



Article scientifique

Article

2015

Published version

Open Access

This is the published version of the publication, made available in accordance with the publisher's policy.

Wytyczne ESC/ERS dotyczące rozpoznawania i leczenia nadciśnienia płucnego w 2015 roku

Galiè, Nazzareno; Humbert, Marc; Vachier, Jean-Luc; Gibbs, Simon; Lang, Irene; Torbicki, Adam; Simonneau, Gérald; Peacock, Andrew; Noordegraaf, Anton Vonk; Beghetti, Maurice; Ghofrani, Ardeschir; Sanchez, Miguel Angel Gomez; Hansmann, Georg; Klepetko, Walter [and 7 more]

How to cite

GALIÈ, Nazzareno et al. Wytyczne ESC/ERS dotyczące rozpoznawania i leczenia nadciśnienia płucnego w 2015 roku. In: Kardiologia Polska, 2015, vol. 73, n° 12, p. 1127–1206. doi: 10.5603/KP.2015.0242

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:83659>

Publication DOI: [10.5603/KP.2015.0242](https://doi.org/10.5603/KP.2015.0242)

Wytyczne ESC/ERS dotyczące rozpoznawania i leczenia nadciśnienia płucnego w 2015 roku

Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC)/
Europejskiego Towarzystwa Oddechowego (ERS) do spraw rozpoznawania
i leczenia nadciśnienia płucnego

Zatwierdzone przez: *Association for European Paediatric and Congenital
Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung
Transplantation (ISHLT)*

Autorzy/członkowie Grupy Roboczej: Nazzareno Galie^{*}, przewodniczący ESC (Włochy), Marc Humbert^{**a}, przewodniczący ERS (Francja), Jean-Luc Vachieri^c (Belgia), Simon Gibbs (Wielka Brytania), Irene Lang (Austria), Adam Torbicki (Polska), Gérald Simonneau^a (Francja), Andrew Peacock^a (Wielka Brytania), Anton Vonk Noordegraaf^a (Holandia), Maurice Beghetti^b (Szwajcaria), Ardeschir Ghofrani^a (Niemcy), Miguel Angel Gomez Sanchez (Hiszpania), Georg Hansmann^b (Niemcy), Walter Klepetko^c (Austria), Patrizio Lancellotti (Belgia), Marco Matucci^d (Włochy), Theresa McDonagh (Wielka Brytania), Luc A. Pierard (Belgia), Pedro T. Trindade (Szwajcaria), Maurizio Zompatori^e (Włochy), Marius Hoepfer^a (Niemcy)

Recenzenci dokumentu: Victor Aboyans, koordynator recenzji ze strony CPG (Francja), Antonio Vaz Carneiro, koordynator recenzji ze strony CPG (Portugalia), Stephan Achenbach (Niemcy), Stefan Agewall (Norwegia), Yannick Allanore^d (Francja), Riccardo Asteggiano (Włochy), Luigi Paolo Badano (Włochy), Joan Albert Barberà^a (Hiszpania), Hélène Bouvaist (Francja), Héctor Bueno (Hiszpania), Robert A. Byrne (Niemcy), Scipione Careri (Włochy), Graça Castro (Portugalia), Çetin Erol (Turcja), Volkmar Falk (Niemcy), Christian Funck-Brentano (Francja), Matthias Gorenflo^b (Niemcy), John Granton (Kanada), Bernard Jung (Francja), David G. Kiely (Wielka Brytania), Paulus Kirchhof (Niemcy/Wielka Brytania), Barbro Kjellstrom (Szwecja), Ulf Landmesser (Szwajcaria), John Lekakis (Grecja), Christos Lionis (Grecja), Gregory Y.H. Lip (Wielka Brytania), Stylianos E. Orfanos^a (Grecja), Myung H. Park^c (Stany Zjednoczone), Massimo F. Piepoli (Włochy), Piotr Ponikowski (Polska), Marie-Pierre Revel^e (Francja), David Rigau^a (metodolog ERS) (Szwajcaria), Stephan Rosenkranz (Niemcy), Heinz Völler (Niemcy), Jose Luis Zamorano (Hiszpania)

*Autorzy do których należy kierować korespondencję:

Nazzareno Galie, Department of Experimental, Diagnostic and Specialty Medicine – DIMES, University of Bologna, Via Massarenti 9, 40138 Bologna, Włochy, tel.: +39 051 349 858, faks: +39 051 344 859, e-mail: nazzareno.galie@unibo.it

Marc Humbert, Service de Pneumologie, Hôpital Bicêtre, Université Paris-Sud, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, 78 rue du Général Leclerc, 94270 Le Kremlin-Bicêtre, Francja, tel.: +33 145217972, faks: +33 145217971, e-mail: marc.humbert@aphp.fr

Inne organizacje członkowskie ESC uczestniczące w opracowaniu niniejszego dokumentu:

Stowarzyszenia ESC: *Acute Cardiovascular Care Association (ACCA), European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR), European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), Heart Failure Association (HFA)*

Rady ESC: *Council for Cardiology Practice (CCP), Council on Cardiovascular Nursing and Allied Professions (CCNAP), Council on Cardiovascular Primary Care (CCPC)*

Grupy Robocze ESC: *Cardiovascular Pharmacotherapy, Cardiovascular Surgery, Grown-up Congenital Heart Disease, Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function, Valvular Heart Disease*

Niniejsze wytyczne ESC/ERS opublikowano wyłącznie do użytku prywatnego i edukacyjnego. Nie zezwala się na wykorzystywanie w celach komercyjnych. Żadna część wytycznych ESC/ERS nie może być tłumaczona ani kopiowana w żadnej postaci bez wcześniejszej pisemnej zgody ESC i/lub ERS. Pozwolenie 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 i ERS.

