosis of pulmonary hypertension: results from a Retrospective Longitudinal Study of a Veteran Population. *COPD.* 2017; 14(5): 484–489, doi: [10.1080/1541255.2017.1336209](https://doi.org/10.1080/1541255.2017.1336209), indexed in Pubmed: [28715281](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28715281/).
717. Kessler R, Faller M, Fourgaut G, et al. Predictive factors of hospitalization for acute exacerbation in a series of 64 patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 159(1): 158–164, doi: [10.1164/ajrccm.159.1.9803117](https://doi.org/10.1164/ajrccm.159.1.9803117), indexed in Pubmed: [9872834](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9872834/).
718. Vizza C, Hoepfer M, Huscher D, et al. Pulmonary hypertension in patients with COPD: Results from the Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension (COMPERA). *Chest.* 2021; 160(2): 678–689, doi: [10.1016/j.chest.2021.02.012](https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.02.012), indexed in Pubmed: [33581097](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33581097/).
719. Dauriat G, Reynaud-Gaubert M, Cottin V, et al. Severe pulmonary hypertension associated with chronic obstructive pulmonary disease: a prospective French multicenter cohort. *J Heart Lung Transplant.* 2021; 40(9): 1009–1018, doi: [10.1016/j.healun.2021.04.021](https://doi.org/10.1016/j.healun.2021.04.021), indexed in Pubmed: [34218966](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34218966/).
720. Kovacs G, Agusti A, Barberà J, et al. Pulmonary vascular involvement in chronic obstructive pulmonary disease. Is there a pulmonary vascular phenotype? *Am J Respir Crit Care Med.* 2018; 198(8): 1000–1011, doi: [10.1164/rccm.201801-0095pp](https://doi.org/10.1164/rccm.201801-0095pp), indexed in Pubmed: [29746142](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29746142/).
721. Andersen KH, Iversen M, Kjaergaard J, et al. Prevalence, predictors, and survival in pulmonary hypertension related to end-stage chronic obstructive pulmonary disease. *J Heart Lung Transplant.* 2012; 31(4): 373–380, doi: [10.1016/j.healun.2011.11.020](https://doi.org/10.1016/j.healun.2011.11.020), indexed in Pubmed: [22226804](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22226804/).
722. Thabut G, Dauriat G, Stern JB, et al. Pulmonary hemodynamics in advanced COPD candidates for lung volume reduction surgery or lung transplantation. *Chest.* 2005; 127(5): 1531–1536, doi: [10.1378/chest.127.5.1531](https://doi.org/10.1378/chest.127.5.1531), indexed in Pubmed: [15888824](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15888824/).
723. Carlsen J, Hasseriis Andersen K, Boesgaard S, et al. Pulmonary arterial lesions in explanted lungs after transplantation correlate with severity of pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *J Heart Lung Transplant.* 2013; 32(3): 347–354, doi: [10.1016/j.healun.2012.11.014](https://doi.org/10.1016/j.healun.2012.11.014), indexed in Pubmed: [23265910](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23265910/).
724. Bunel V, Guyard A, Dauriat G, et al. Pulmonary arterial histologic lesions in patients with COPD with severe pulmonary hypertension.



- Chest. 2019; 156(1): 33–44, doi: [10.1016/j.chest.2019.02.333](https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.02.333), indexed in Pubmed: [30872017](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30872017/).
725. Kovacs G, Avian A, Douschan P, et al. Patients with pulmonary arterial hypertension less represented in clinical trials - who are they and how are they? *Am J Respir Crit Care Med*. 2016; 193: A3979.
726. Torres-Castro R, Gimeno-Santos E, Vilaró J, et al. Effect of pulmonary hypertension on exercise tolerance in patients with COPD: a prognostic systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev*. 2021; 30(160): 200321, doi: [10.1183/16000617.0321-2020](https://doi.org/10.1183/16000617.0321-2020), indexed in Pubmed: [33927006](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33927006/).
727. Nathan SD, Shlobin OA, Barnett SD, et al. Right ventricular systolic pressure by echocardiography as a predictor of pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*. 2008; 102(9): 1305–1310, doi: [10.1016/j.rmed.2008.03.022](https://doi.org/10.1016/j.rmed.2008.03.022), indexed in Pubmed: [18619825](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18619825/).
728. Bax S, Bredy C, Kempny A, et al. A stepwise composite echocardiographic score predicts severe pulmonary hypertension in patients with interstitial lung disease. *ERJ Open Res*. 2018; 4(2): 00124–2017, doi: [10.1183/23120541.00124-2017](https://doi.org/10.1183/23120541.00124-2017), indexed in Pubmed: [29750141](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29750141/).
729. Bax S, Jacob J, Ahmed R, et al. Right ventricular to left ventricular ratio at CT pulmonary angiogram predicts mortality in interstitial lung disease. *Chest*. 2020; 157(1): 89–98, doi: [10.1016/j.chest.2019.06.033](https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.06.033), indexed in Pubmed: [31351047](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31351047/).
730. Chin M, Johns C, Currie BJ, et al. Pulmonary artery size in interstitial lung disease and pulmonary hypertension: association with interstitial lung disease severity and diagnostic utility. *Front Cardiovasc Med*. 2018; 5: 53, doi: [10.3389/fcvm.2018.00053](https://doi.org/10.3389/fcvm.2018.00053), indexed in Pubmed: [29938208](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29938208/).