Oświadczenie: Wytyczne ESC/ERS reprezentują stanowisko tego towarzystwa i powstały po dokładnej ocenie dowodów naukowych dostępnych w czasie, kiedy przygotowywano niniejszy dokument. Towarzystwa ESC/ERS nie ponoszą 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, gdy dokonują oceny klinicznej, a także kiedy określają i realizują medyczne strategie prewencji, diagnostyki lub leczenia. Wytyczne 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 stosowania (przepisywania).

Wydane w imieniu Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego. Wszystkie prawa zastrzeżone.

© 2015 *European Society of Cardiology & European Respiratory Society*

Ten artykuł został opublikowany jednocześnie w *European Heart Journal* (10.1093/eurheartj/ehv317) oraz w *European Respiratory Journal* (10.1183/13993003.01032-2015). Artykuły są identyczne, z wyjątkiem drobnych różnic stylistycznych i ortograficznych zgodnie ze stylem każdego czasopisma. Cytaty z obydwu czasopism mogą być wykorzystane przy powoływaniu się na ten artykuł.

Tłumaczenie: dr hab. n. med. Alicja Dąbrowska-Kugacka; konsultacje tłumaczenia i korekta: prof. dr hab. n. med. Adam Torbicki, dr hab. n. med. Anna Fijałkowska, dr hab. n. med. Marcin Kurzyński, dr n. med. Urszula Grochowiec, dr hab. n. med. Bronisław Bednarz, prof. dr hab. n. med. Krzysztof J. Filipiak

^aReprezentujący *European Respiratory Society* (ERS); ^bReprezentujący *Association for European Paediatric and Congenital Cardiology* (AEPCC);

^cReprezentujący *International Society for Heart and Lung Transplantation* (ISHLT); ^dReprezentujący *European League Against Rheumatism* (EULAR);

^eReprezentujący *European Society of Radiology* (ESR)

Recenzentów dokumentu z ramienia Komisji ESC do spraw Wytycznych Postępowania (CPG) oraz ze strony narodowych towarzystw kardiologicznych wchodzących w skład ESC wymieniono w Dodatku.

Formularze dotyczące potencjalnych konfliktów interesów wszystkich ekspertów zaangażowanych w powstanie niniejszych wytycznych są dostępne na stronie internetowej ESC pod adresem: www.escardio.org/guidelines.

Słowa kluczowe: wytyczne, nadciśnienie płucne, tętnicze nadciśnienie płucne, przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne, wrodzona wada serca, choroba tkanki łącznej, niewydolność serca, niewydolność oddechowa, antagoniści receptora endoteliny, inhibitory fosfodiesterazy typu 5, analogi prostacykliny, choroby płuc, choroby lewego serca

Spis treści

Skróty i akronimy.....	1129	6.2.2. Wydolność wysiłkowa.....	1147
1. Przedmowa.....	1130	6.2.3. Markery biochemiczne.....	1147
2. Wprowadzenie.....	1132	6.2.4. Kompleksowa ocena rokownicza i oszacowanie ryzyka.....	1148
3. Definicje i klasyfikacje.....	1132	6.2.5. Określenie stanu pacjenta.....	1150
3.1. Definicje.....	1132	6.2.6. Cele leczenia i strategia obserwacji przedłużonej.....	1150
3.2. Klasyfikacje.....	1134	6.3. Leczenie.....	1150
4. Epidemiologia i genetyka nadciśnienia płucnego.....	1134	6.3.1. Zalecenia ogólne.....	1150
4.1. Epidemiologia i czynniki ryzyka.....	1134	6.3.1.1. Aktywność fizyczna i rehabilitacja nadzorowana... ..	1150
4.2. Genetyka.....	1136	6.3.1.2. Ciąża, antykoncepcja i hormonalna terapia zastępcza po menopauzie.....	1151
5. Rozpoznawanie nadciśnienia płucnego.....	1136	6.3.1.3. Planowe zabiegi chirurgiczne... ..	1152
5.1. Rozpoznanie.....	1136	6.3.1.4. Zapobieganie zakażeniom.....	1152
5.1.1. Obraz kliniczny.....	1137	6.3.1.5. Wsparcie psychospołeczne.....	1152
5.1.2. Elektrokardiogram.....	1137	6.3.1.6. Przestrzeganie zaleceń terapeutycznych.....	1152
5.1.3. Radiogram klatki piersiowej.....	1137	6.3.1.7. Podróże.....	1152
5.1.4. Badania czynnościowe układu oddechowego i gazometria krwi tętniczej.....	1137	6.3.1.8. Poradnictwo genetyczne.....	1152
5.1.5. Echokardiografia.....	1138	6.3.2. Leczenie uzupełniające.....	1152
5.1.6. Scyntygrafia wentylacyjno-perfuzyjna płuc.....	1140	6.3.2.1. Doustne leki przeciwzakrzepowe.....	1152
5.1.7. Tomografia komputerowa o wysokiej rozdzielczości, angiotomografia komputerowa z kontrastem i arteriografia płucna.....	1140	6.3.2.2. Leki moczopędne.....	1153
5.1.8. Obrazowanie serca za pomocą rezonansu magnetycznego.....	1141	6.3.2.3. Tlenoterapia.....	1153
5.1.9. Badania krwi i badania immunologiczne.....	1141	6.3.2.4. Digoksyna i inne leki sercowo-naczyniowe.....	1153
5.1.10. Ultrasonografia jamy brzusznej.....	1141	6.3.2.5. Niedokrwistość i gospodarka żelazowa.....	1153
5.1.11. Cewnikowanie prawego serca i badanie reaktywności naczyń płucnych.....	1141	6.3.3. Swoista farmakoterapia.....	1154
5.1.12. Badania genetyczne.....	1143	6.3.3.1. Antagoniści wapnia.....	1154
5.2. Algorytm diagnostyczny.....	1144	6.3.3.2. Antagoniści receptora endoteliny.....	1154
6. Tętnicze nadciśnienie płucne (grupa 1).....	1146	6.3.3.3. Inhibitory fosfodiesterazy typu 5 i stymulatory cyklazy guanylowej.....	1155
6.1. Charakterystyka kliniczna.....	1146	6.3.3.4. Analogi prostacyklin i agoniści receptora prostacykliny.....	1156
6.2. Ocena nasilenia choroby.....	1146	6.3.3.5. Leki stosowane eksperymen- talnie i alternatywne strategie leczenia.....	1157
6.2.1. Parametry kliniczne, badania obrazowe i parametry hemodynamiczne.....	1146		