731. Kiely DG, Levin D, Hassoun P, et al. EXPRESS: Statement on imaging and pulmonary hypertension from the Pulmonary Vascular Research Institute (PVRI). *Pulm Circ*. 2019 [Epub ahead of print]; 9(3): 2045894019841990, doi: [10.1177/2045894019841990](https://doi.org/10.1177/2045894019841990), indexed in Pubmed: [30880632](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30880632/).
732. Johns CS, Rajaram S, Capener DA, et al. Non-invasive methods for estimating mPAP in COPD using cardiovascular magnetic resonance imaging. *Eur Radiol*. 2018; 28(4): 1438–1448, doi: [10.1007/s00330-017-5143-y](https://doi.org/10.1007/s00330-017-5143-y), indexed in Pubmed: [29147768](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29147768/).
733. Pynnaert C, Lamotte M, Naeije R. Aerobic exercise capacity in COPD patients with and without pulmonary hypertension. *Respir Med*. 2010; 104(1): 121–126, doi: [10.1016/j.rmed.2009.06.006](https://doi.org/10.1016/j.rmed.2009.06.006), indexed in Pubmed: [19577458](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19577458/).
734. Waxman A, Restrepo-Jaramillo R, Thenappan T, et al. Inhaled treprostinil in pulmonary hypertension due to interstitial lung disease. *N Engl J Med*. 2021; 384(4): 325–334, doi: [10.1056/NEJMoa2008470](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2008470), indexed in Pubmed: [33440084](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33440084/).
735. Kovacs G, Avian A, Pienn M, et al. Reading pulmonary vascular pressure tracings. How to handle the problems of zero leveling and respiratory swings. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014; 190(3): 252–257, doi: [10.1164/rccm.201402-0269PP](https://doi.org/10.1164/rccm.201402-0269PP), indexed in Pubmed: [24869464](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24869464/).
736. Blanco I, Santos S, Gea J, et al. Sildenafil to improve respiratory rehabilitation outcomes in COPD: a controlled trial. *Eur Respir J*. 2013; 42(4): 982–992, doi: [10.1183/09031936.00176312](https://doi.org/10.1183/09031936.00176312), indexed in Pubmed: [23429918](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23429918/).
737. Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, et al. Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002; 360(9337): 895–900, doi: [10.1016/S0140-6736\(02\)11024-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)11024-5), indexed in Pubmed: [12354470](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12354470/).
738. Olschewski H, Ghofrani HA, Walrath D, et al. Inhaled prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension secondary to lung fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 160(2): 600–607, doi: [10.1164/ajrcm.160.2.9810008](https://doi.org/10.1164/ajrcm.160.2.9810008), indexed in Pubmed: [10430735](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10430735/).
739. Stolz D, Rasch H, Linka A, et al. A randomised, controlled trial of bosentan in severe COPD. *Eur Respir J*. 2008; 32(3): 619–628, doi: [10.1183/09031936.00011308](https://doi.org/10.1183/09031936.00011308), indexed in Pubmed: [18448495](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18448495/).
740. Raghu G, Behr J, Brown KK, et al. ARTEMIS-IPF Investigators\*. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with ambrisentan: a parallel, randomized trial. *Ann Intern Med*. 2013; 158(9): 641–649, doi: [10.7326/0003-4819-158-9-201305070-00003](https://doi.org/10.7326/0003-4819-158-9-201305070-00003), indexed in Pubmed: [23648946](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23648946/).
741. Goudie AR, Lipworth BJ, Hopkinson PJ, et al. Tadalafil in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2014; 2(4): 293–300, doi: [10.1016/S2213-2600\(14\)70013-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(14)70013-X), indexed in Pubmed: [24717626](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24717626/).
742. Lederer DJ, Bartels MN, Schluger NW, et al. Sildenafil for chronic obstructive pulmonary disease: a randomized crossover trial. *COPD*. 2012; 9(3): 268–275, doi: [10.3109/15412555.2011.651180](https://doi.org/10.3109/15412555.2011.651180), indexed in Pubmed: [22360383](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22360383/).
743. Vitulo P, Stanzola A, Confalonieri M, et al. Sildenafil in severe pulmonary hypertension associated with chronic obstructive pulmonary disease: A randomized controlled multicenter clinical trial. *J Heart Lung Transplant*. 2017; 36(2): 166–174, doi: [10.1016/j.healun.2016.04.010](https://doi.org/10.1016/j.healun.2016.04.010), indexed in Pubmed: [27329400](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27329400/).
744. King Jr T, Behr J, Brown K, et al. BUILD-1: a randomized placebo-controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2008; 177(1): 75–81, doi: [10.1164/rccm.200705-732oc](https://doi.org/10.1164/rccm.200705-732oc), indexed in Pubmed: [17901413](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17901413/).
745. King Jr TE, Brown KK, Raghu G, et al. BUILD-3: a randomized, controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011; 184(1): 92–99, doi: [10.1164/rccm.201011-1874OC](https://doi.org/10.1164/rccm.201011-1874OC), indexed in Pubmed: [21474646](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21474646/).
746. Zisman DA, Schwarz M, Anstrom KJ, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network. A controlled trial of sildenafil in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2010; 363(7): 620–628, doi: [10.1056/NEJMoa1002110](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1002110), indexed in Pubmed: [20484178](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20484178/).
747. Kolb M, Raghu G, Wells A, et al. Nintedanib plus sildenafil in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2018; 379(18): 1722–1731, doi: [10.1056/nejmoa1811737](https://doi.org/10.1056/nejmoa1811737), indexed in Pubmed: [30220235](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30220235/).
748. Corte TJ, Keir GJ, Dimopoulos K, et al. BPHIT Study Group. Bosentan in pulmonary hypertension associated with fibrotic idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014; 190(2): 208–217, doi: [10.1164/rccm.201403-0446OC](https://doi.org/10.1164/rccm.201403-0446OC), indexed in Pubmed: [24937643](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24937643/).
749. Han MK, Bach DS, Hagan PG, et al. IPFnet Investigators. Sildenafil preserves exercise capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and right-sided ventricular dysfunction. *Chest*. 2013; 143(6): 1699–1708, doi: [10.1378/chest.12-1594](https://doi.org/10.1378/chest.12-1594), indexed in Pubmed: [23732584](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23732584/).
750. Raghu G, Nathan SD, Behr J, et al. Pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis with mild-to-moderate restriction. *Eur Respir J*. 2015; 46(5): 1370–1377, doi: [10.1183/13993003.01537-2014](https://doi.org/10.1183/13993003.01537-2014), indexed in Pubmed: [26250495](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26250495/).
751. Nathan SD, Tapson VF, Elwing J, et al. Efficacy of inhaled treprostinil on multiple disease progression events in patients with pulmonary hypertension due to parenchymal lung disease in the INCREASE trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022; 205(2): 198–207, doi: [10.1164/rccm.202107-1766OC](https://doi.org/10.1164/rccm.202107-1766OC), indexed in Pubmed: [34767495](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34767495/).
752. Gall H, Felix JF, Schneck FK, et al. The Giessen pulmonary hypertension registry: survival in pulmonary hypertension subgroups. *J Heart Lung Transplant*. 2017; 36(9): 957–967, doi: [10.1016/j.healun.2017.02.016](https://doi.org/10.1016/j.healun.2017.02.016), indexed in Pubmed: [28302503](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28302503/).
753. Hoeper MM, Behr J, Held M, et al. Pulmonary hypertension in patients with chronic fibrosing idiopathic interstitial pneumonias. *PLoS One*. 2015; 10(12): e0141911, doi: [10.1371/journal.pone.0141911](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0141911), indexed in Pubmed: [26630396](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26630396/).
754. Klok FA, Delcroix M, Bogaard HJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension from the perspective of patients with pulmonary embolism. *J Thromb Haemost*. 2018; 16(6): 1040–1051, doi: [10.1111/jth.14016](https://doi.org/10.1111/jth.14016), indexed in Pubmed: [29608809](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29608809/).
755. Klok FA, Dzikowska-Diduch O, Kostrubiec M, et al. Derivation of a clinical prediction score for chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. *J Thromb Haemost*. 2016; 14(1): 121–128, doi: [10.1111/jth.13175](https://doi.org/10.1111/jth.13175), indexed in Pubmed: [26509468](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26509468/).
756. Bonderman D, Wilkens H, Wakounig S, et al. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2009; 33(2): 325–331, doi: [10.1183/09031936.00087608](https://doi.org/10.1183/09031936.00087608), indexed in Pubmed: [18799507](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18799507/).
757. Narechiana S, Renapurkar R, Heresi GA. Mimickers of chronic thromboembolic pulmonary hypertension on imaging tests: a review. *Pulm Circ*. 2020; 10(1): 2045894019882620, doi: [10.1177/2045894019882620](https://doi.org/10.1177/2045894019882620), indexed in Pubmed: [32257112](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32257112/).
758. Xi XY, Gao W, Gong JN, et al. Value of (18)F-FDG PET/CT in differentiating malignancy of pulmonary artery from pulmonary thromboembolism: a cohort study and literature review. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2019; 35(7): 1395–1403, doi: [10.1007/s10554-019-01553-5](https://doi.org/10.1007/s10554-019-01553-5), indexed in Pubmed: [30747369](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30747369/).

759. Lasch F, Karch A, Koch A, et al. Comparison of MRI and VQ-SPECT as a screening test for patients with suspected CTEPH: CHANGE-MRI study design and rationale. *Front Cardiovasc Med.* 2020; 7: 51, doi: [10.3389/fcvm.2020.00051](https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.00051), indexed in Pubmed: 32328500.
760. Nagel C, Prange F, Guth S, et al. Exercise training improves exercise capacity and quality of life in patients with inoperable or residual chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *PLoS One.* 2012; 7(7): e41603, doi: [10.1371/journal.pone.0041603](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0041603), indexed in Pubmed: 22848542.
761. Nagel C, Nasereddin M, Benjamin N, et al. Supervised exercise training in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension as early follow-up treatment after pulmonary endarterectomy: a prospective cohort study. *Respiration.* 2020; 99(7): 577–588, doi: [10.1159/000508754](https://doi.org/10.1159/000508754), indexed in Pubmed: 32726793.
762. Bunclark K, Newnham M, Chiu YD, et al. A multicenter study of anticoagulation in operable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thromb Haemost.* 2020; 18(1): 114–122, doi: [10.1111/jth.14649](https://doi.org/10.1111/jth.14649), indexed in Pubmed: 31557382.
763. Humbert M, Simonneau G, Pittrow D, et al. Oral anticoagulants (NOAC and VKA) in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant.* 2022; 41(6): 716–721, doi: [10.1016/j.healun.2022.02.002](https://doi.org/10.1016/j.healun.2022.02.002), indexed in Pubmed: 35305871.