6.3.4. Leczenie skojarzone.....	1157	10.2.1. Leczenie chirurgiczne	1179
6.3.5. Interakcje lekowe.....	1160	10.2.2. Leczenie zachowawcze.....	1179
6.3.6. Balonowa septostomia przedsionkowa.....	1160	10.2.3. Leczenie interwencyjne	1180
6.3.7. Zaawansowana niewydolność prawokomorowa.....	1160	11. Nadciśnienie płucne o niejasnym i/lub wieloczynnikowym mechanizmie (grupa 5)	1180
6.3.7.1. Postępowanie na oddziale intensywnej opieki medycznej...1160		12. Definicja ośrodka referencyjnego zajmującego się leczeniem nadciśnienia płucnego	1180
6.3.7.2. Wspomaganie prawej komory...1161		12.1. Zaplecze i umiejętności ośrodka referencyjnego	1181
6.3.8. Transplantacja	1162	13. Główne przesłania wytycznych.....	1182
6.3.9. Algorytm terapeutyczny.....	1162	14. Dodatek.....	1183
6.3.10. Rozpoznanie i leczenie powikłań tętniczego nadciśnienia płucnego.....	1163	15. Dodatek internetowy	1184
6.3.10.1. Zaburzenia rytmu serca.....	1163	Piśmiennictwo	1193
6.3.10.2. Krwiopłucie.....	1164		
6.3.10.3. Powikłania mechaniczne.....	1164		
6.3.11. Opieka pod koniec życia i zagadnienia etyczne.....	1164		
7. Specyficzne podtypy (tętniczego) nadciśnienia płucnego.....	1165		
7.1. Tętnicze nadciśnienie płucne u dzieci.....	1165		
7.1.1. Rozpoznanie.....	1165		
7.1.2. Leczenie	1165		
7.2. Tętnicze nadciśnienie płucne związane z wadą wrodzoną serca (CHD) u dorosłych ...	1166		
7.2.1. Rozpoznanie.....	1166		
7.2.2. Leczenie	1167		
7.3. Tętnicze nadciśnienie płucne w przebiegu chorób tkanki łącznej	1168		
7.3.1. Rozpoznanie.....	1168		
7.3.2. Leczenie	1169		
7.4. Tętnicze nadciśnienie płucne związane z nadciśnieniem wrotnym.....	1170		
7.4.1. Rozpoznanie.....	1170		
7.4.2. Leczenie	1170		
7.5. Tętnicze nadciśnienie płucne związane z zakażeniem HIV	1170		
7.5.1. Rozpoznanie.....	1171		
7.5.2. Leczenie	1171		
7.6. Zarostowa choroba żył płucnych i kapilarna hemangiomatoza płucna	1172		
7.6.1. Rozpoznanie.....	1172		
7.6.2. Leczenie	1173		
8. Nadciśnienie płucne w przebiegu chorób lewego serca (grupa 2).....	1173		
8.1. Rozpoznanie	1174		
8.2. Leczenie	1174		
9. Nadciśnienie płucne w przebiegu chorób płuc i/lub hipoksji (grupa 3).....	1175		
9.1. Rozpoznanie	1176		
9.2. Leczenie	1177		
10. Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (grupa 4).....	1177		
10.1. Rozpoznanie.....	1178		
10.2. Leczenie	1179		

Skróty i akronimy

ALAT	aminotransferaza alaninowa
AspAT	aminotransferaza asparaginianowa
APAH	tętnicze nadciśnienie płucne towarzyszące innym chorobom
BAS	przedsionkowa septostomia balonowa
BMPR2	receptor typu 2 morfogenetycznego białka kości
BNP	peptyd natriuretyczny typu B
BPA	balonowa angioplastyka płucna
BREATHE	<i>Bosentan Randomized trial of Endothelin Antagonist Therapy</i>
CAV1	kaweolina-1
CCB	antagoniści wapnia
cGMP	cykliczny monofosforan guanozyny
CHD	wada wrodzona serca
CI	wskaźnik sercowy
CMR	obrazowanie serca za pomocą rezonansu magnetycznego
CO	pojemność minutowa (rzut minutowy)
COPD	przewlekła obturacyjna choroba płuc
Cpc-PH	złożone poza- i przedwłośniczkowe nadciśnienie płucne
CPET	sercowo-płucny test wysiłkowy (spiroergometria)
CPFE	jednoczesne występowanie włóknienia płuc i rozedmy
CT	tomografia komputerowa
CTD	choroba tkanki łącznej
CTPA	angiografia płucna metodą tomografii komputerowej
CTEPH	przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne
DLCO	pojemność dyfuzyjna płuc dla tlenu węgla
DPAH	tętnicze nadciśnienie płucne wywołane lekami
DPG	rozkurczowy gradient przezpłucny (rozkurczowe PAP–średnie PAWP)

EACVI	<i>European Association of Cardiovascular Imaging</i>	PVR	naczyniowy opór płucny
EKG	elektrokardiogram	RA	prawy przedsionek
ECMO	pozaustrojowe wspomaganie utlenowania	RAP	ciśnienie w prawym przedsionku
EIF2AK4	kinaza 4 podjednostki alfa eukariotycznego czynnika inicjującego 2	RCT	kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją
EMA	<i>European Medicines Agency</i>	RHC	cewnikowanie prawego serca
ERA	antagonista receptora endoteliny	RV	prawa komora
FC	klasa czynnościowa	6MWD/6MWT	dystans w teście 6-minutowego marszu/test 6-minutowego marszu
HAART	terapia antyretrowirusowa o wysokiej aktywności	sGC	rozpuszczalna cykloaza guanylowa
HIV	ludzki wirus zespołu nabytego braku odporności	SSc	twardzina układowa
HFpEF	niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory	SvO ₂	saturacja tlenem mieszanej krwi żyłnej
HPAH	dziedziczne tętnicze nadciśnienie płucne	SVR	systemowy opór naczyniowy
HRCT	tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości	TAPSE	amplituda ruchu skurczowego pierścienia trójdzielnego
ICU	odział intensywnej opieki medycznej	TGF-β	transformujący czynnik wzrostu β
INR	międzynarodowy współczynnik znormalizowany	TPG	przez płucny gradient ciśnienia (średnie PAP–średnie PAWP)
IPAH	idiopatyczne tętnicze nadciśnienie płucne	TRV	prędkość fali zwrotnej trójdzielnej
Ipc-PH	izolowane pozawłósczkowe nadciśnienie płucne	VE/VCO ₂	równoważnik wentylacyjny dla dwutlenku węgla
IPF	idiopatyczne włóknienie płuc	V/Q	wentylacja/perfuzja
i.v.	dożylnie	WHO-FC	klasa czynnościowa wg Światowej Organizacji Zdrowia
IVC	żyła główna dolna	WU	jednostki Wooda
LA	lewy przedsionek		
LHD	choroba lewego serca		
LV	lewa komora		
MR	rezonans magnetyczny		
NO	tlenek azotu		
NT-proBNP	N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B		
PA	tętnica płucna		
PaCO ₂	ciśnienie parcjale dwutlenku węgla w krwi tętniczej		
pCO ₂	ciśnienie parcjale dwutlenku węgla		
PaO ₂	ciśnienie parcjale tlenu w krwi tętniczej		
PAH	tętnicze nadciśnienie płucne		
PAP	ciśnienie w tętnicy płucnej		
PAPm	średnie ciśnienie w tętnicy płucnej		
PAWP	ciśnienie zaklinowania w tętnicy płucnej		
PASP	skurczowe ciśnienie w tętnicy płucnej		
PCH	kapilarna hemangiomatoza płucna		
PDE-5	fosfodiesteraza typu 5		
PE	zatorowość płucna		
PEA	endarterektomia płucna		
PFT	badania czynnościowe płuc		
PH	nadciśnienie płucne		
PoPH	nadciśnienie wrotno-płucne; nadciśnienie płucne związane z nadciśnieniem wrotnym		
PPHN	przetrwale nadciśnienie płucne u noworodka		
PVOD	zarostowa choroba żył płucnych		

1. Przedmowa

Wytyczne są dokumentami podsumowującymi i oceniającymi wszystkie dowody z badań naukowych dotyczące 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, biorąc pod uwagę wpływ poszczególnych metod diagnostycznych lub terapeutycznych na wyniki leczenia, a także charakteryzujący je stosunek korzyści do ryzyka. Wytyczne i zalecenia powinny pomagać lekarzom w podejmowaniu decyzji w codziennej praktyce, ale ostateczne decyzje dotyczące indywidualnych pacjentów muszą być podejmowane przez lekarza odpowiedzialnego za leczenie po konsultacji z pacjentem lub w razie potrzeby jego opiekunem.

W ostatnich latach Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ESC) i Europejskie Towarzystwo Oddechowe (ERS) oraz inne towarzystwa i organizacje 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. Zalecenia dotyczące formułowania i wydawania wytycznych ESC można znaleźć na stronie internetowej ESC (<http://www.escardio.org/Guidelines-&-Education/Clinical-Practice-Guidelines/Guidelines-development/Writing-ESC-Guidelines>). Wytyczne ESC wyrażają oficjalne stanowisko tego towarzystwa na dany temat i są systematycznie uaktualniane.

Tabela 1. Klasy zaleceń

Klasa zaleceń	Definicja	Sugestia dotycząca zastosowania
Klasa I	Dowody z badań naukowych i/lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg są korzystne, przydatne, skuteczne	Jest zalecane/jest wskazane
Klasa II	Sprzeczne dowody z badań naukowych i/lub rozbieżność opinii na temat przydatności/skuteczności danego leczenia lub zabiegu	
Klasa IIa	Dowody/opinie przemawiają w większości za przydatnością/skutecznością	Należy rozważyć
Klasa IIb	Przydatność/skuteczność jest gorzej potwierdzona przez dowody/opinie	Można rozważyć
Klasa III	Dowody z badań naukowych lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg nie są przydatne/skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe	Nie zaleca się

Tabela 2. Poziomy wiarygodności danych

Poziom A	Dane pochodzące z wielu randomizowanych prób klinicznych lub metaanaliz
Poziom B	Dane pochodzące z jednej randomizowanej próby klinicznej lub dużych badań nierandomizowanych
Poziom C	Uzgodniona opinia ekspertów i/lub dane pochodzące z małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów

Członkowie grupy roboczej, która przygotowała niniejsze wytyczne, zostali wybrani przez ESC i ERS jako reprezentanci fachowego personelu zaangażowanego w leczenie pacjentów z omawianymi chorobami. Wybrani eksperci w tej dziedzinie dokonali wszechstronnego przeglądu opublikowanych dowodów dotyczących postępowania (w tym rozpoznawania, leczenia, prewencji i rehabilitacji) w tych stanach zgodnie z zasadami przyjętymi przez Komisję ESC do spraw Wytycznych Postępowania (CPG). Dokonano krytycznej oceny procedur diagnostycznych i terapeutycznych, w tym oceny stosunku korzyści do ryzyka. Uwzględniono szacunkowe obliczenia dotyczące oczekiwanych efektów leczenia w większych populacjach, jeżeli takie dane były dostępne. Poziom dowodów i siłę zaleceń odnoszących się do poszczególnych sposobów postępowania wyważono i skategoryzowano, posługując się uprzednio zdefiniowanymi klasyfikacjami, które przedstawiono w tabelach 1 i 2.

Ekspertsi 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. Te formularze połączono w jeden dokument, który można znaleźć na stronie internetowej ESC (<http://www.escardio.org/guidelines>). Wszelkie zmiany deklaracji interesów, które nastąpiły w okresie przygotowywania wytycznych, muszą być zgłaszane do ESC i ERS, a formularze — odpowiednio uaktualniane. Grupa robocza otrzymała wsparcie finansowe wyłącznie od ESC i ERS, bez żadnego zaangażowania przemysłu medycznego.

Komisja CPG nadzoruje i koordynuje przygotowywanie nowych wytycznych przez grupy robocze i inne grupy

ekspertów. Komitet jest również odpowiedzialny za proces uzyskiwania poparcia dla wytycznych. Wytyczne są dokładnie analizowane i recenzowane przez CPG, partnerskie komitety ds. wytycznych, a w tym przypadku również przez ekspertów wyznaczonych przez ERS. Po wprowadzeniu odpowiednich zmian wytyczne akceptują wszyscy eksperci będący członkami grupy roboczej. Ostateczna wersja dokumentu zostaje zaakceptowana przez CPG i ERS do publikacji w pismach *European Heart Journal* i *European Respiratory Journal*. Wytyczne opracowano po uważnym rozważeniu wiedzy naukowej i medycznej oraz dowodów dostępnych w momencie opracowywania tego dokumentu.

Zadanie opracowywania wytycznych ESC/ERS obejmuje nie tylko integrację najnowszych badań naukowych, ale również stworzenie narzędzi edukacyjnych oraz programów wdrażania zaleceń. W celu ułatwienia wdrażania wytycznych opracowywane są skrócone wersje kieszonkowe, podsumowujące zestawy przezroczyste, broszury z głównymi przesłaniami, karty podsumowujące dla niespecjalistów, a także wersje elektroniczne do użytku w urządzeniach cyfrowych (smartfonach itd.). Te wersje są skrócone i w związku z tym w razie potrzeby należy się zawsze odnosić do pełnego tekstu wytycznych, dostępnych bezpłatnie i bez ograniczeń na stronie internetowej ESC. Krajowe towarzystwa naukowe należące do ESC zachęca się do propagowania, tłumaczenia oraz wdrażania wytycznych ESC. Programy wdrażania wytycznych są potrzebne, ponieważ wykazano, że dokładne wykorzystywanie zaleceń może korzystnie wpływać na kliniczne wyniki leczenia.

Potrzebne są również badania przekrojowe i rejestry w celu potwierdzenia, że rzeczywista codzienna praktyka jest zgodna z tym, co zaleca się w wytycznych, dzięki czemu będzie można zamknąć pętlę badań klinicznych, przygotowywania wytycznych oraz wprowadzania ich w życie w ramach praktyki klinicznej.

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

ności 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 w momencie ich przepisywania/stosowania.

2. Wprowadzenie

Patofizjologia nadciśnienia płucnego (PH) może obejmować wiele stanów klinicznych i może stanowić powikłanie większości chorób układu sercowo-naczyniowego i układu oddechowego. Skład grupy roboczej opracowującej wytyczne odzwierciedla wielodyscyplinarny charakter PH i obejmuje członków różnych towarzystw medycznych, stowarzyszeń i grup roboczych. Obecny dokument stanowi kontynuację dwóch poprzednich wytycznych ESC i ERS, opublikowanych w 2004 i 2009 roku, koncentrujących się na postępowaniu klinicznym w PH. Przeprowadzono systematyczny przegląd piśmiennictwa z MEDLINE w celu identyfikacji nowych badań dotyczących PH, opublikowanych od 2009 roku. Członkowie grupy roboczej wybrali badania na podstawie ich znaczenia i adekwatności. Główne zmiany i adaptacje w porównaniu z wytycznymi ESC/ERS dotyczącymi PH z roku 2009 są następujące:

- Struktura spisu treści została uproszczona i obejmuje trzy pierwsze rozdziały ogólne, w tym klasyfikację, zagadnienia podstawowe oraz diagnostykę różnicową, dwa rozdziały dotyczące tętniczego nadciśnienia płucnego (PAH) i po jednym rozdziale dotyczącym każdego rodzaju PH: w przebiegu chorób lewego serca (LHD), chorób płuc i/lub hipoksji, przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego (CTEPH) oraz PH o niejasnym i/lub wieloczynnikowym mechanizmie.
- Przyjęto nowe sformułowania i parametry dotyczące definicji hemodynamicznej podgrup pozawłośniczkowego PH. Włączono naczyniowy opór płuczny (PVR) do hemodynamicznej definicji PAH.
- Przyjęto uaktualnioną wspólną klasyfikację kliniczną dla dorosłych i dla dzieci.
- Zaprezentowano nowe osiągnięcia w zakresie patologii, patofizjologii, genetyki, epidemiologii i czynników ryzyka.
- W oddzielnym rozdziale załączono zaktualizowany algorytm diagnostyczny i zaproponowano nowe strategie przesiewowe w dodatku internetowym.
- Podkreślono znaczenie ośrodków referencyjnych w leczeniu pacjentów z PH zarówno w algorytmie diagnostycznym, jak i dotyczącym leczenia.
- Podano nowe obserwacje dotyczące oszacowania ciężkości PAH i strategii terapeutycznych oraz celów leczenia, w tym terapii skojarzonej oraz dwóch nowych, niedawno

zatwierdzonych leków. Odpowiednio zaktualizowano algorytm leczenia.

- Uaktualniono rozdziały dotyczące PH związanego z LHD i chorobami płuc. W obydwu przypadkach zrezygnowano z określenia „nieproporcjonalnego PH”.
- W rozdziale CTEPH podano nowe algorytmy diagnostyczne i terapeutyczne, w tym omówiono ogólne kryteria pozwalające na wykonanie operacji i balonowej angioplastyki płucnej (BPA) oraz dane dotyczące nowo zatwierdzonego leku.
- Dodano krótki rozdział dotyczący PH o niejasnym i/lub wieloczynnikowym mechanizmie.

3. Definicje i klasyfikacje

3.1. DEFINICJE

Nadciśnienie płucne definiuje się jako podwyższenie średniego ciśnienia w tętnicy płucnej (PAPm) ≥ 25 mm Hg w spoczynku, oznaczone za pomocą cewnikowania prawego serca (RHC) [1]. Dostępne dane wskazują, że prawidłowe PAPm w spoczynku wynosi 14 ± 3 mm Hg, z górną granicą normy wynoszącą około 20 mm Hg [1, 2]. Nadal niewyjaśnione jest znaczenie kliniczne wartości PAPm między 21. i 24. mm Hg. Chorych z wartościami ciśnienia w tętnicy płucnej (PAP) w tym zakresie należy dokładnie obserwować, jeśli występuje u nich podwyższone ryzyko wystąpienia PAH [np. pacjenci z chorobami tkanki łącznej (CTD) lub członkowie rodzin pacjentów z dziedzicznym PAH (HPAH)] [1].

Ze względu na brak wiarygodnych danych, określających jakie zmiany w PAPm lub PVR wywołane wysiłkiem mają znaczenie prognostyczne, nie można zdefiniować jednostki chorobowej określanej jako „PH indukowanego wysiłkiem fizycznym” i takie określenie nie powinno być używane [1]. W ostatnio przeprowadzonym badaniu retrospektywnym zaproponowano definicję „PH indukowanego wysiłkiem fizycznym” biorące pod uwagę kombinację PAPm i całkowitego PVR, ale nie przeprowadzono prospektywnej walidacji wpływu takich wyników na rokowanie [3].

Określenie PAH opisuje grupę pacjentów z PH, u których w badaniu hemodynamicznym występuje przedwłośniczkowe PH, definiowane jako ciśnienie zaklinowania w tętnicy płucnej (PAWP) ≤ 15 mm Hg oraz PVR > 3 jednostek Wooda (WU), przy braku innych przyczyn przedwłośniczkowego PH, takich jak PH spowodowane chorobami płuc, CTEPH lub innymi rzadkimi chorobami [1].

W tabeli 3 przedstawiono różne definicje hemodynamiczne PH, łącznie z odpowiadającymi im klasyfikacjami klinicznymi w zależności od kombinacji PAP, PAWP, pojemności minutowej serca (CO), rozkurczowego gradientu przepływnego (DPG) i PVR, ocenianych w stabilnych warunkach klinicznych (tab. 4) [1, 4]. Przyczyny zaktualizowania definicji pozawłośniczkowego PH podano w odpowiednim rozdziale (8.0).

Tabela 3. Definicje hemodynamiczne nadciśnienia płucnego^a

Definicja	Cechy ^a	Grupa kliniczna ^b
Nadciśnienie płucne (PH)	PAPm ≥ 25 mm Hg	Wszystkie
Przedwłośniczkowe	PAPm ≥ 25 mm Hg PAWP ≤ 15 mm Hg	1. Tętnicze nadciśnienie płucne 3. PH w przebiegu chorób płuc 4. Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe PH 5. PH o niejasnym i/lub wieloczynnikowym patomechanizmie
Pozawłośniczkowe PH	PAPm ≥ 25 mm Hg PAWP > 15 mm Hg	2. PH w przebiegu chorób lewego serca 5. PH o niejasnym i/lub wieloczynnikowym patomechanizmie
Izolowane pozawłośniczkowe PH (lpc-PH)	DPG < 7 mm Hg i/lub PVR ≤ 3 WU ^c	
Złożone poza- i przedwłośniczkowe PH (Cpc-PH)	DPG ≥ 7 mm Hg i/lub PVR > 3 WU ^c	

DPG — rozkurczowy gradient przepływowy (rozkurczowe ciśnienie w tętnicy płucnej – średnie ciśnienie zaklinowania; PAPm — średnie ciśnienie w tętnicy płucnej, PAWP — ciśnienie zaklinowania w tętnicy płucnej; PH — nadciśnienie płucne; PVR — naczyniowy opór płucny; WU — jednostki Wooda

^aWszystkie pomiary wykonywane są w spoczynku; *patrz* także punkt 8.