764. Ordi-Ros J, Sáez-Comet L, Pérez-Conesa M, et al. Rivaroxaban versus vitamin K antagonist in antiphospholipid syndrome: a randomized noninferiority trial. *Ann Intern Med.* 2019; 171(10): 685–694, doi: [10.7326/M19-0291](https://doi.org/10.7326/M19-0291), indexed in Pubmed: 31610549.
765. Pengo V, Denas G, Zoppellaro G, et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood.* 2018; 132(13): 1365–1371, doi: [10.1182/blood-2018-04-848333](https://doi.org/10.1182/blood-2018-04-848333), indexed in Pubmed: 30002145.
766. Hsieh WC, Jansa P, Huang WC, et al. Residual pulmonary hypertension after pulmonary endarterectomy: a meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018; 156(3): 1275–1287, doi: [10.1016/j.jtcvs.2018.04.110](https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2018.04.110), indexed in Pubmed: 29903403.
767. Madani MM, Auger WR, Pretorius V, et al. Pulmonary endarterectomy: recent changes in a single institution's experience of more than 2,700 patients. *Ann Thorac Surg.* 2012; 94(1): 97–103; discussion 103, doi: [10.1016/j.athoracsur.2012.04.004](https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2012.04.004), indexed in Pubmed: 22626752.
768. Lankeit M, Krieg V, Hobohm L, et al. Pulmonary endarterectomy in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant.* 2018 [Epub ahead of print]; 37(2): 250–258, doi: [10.1016/j.healun.2017.06.011](https://doi.org/10.1016/j.healun.2017.06.011), indexed in Pubmed: 28750932.
769. Delcroix M, Lang I, Pepke-Zaba J, et al. Long-term outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *Circulation.* 2016; 133(9): 859–871, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016522](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016522), indexed in Pubmed: 26826181.
770. Newnham M, Bunclark K, Abraham N, et al. CAMPHOR score: patient-reported outcomes are improved by pulmonary endarterectomy in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2020; 56(4): 1902096, doi: [10.1183/13993003.02096-2019](https://doi.org/10.1183/13993003.02096-2019), indexed in Pubmed: 32513780.
771. Vuylsteke A, Sharples L, Charman G, et al. Circulatory arrest versus cerebral perfusion during pulmonary endarterectomy surgery (PEACOG): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2011; 378(9800): 1379–1387, doi: [10.1016/S0140-6736\(11\)61144-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61144-6), indexed in Pubmed: 22000135.
772. D'Armini AM, Morsolini M, Mattiucci G, et al. Pulmonary endarterectomy for distal chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014; 148(3): 1005–1012.e2, doi: [10.1016/j.jtcvs.2014.06.052](https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2014.06.052), indexed in Pubmed: 25129589.
773. Quadery SR, Swift AJ, Billings CG, et al. The impact of patient choice on survival in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2018; 52(3): 1800589, doi: [10.1183/13993003.00589-2018](https://doi.org/10.1183/13993003.00589-2018), indexed in Pubmed: 30002102.
774. Taboada D, Pepke-Zaba J, Jenkins DP, et al. Outcome of pulmonary endarterectomy in symptomatic chronic thromboembolic disease. *Eur Respir J.* 2014; 44(6): 1635–1645, doi: [10.1183/09031936.00050114](https://doi.org/10.1183/09031936.00050114), indexed in Pubmed: 25234805.
775. Ghofrani HA, D'Armini A, Grimminger F, et al. CHEST-1 Study Group. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 2013; 369(4): 319–329, doi: [10.1056/nejmoa1209657](https://doi.org/10.1056/nejmoa1209657), indexed in Pubmed: 23883377.
776. Sadushi-Kolici R, Jansa P, Kopec G, et al. Subcutaneous treprostinil for the treatment of severe non-operable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTREPH): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2019; 7(3): 239–248, doi: [10.1016/S2213-2600\(18\)30367-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30367-9), indexed in Pubmed: 30477763.
777. Ghofrani HA, Simonneau G, D'Armini AM, et al. MERIT study investigators. Macitentan for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (MERIT-1): results from the multicentre, phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Respir Med.* 2017; 5(10): 785–794, doi: [10.1016/S2213-2600\(17\)30305-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30305-3), indexed in Pubmed: 28919201.
778. Jais X, D'Armini AM, Jansa P, et al. Bosentan Effects in iNopEreable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension Study Group. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFIT (Bosentan Effects in iNopEreable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 52(25): 2127–2134, doi: [10.1016/j.jacc.2008.08.059](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.08.059), indexed in Pubmed: 19095129.
779. Reichenberger F, Voswinckel R, Enke B, et al. Long-term treatment with sildenafil in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2007; 30(5): 922–927, doi: [10.1183/09031936.00039007](https://doi.org/10.1183/09031936.00039007), indexed in Pubmed: 17690123.
780. Guth S, D'Armini AM, Delcroix M, et al. Current strategies for managing chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results of the world-wide prospective CTEPH Registry. *ERJ Open Res.* 2021; 7(3): 00850–2020, doi: [10.1183/23120541.00850-2020](https://doi.org/10.1183/23120541.00850-2020), indexed in Pubmed: 34409094.
781. Brenot P, Jais X, Taniguchi Yu, et al. French experience of balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2019; 53(5): 1802095, doi: [10.1183/13993003.02095-2018](https://doi.org/10.1183/13993003.02095-2018), indexed in Pubmed: 31023842.
782. Darocha S, Pietura R, Pietrasik A, et al. Improvement in quality of life and hemodynamics in chronic thromboembolic pulmonary hypertension treated with balloon pulmonary angioplasty. *Circ J.* 2017; 81(4): 552–557, doi: [10.1253/circj.CJ-16-1075](https://doi.org/10.1253/circj.CJ-16-1075), indexed in Pubmed: 28154291.
783. Fukui S, Ogo T, Morita Y, et al. Right ventricular reverse remodelling after balloon pulmonary angioplasty. *Eur Respir J.* 2014; 43(5): 1394–1402, doi: [10.1183/09031936.00012914](https://doi.org/10.1183/09031936.00012914), indexed in Pubmed: 24627536.
784. Kataoka M, Inami T, Hayashida K, et al. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv.* 2012; 5(6): 756–762, doi: [10.1161/circinterventions.112.971390](https://doi.org/10.1161/circinterventions.112.971390), indexed in Pubmed: 23132237.
785. Kriechbaum SD, Wiedenroth CB, Peters K, et al. Galectin-3, GDF-15, and sST2 for the assessment of disease severity and therapy response in patients suffering from inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Biomarkers.* 2020; 25(7): 578–586, doi: [10.1080/1354750X.2020.1821776](https://doi.org/10.1080/1354750X.2020.1821776), indexed in Pubmed: 32901511.
786. Kriechbaum SD, Scherwitz L, Wiedenroth CB, et al. Mid-regional pro-atrial natriuretic peptide and copeptin as indicators of disease severity and therapy response in CTEPH. *ERJ Open Res.* 2020; 6(4): 00356–2020, doi: [10.1183/23120541.00356-2020](https://doi.org/10.1183/23120541.00356-2020), indexed in Pubmed: 33263045.
787. Lang I, Meyer BC, Ogo T, et al. Balloon pulmonary angioplasty in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev.* 2017; 26(143): 160119, doi: [10.1183/16000617.0119-2016](https://doi.org/10.1183/16000617.0119-2016), indexed in Pubmed: 28356406.
788. Mahmud E, Behnamfar O, Ang L, et al. Balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Interv Cardiol Clin.* 2018; 7(1): 103–117, doi: [10.1016/j.iccl.2017.09.003](https://doi.org/10.1016/j.iccl.2017.09.003), indexed in Pubmed: 29157517.
789. Mizoguchi H, Ogawa A, Munemasa M, et al. Refined balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv.* 2012; 5(6): 748–755, doi: [10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.971077](https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.971077), indexed in Pubmed: 23192917.
790. Ogawa A, Matsubara H. After the dawn balloon pulmonary angioplasty for patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension.

- Circ J. 2018; 82(5): 1222–1230, doi: [10.1253/circ.cj-18-0258](https://doi.org/10.1253/circ.cj-18-0258), indexed in Pubmed: 29669971.
791. Olsson KM, Wiedenroth CB, Kamp JC, et al. Balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: the initial German experience. *Eur Respir J.* 2017; 49(6): 1602409, doi: [10.1183/13993003.02409-2016](https://doi.org/10.1183/13993003.02409-2016), indexed in Pubmed: 28596435.
792. Roller FC, Kriechbaum S, Breithecker A, et al. Correlation of native T1 mapping with right ventricular function and pulmonary haemodynamics in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension before and after balloon pulmonary angioplasty. *Eur Radiol.* 2019; 29(3): 1565–1573, doi: [10.1007/s00330-018-5702-x](https://doi.org/10.1007/s00330-018-5702-x), indexed in Pubmed: 30159622.
793. Sugimura K, Fukumoto Y, Satoh K, et al. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty markedly improves pulmonary hemodynamics and long-term prognosis in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J.* 2012; 76(2): 485–488, doi: [10.1253/circ.cj-11-1217](https://doi.org/10.1253/circ.cj-11-1217), indexed in Pubmed: 22185711.
794. Ogawa A, Satoh T, Fukuda T, et al. Balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results of a multicenter registry. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2017; 10(11): e004029, doi: [10.1161/CIRCOUTCOMES.117.004029](https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.117.004029), indexed in Pubmed: 29101270.
795. Inami T, Kataoka M, Yanagisawa R, et al. Long-term outcomes after percutaneous transluminal pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation.* 2016; 134(24): 2030–2032, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024201](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024201), indexed in Pubmed: 27956405.
796. Ejiri K, Ogawa A, Fujii S, et al. Vascular injury is a major cause of lung injury after balloon pulmonary angioplasty in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv.* 2018; 11(12): e005884, doi: [10.1161/CIRCINTERVENTIONS.117.005884](https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.117.005884), indexed in Pubmed: 30545259.
797. Shimokawahara H, Ogawa A, Mizoguchi H, et al. Vessel stretching is a cause of lumen enlargement immediately after balloon pulmonary angioplasty: intravascular ultrasound analysis in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv.* 2018; 11(4): e006010, doi: [10.1161/CIRCINTERVENTIONS.117.006010](https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.117.006010), indexed in Pubmed: 29643129.
798. Jais X, Brenot P, Bouvaist H, et al. Balloon pulmonary angioplasty versus riociguat for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (RACE): a multicentre, phase 3, open-label, randomised controlled trial and ancillary follow-up study. *Lancet Respir Med.* 2022; 10(10): 961–971, doi: [10.1016/s2213-2600\(22\)00214-4](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(22)00214-4), indexed in Pubmed: 35926542.
799. Wiedenroth CB, Olsson KM, Guth S, et al. Balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic disease. *Pulm Circ.* 2018; 8(1): 2045893217753122, doi: [10.1177/2045893217753122](https://doi.org/10.1177/2045893217753122), indexed in Pubmed: 29283044.
800. Romanov A, Cherniyskiy A, Novikova N, et al. Pulmonary artery denervation for patients with residual pulmonary hypertension after pulmonary endarterectomy. *J Am Coll Cardiol.* 2020; 76(8): 916–926, doi: [10.1016/j.jacc.2020.06.064](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.06.064), indexed in Pubmed: 32819465.
801. Bresser P, Fedullo PF, Auger WR, et al. Continuous intravenous epoprostenol for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2004; 23(4): 595–600, doi: [10.1183/09031936.04.00020004](https://doi.org/10.1183/09031936.04.00020004), indexed in Pubmed: 15083760.
802. Nagaya N, Sasaki N, Ando M, et al. Prostacyclin therapy before pulmonary thromboendarterectomy in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest.* 2003; 123(2): 338–343, doi: [10.1378/chest.123.2.338](https://doi.org/10.1378/chest.123.2.338), indexed in Pubmed: 12576349.
803. Reesink HJ, Surie S, Kloek JJ, et al. Bosentan as a bridge to pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010; 139(1): 85–91, doi: [10.1016/j.jtcvs.2009.03.053](https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2009.03.053), indexed in Pubmed: 19660388.
804. Araszkiwicz A, Darocha S, Pietrasik A, et al. Balloon pulmonary angioplasty for the treatment of residual or recurrent pulmonary hypertension after pulmonary endarterectomy. *Int J Cardiol.* 2019; 278: 232–237, doi: [10.1016/j.ijcard.2018.10.066](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.10.066), indexed in Pubmed: 30409735.
805. Shimura N, Kataoka M, Inami T, et al. Additional percutaneous transluminal pulmonary angioplasty for residual or recurrent pulmonary hypertension after pulmonary endarterectomy. *Int J Cardiol.* 2015; 183: 138–142, doi: [10.1016/j.ijcard.2015.01.034](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.01.034), indexed in Pubmed: 25662076.
806. Cannon JE, Su Li, Kiely DG, et al. Dynamic risk stratification of patient long-term outcome after pulmonary endarterectomy: results from the united kingdom national cohort. *Circulation.* 2016; 133(18): 1761–1771, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019470](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019470), indexed in Pubmed: 27052413.
807. Wiedenroth CB, Liebetrau C, Breithecker A, et al. Combined pulmonary endarterectomy and balloon pulmonary angioplasty in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant.* 2016; 35(5): 591–596, doi: [10.1016/j.healun.2015.10.030](https://doi.org/10.1016/j.healun.2015.10.030), indexed in Pubmed: 26612053.
808. Delcroix M, Staehler G, Gall H, et al. Risk assessment in medically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients. *Eur Respir J.* 2018; 52(5): 1800248, doi: [10.1183/13993003.00248-2018](https://doi.org/10.1183/13993003.00248-2018), indexed in Pubmed: 30337446.
809. Benza RL, Farber HW, Frost A, et al. REVEAL risk score in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension receiving riociguat. *J Heart Lung Transplant.* 2018; 37(7): 836–843, doi: [10.1016/j.healun.2018.02.015](https://doi.org/10.1016/j.healun.2018.02.015), indexed in Pubmed: 29580746.
810. Mayer E, Jenkins D, Lindner J, et al. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Results from an international prospective registry. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011; 141(3): 702–710, doi: [10.1016/j.jtcvs.2010.11.024](https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2010.11.024), indexed in Pubmed: 21335128.
811. Andreassen AK, Ragnarsson A, Gude E, et al. Balloon pulmonary angioplasty in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Heart.* 2013; 99(19): 1415–1420, doi: [10.1136/heartjnl-2012-303549](https://doi.org/10.1136/heartjnl-2012-303549), indexed in Pubmed: 23846611.
812. Wiedenroth CB, Ghofrani HA, Adameit MSD, et al. Sequential treatment with riociguat and balloon pulmonary angioplasty for patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Pulm Circ.* 2018; 8(3): 2045894018783996, doi: [10.1177/2045894018783996](https://doi.org/10.1177/2045894018783996), indexed in Pubmed: 29939102.
813. Mehari A, Gladwin MT, Tian X, et al. Mortality in adults with sickle cell disease and pulmonary hypertension. *JAMA.* 2012; 307(12): 1254–1256, doi: [10.1001/jama.2012.358](https://doi.org/10.1001/jama.2012.358), indexed in Pubmed: 22453563.
814. Savale L, Habibi A, Lionnet F, et al. Clinical phenotypes and outcomes of precapillary pulmonary hypertension of sickle cell disease. *European Respiratory Journal.* 2019; 54(6): 1900585, doi: [10.1183/13993003.00585-2019](https://doi.org/10.1183/13993003.00585-2019), indexed in Pubmed: 31537700.
815. Machado RF, Barst RJ, Yovetich NA, et al. walk-PHASST Investigators and Patients. Hospitalization for pain in patients with sickle cell disease treated with sildenafil for elevated TRV and low exercise capacity. *Blood.* 2011; 118(4): 855–864, doi: [10.1182/blood-2010-09-306167](https://doi.org/10.1182/blood-2010-09-306167), indexed in Pubmed: 21527519.
816. Turpin M, Chantalat-Auger C, Parent F, et al. Chronic blood exchange transfusions in the management of pre-capillary pulmonary hypertension complicating sickle cell disease. *Eur Respir J.* 2018; 52(4): 1800272, doi: [10.1183/13993003.00272-2018](https://doi.org/10.1183/13993003.00272-2018), indexed in Pubmed: 30305330.
817. Gladwin M, Sachdev V, Jison M, et al. Pulmonary hypertension as a risk factor for death in patients with sickle cell disease. *N Engl J Med.* 2004; 350(9): 886–895, doi: [10.1056/nejmoa035477](https://doi.org/10.1056/nejmoa035477), indexed in Pubmed: 14985486.
818. Derchi G, Galanello R, Bina P, et al. Webthal Pulmonary Arterial Hypertension Group\*. Prevalence and risk factors for pulmonary arterial hypertension in a large group of  $\beta$ -thalassaemia patients using right heart catheterization: a Webthal study. *Circulation.* 2014; 129(3): 338–345, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002124](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002124), indexed in Pubmed: 24081970.
819. Jais X, loos V, Jardim C, et al. Splenectomy and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thorax.* 2005; 60(12): 1031–1034, doi: [10.1136/thx.2004.038083](https://doi.org/10.1136/thx.2004.038083), indexed in Pubmed: 16085731.
820. Adir Y, Humbert M. Pulmonary hypertension in patients with chronic myeloproliferative disorders. *Eur Respir J.* 2010; 35(6): 1396–1406, doi: [10.1183/09031936.00175909](https://doi.org/10.1183/09031936.00175909), indexed in Pubmed: 20513911.
821. Takanashi S, Akiyama M, Suzuki K, et al. IgG4-related fibrosing mediastinitis diagnosed with computed tomography-guided percutaneous needle biopsy: Two case reports and a review of the literature. *Medicine*

- (Baltimore). 2018; 97(22): e10935, doi: 10.1097/MD.00000000000010935, indexed in Pubmed: 29851832.
822. Montani D, Achouh L, Marcelin AG, et al. Reversibility of pulmonary arterial hypertension in HIV/HHV8-associated Castleman's disease. *Eur Respir J*. 2005; 26(5): 969–972, doi: 10.1183/09031936.05.00133904, indexed in Pubmed: 16264059.
823. Jouve P, Humbert M, Chauveheid MP, et al. POEMS syndrome-related pulmonary hypertension is steroid-responsive. *Respir Med*. 2007; 101(2): 353–355, doi: 10.1016/j.rmed.2006.04.026, indexed in Pubmed: 16774822.
824. Savale L, Huitema M, Shlobin O, et al. WASOG statement on the diagnosis and management of sarcoidosis-associated pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev*. 2022; 31(163): 210165, doi: 10.1183/16000617.0165-2021, indexed in Pubmed: 35140103.
825. Bandyopadhyay D, Humbert M. An update on sarcoidosis-associated pulmonary hypertension. *Curr Opin Pulm Med*. 2020; 26(5): 582–590, doi: 10.1097/MCP.0000000000000701, indexed in Pubmed: 32740377.
826. Baughman RP, Shlobin OA, Gupta R, et al. Riociguat for sarcoidosis-associated pulmonary hypertension: results of a 1-year double-blind, placebo-controlled trial. *Chest*. 2022; 161(2): 448–457, doi: 10.1016/j.chest.2021.07.2162, indexed in Pubmed: 34363816.
827. Le Pavec J, Lorillon G, Jaïs X, et al. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis-associated pulmonary hypertension: clinical characteristics and impact of pulmonary arterial hypertension therapies. *Chest*. 2012; 142(5): 1150–1157, doi: 10.1378/chest.11-2490, indexed in Pubmed: 22459770.
828. Jutant EM, Jaïs X, Girerd B, et al. Phenotype and outcomes of pulmonary hypertension associated with neurofibromatosis type 1. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020; 202(6): 843–852, doi: 10.1164/rccm.202001-0105oc, indexed in Pubmed: 32437637.
829. Oliveros E, Vaidya A. Metabolic disorders of pulmonary hypertension. *Adv Pulm Hypertens*. 2021; 20(2): 35–39, doi: 10.21693/1933-088X-20.2.35.
830. Humbert M, Labrune P, Simonneau G. Severe pulmonary arterial hypertension in type 1 glycogen storage disease. *Eur J Pediatr*. 2002; 161 Suppl 1: S93–S96, doi: 10.1007/s00431-002-1012-y, indexed in Pubmed: 12373580.
831. Kawar B, Ellam T, Jackson C, et al. Pulmonary hypertension in renal disease: epidemiology, potential mechanisms and implications. *Am J Nephrol*. 2013; 37(3): 281–290, doi: 10.1159/000348804, indexed in Pubmed: 23548763.
832. Edmonston DL, Parikh KS, Rajagopal S, et al. Pulmonary hypertension subtypes and mortality in CKD. *Am J Kidney Dis*. 2020; 75(5): 713–724, doi: 10.1053/j.ajkd.2019.08.027, indexed in Pubmed: 31732231.
833. Pabst S, Hammerstingl C, Hundt F, et al. Pulmonary hypertension in patients with chronic kidney disease on dialysis and without dialysis: results of the PEPPER-study. *PLoS One*. 2012; 7(4): e35310, doi: 10.1371/journal.pone.0035310, indexed in Pubmed: 22530005.
834. Price LC, Seckl MJ, Dorfmueller P, et al. Tumoral pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev*. 2019; 28(151): 180065, doi: 10.1183/16000617.0065-2018, indexed in Pubmed: 30728162.
835. Seferian A, Steriade A, Jaïs X, et al. Pulmonary hypertension complicating fibrosing mediastinitis. *Medicine (Baltimore)*. 2015; 94(44): e1800, doi: 10.1097/MD.0000000000001800, indexed in Pubmed: 26554778.
836. Baughman RP, Culver DA, Cordova FC, et al. Bosentan for sarcoidosis-associated pulmonary hypertension: a double-blind placebo controlled randomized trial. *Chest*. 2014; 145(4): 810–817, doi: 10.1378/chest.13-1766, indexed in Pubmed: 24177203.
837. Humbert MG, Galié N, Meszaros G. Competency requirements for ERN-lung PH centres. <https://ern-lung.eu/inhalt/wp-content/uploads/2020/10/PH-MCC.pdf> (22.07.2022).
838. Doyle-Cox C, Nicholson G, Stewart T, et al. Current organization of specialist pulmonary hypertension clinics: results of an international survey. *Pulm Circ*. 2019; 9(2): 2045894019855611, doi: 10.1177/2045894019855611, indexed in Pubmed: 31106660.
839. Saunders H, Helgeson SA, Abdelrahim A, et al. Comparing diagnosis and treatment of pulmonary hypertension patients at a pulmonary hypertension center versus community centers. *Diseases*. 2022; 10(1): 5, doi: 10.3390/diseases10010005, indexed in Pubmed: 35076491.
840. European Reference Network. Clinical Patient Management System (CPMS). <https://ern-euro-nmd.eu/clinical-patient-management-system/> (22.07.2022).
841. ERS. Continuing Professional Development - Pulmonary Vascular Diseases. <https://www.ersnet.org/wp-content/uploads/2021/02/Continuing-professional-development-Pulmonary-Vascular-Diseases.pdf> (22.07.2022).
842. Tanner FC, Brooks N, Fox KF, et al. ESC Scientific Document Group. ESC core curriculum for the cardiologist. *Eur Heart J*. 2020; 41(38): 3605–3692, doi: 10.1093/eurheartj/ehaa641, indexed in Pubmed: 32862226.
843. Crespo-Leiro MG, Metra M, Lund LH, et al. Advanced heart failure: a position statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2018; 20(11): 1505–1535, doi: 10.1002/ejhf.1236, indexed in Pubmed: 29806100.
844. Google Maps. ERN-LUNG reference centres. <https://www.google.com/maps/d/viewer?mid=1VJW2YWYN1q6NYMWPdk78ntgTOpt4C&ll=50.87885300000014%2C4.674352999999955&z=8> (22.07.2022).
845. Giri PC, Stevens GJ, Merrill-Henry J, et al. Participation in pulmonary hypertension support group improves patient-reported health quality outcomes: a patient and caregiver survey. *Pulm Circ*. 2021; 11(2): 20458940211013258, doi: 10.1177/20458940211013258, indexed in Pubmed: 34035896.
846. Biganzoli L, Cardoso F, Beishon M, et al. The requirements of a specialist breast centre. *Breast*. 2020; 51: 65–84, doi: 10.1016/j.breast.2020.02.003, indexed in Pubmed: 32217457.
847. Aktaa S, Batra G, Wallentin L, et al. European Society of Cardiology methodology for the development of quality indicators for the quantification of cardiovascular care and outcomes. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2022; 8(1): 4–13, doi: 10.1093/ehjqcc/qcaa069, indexed in Pubmed: 32845314.
848. Minchin M, Roland M, Richardson J, et al. Quality of Care in the United Kingdom after removal of financial incentives. *N Engl J Med*. 2018; 379(10): 948–957, doi: 10.1056/NEJMsa1801495, indexed in Pubmed: 30184445.
849. Song Z, Ji Y, Safran DG, et al. Health care spending, utilization, and quality 8 years into global payment. *N Engl J Med*. 2019; 381(3): 252–263, doi: 10.1056/NEJMsa1813621, indexed in Pubmed: 31314969.
850. Arbelo E, Aktaa S, Bollmann A, et al. (Chair), (Co-chair), Reviewers, (review coordinator). Quality indicators for the care and outcomes of adults with atrial fibrillation. *Europace*. 2021; 23(4): 494–495, doi: 10.1093/europace/eaab253, indexed in Pubmed: 32860039.
851. Schiele F, Aktaa S, Rossello X, et al. ESC Scientific Document Group. 2020 Update of the quality indicators for acute myocardial infarction: a position paper of the Association for Acute Cardiovascular Care: the study group for quality indicators from the ACVC and the NSTE-ACS guideline group. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2021; 10(2): 224–233, doi: 10.1093/ehjacc/zaab037, indexed in Pubmed: 33550362.
852. Aktaa S, Abdin A, Arbelo E, et al. European Society of Cardiology Quality Indicators for the care and outcomes of cardiac pacing: developed by the Working Group for Cardiac Pacing Quality Indicators in collaboration with the European Heart Rhythm Association of the European Society of Cardiology. *Europace*. 2022; 24(1): 165–172, doi: 10.1093/europace/eaab193, indexed in Pubmed: 34455442.
853. Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, et al. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J*. 2021; 42(35): 3427–3520, doi: 10.1093/eurheartj/ehab364, indexed in Pubmed: 34455430.
854. Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2021; 42(14): 1289–1367, doi: 10.1093/eurheartj/ehaa575, indexed in Pubmed: 32860058.
855. Batra G, Aktaa S, Wallentin L, et al. Methodology for the development of international clinical data standards for common cardiovascular conditions: European Unified Registries for Heart Care Evaluation and Randomised Trials (EuroHeart). *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2021 [Epub ahead of print]: qcab052, doi: 10.1093/ehjqcc/qcab052, indexed in Pubmed: 34351420.