^bZgodnie z tabelą 4

^cPreferowane są jednostki Wooda zamiast dyny $\times s \times cm^{-5}$

Tabela 4. Kompleksowa klasyfikacja kliniczna nadciśnienia płucnego (uaktualnione na podstawie Simonneau i wsp. [5])

1. Tętnicze nadciśnienie płucne (PAH)
1.1. Idiopatyczne
1.2. „Dziedziczne”
1.2.1. Mutacje <i>BMPT2</i>
1.2.2. Inne mutacje
1.3. Wywołane przez leki lub toksyny
1.4. PAH związane z:
1.4.1. Choroby tkanki łącznej
1.4.2. Zakażenie HIV
1.4.3. Nadciśnienie wrotne
1.4.4. Wady wrodzone serca (tab. 6)
1.4.5. Schistosomatoza
1'. Choroba zarostowa żył płucnych i/lub kapilarna hemangiomatoza płucna
1'.1. Idiopatyczna
1'.2. „Dziedziczna”
1'.2.1. Mutacja <i>EIF2AK4</i>
1'.2.2. Inne mutacje
1'.3. Wywołane przez leki, toksyny lub napromieniowanie
1'.4. W przebiegu wybranych chorób:
1'.4.1. Choroby tkanki łącznej
1'.4.2. Zakażenie HIV
1". Przetrwale nadciśnienie płucne noworodków
2. Nadciśnienie płucne spowodowane chorobą lewej części serca
2.1. Zaburzenia czynności skurczowej lewej komory
2.2. Zaburzenia czynności rozkurczowej lewej komory
2.3. Wady zastawkowe
2.4. Wrodzone/nabyte zwężenie drogi napływu/odpływu lewej komory lub kardiomiopatie wrodzone
2.5. Wrodzone/nabyte zwężenia żył płucnych

3. Nadciśnienie płucne w przebiegu chorób płuc i/lub hipoksji

- 3.1. Przewlekła obturacyjna choroba płuc
- 3.2. Śródmiąższowa choroba płuc
- 3.3. Inne choroby płuc z mieszanymi zmianami restrykcyjnymi i obturacyjnymi
- 3.4. Zaburzenia oddychania w czasie snu
- 3.5. Zaburzenia wentylacji pęcherzykowej
- 3.6. Przewlekła ekspozycja na duże wysokości
- 3.7. Wady rozwojowe płuc (dodatkowa tab. 3)

4. Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne i inne zawężenia tętnic płucnych

- 4.1. Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne
- 4.2. Inne zawężenia tętnic płucnych
 - 4.2.1. *Angiosarcoma*
 - 4.2.2. Inne nowotwory wewnątrznaczyniowe
 - 4.2.3. Zapalenie tętnic
 - 4.2.4. Wrodzone zwężenia tętnic płucnych
 - 4.2.5. Pasożyty (hydatidozy)

5. Nadciśnienie płucne o niewyjaśnionym i/lub wieloczynnikowym patomechanizmie

- 5.1. Choroby układu krwiotwórczego: przewlekła anemia hemolityczna, choroby rozrostowe szpiku, splenektomia
- 5.2. Choroby układowe, sarkoidoza, histiocytoza płucna, limfangioleiomiomatoza
- 5.3. Zaburzenia metaboliczne: choroba spichrzania glikogenu, choroba Gauchera, choroby tarczycy
- 5.4. Inne: nowotworowa mikroangiopatia zakrzepowa płuc, włókniejące zapalenie śródpiersia, przewlekła niewydolność nerek (leczona lub nieleczona dializą), segmentalne nadciśnienie płucne

BMPT2 — receptor typu 2. morfogenetycznego białka kości; EIF2AK4 — kinaza 4 podjednostki alfa eukariotycznego czynnika inicjującego 2; HIV — ludzki wirus zespołu nabytego braku odporności; PAH — tętnicze nadciśnienie płucne

3.2. KLASYFIKACJE

Klasyfikacja kliniczna PH ma na celu zaklasyfikowanie licznych stanów chorobowych do pięciu grup i jest oparta na podobnej prezentacji klinicznej, patofizjologii, hemodynamicie i strategii leczenia [5]. Klasyfikacja kliniczna może być nadal aktualizowana, gdy dostępne będą nowe dane dotyczące wyżej wymienionych cech/parametrów lub gdy wyodrębnione zostaną nowe jednostki kliniczne. W tabeli 4 przedstawiono kompleksową wersję klasyfikacji klinicznej [6]. Wersja skrócona znajduje się w dodatku internetowym (dodatkowa tab. 1).

Nowe wyniki przedstawiają się następująco:

- Nowe jednostki chorobowe, które często obserwuje się u dzieci, zostały włączone do poszczególnych grup klinicznych w celu utworzenia kompletnej klasyfikacji mającej zastosowanie zarówno u dorosłych, jak i u dzieci.
- W podgrupie HPAH grupy klinicznej 1 (PAH) zawarto ostatnio zidentyfikowane mutacje genowe. Nowe mutacje są rzadsze w porównaniu z tradycyjną mutacją genu kodującego typ 2 receptora dla białka morfogenetycznego kości (*BMPT2*) (tab. 4).
- Wydaje się, że przedwłośniczkowe PH związane z przewlekłą niedokrwistością hemolityczną istotnie różni się od innych form PAH pod względem patologicznym (brak zmian spłotowatych — *plexiform lesions*), właściwości hemodynamicznych (niski PVR i wysoki CO) oraz odpowiedzi na leczenie swoiste dla PAH (brak potwierdzonej skuteczności). Dlatego te jednostki chorobowe przeniesiono z grupy klinicznej 1 (PAH) do grupy 5 (o niejasnym i/lub wieloczynnikowym mechanizmie).
- Grupa 1' [choroba zarostowa żył płuc (PVOD) i/lub kapilarna hemangiomatoza płucna (PCH)], została rozszerzona i obejmuje pacjentów z PAH idiopatycznym, dziedzicznym, indukowanym lekami, toksynami lub promieniowaniem.
- Przetrwale nadciśnienie płucne u noworodka (PPHN) obejmuje heterogenną grupę chorób, które mogą różnić się od klasycznego PAH. Dlatego PPHN zakwalifikowano do podkategorii grupa 1" [7–9].
- Choroby serca u dzieci, takie jak wrodzone lub nabyte zawężenie drogi napływu lub odpływu lewego serca oraz kardiomiopatie wrodzone ujęto w grupie 2 (PH związane z LHD).
- Nie wprowadzono żadnych zmian dla grupy 3 (PH związane z chorobami płuc i/lub z hipoksją).
- Zmieniono nazwę grupy 4 na „CTEPH i inne zawężenia tętnicy płucnej (PA)”, które obejmuje CTEPH, naczyniakomięsaka i inne wewnątrznaczyniowe nowotwory płuc, zapalenie tętnic, wrodzone zwężenia tętnic płucnych i zakażenia pasożytnicze (tab. 4).
- U pacjentów z odrębnymi obszarami płuc zaopatrywanymi przez kolaterale aortalno-płucne w takich wadach wrodzonych serca (CHD), jak atrezja zastawki trójdzielnej lub PA obserwuje się segmentalne PH. Ten bardzo rzadki

Tabela 5. Ważne definicje patofizjologiczne i kliniczne

1. Nadciśnienie płucne (PH) jest stanem patofizjologicznym i hemodynamicznym, definiowanym jako wzrost średniego ciśnienia w tętnicy płucnej ≥ 25 mm Hg w spoczynku, oznaczony w cewnikowaniu prawego serca (tab. 3). PH stwierdza się w wielu chorobach (tab. 4)
2. Tętnicze nadciśnienie płucne (PAH, grupa 1.) jest stanem klinicznym cechującym się obecnością przedwłośniczkowego PH (tab. 3) i naczyniowym oporem płucnym > 3 WU, przy braku innych przyczyn przedwłośniczkowego PH, np. PH w przebiegu chorób płuc, przewlekłego zakrzepowo-zatorowego PH lub innych sporadycznie występujących chorób (tab. 4); PAH obejmuje rozmaite postaci o podobnym obrazie klinicznym i praktycznie identycznych zmianach patomorfologicznych w mikrokrojeniu płucnym (tab. 4)
3. Definicja wysiłkowego nadciśnienia płucnego nie znajduje uzasadnienia w opublikowanych danych

stan hemodynamiczny włączono do grupy 5 (o niejasnym i/lub wieloczynnikowym mechanizmie).

- W dodatku internetowym ujęto informacje uzupełniające dotyczące patologii i patofizjologii niektórych grup klinicznych.

W tabeli 5 przedstawiono ważne definicje patofizjologiczne i kliniczne. Klasyfikację kliniczną PAH związaną z CHD przedstawiono w tabeli 6.

Klasyfikacja anatomiczno-patofizjologiczna systemowo-płucnych wad przeciekowych związanych z PAH jest przedstawiona w dodatkowej tabeli 2. Listę rozwojowych chorób płuc związanych z PH przedstawiono w dodatkowej tabeli 3.

4. Epidemiologia i genetyka nadciśnienia płucnego

4.1. EPIDEMIOLOGIA I CZYNNIKI RYZYKA

Mało jest danych w piśmiennictwie dotyczących częstości występowania PH w skali globalnej. W Wielkiej Brytanii notuje się 97 przypadków na milion, z przewagą kobiet wobec mężczyzn w stosunku 1,8. Umieralność znormalizowana do wieku w Stanach Zjednoczonych waha się między 4,5 i 12,3 na 100 000 ludności. Nie są łatwo dostępne porównawcze dane epidemiologiczne częstości występowania różnych grup PH, ale zakłada się, że LHD (grupa 2) jest najczęstszą przyczyną PH, choć ciężkie PH jest stosunkowo rzadkie w tej grupie. Mimo że pacjenci należący do grup 2 i 3, stanowią liczną grupę w praktyce klinicznej, istnieje nieproporcjonalnie mało informacji na temat demografii i przebiegu klinicznego tej części populacji chorych z PH, co wskazuje, że dla tych grup przydatna może być metodologia oparta na bazach danych z rejestrów. W skali globalnej PAH spowodowane schistosomatozą i PH związane z dużą wysokością stanowią istotne obciążenie.

Tabela 6. Klasyfikacja kliniczna tętniczego nadciśnienia płucnego w przebiegu wrodzonych wad serca (uaktualnione na podstawie Simonneau i wsp. [5])

1. Zespół Eisenmengera Obejmuje wszystkie duże wewnątrz- i pozasercowe ubytki, które rozpoczynają się jako przecieki systemowo-płucne, a z czasem prowadzą do bardzo dużego zwiększenia PVR i powodują przeciek odwrócony (płucno-systemowy) lub dwukierunkowy. Stwierdza się sinicę, erytrocytozę wtórną i zajęcie wielu narządów
2. Tętnicze nadciśnienie płucne związane z dominującymi przeciekami systemowo-płucnymi • Możliwe do korekcji^a • Niemożliwe do korekcji (nieoperacyjne) Dotyczy chorych z ubytkami umiarkowanej i dużej wielkości, małym lub umiarkowanym wzrostem PVR, zasadniczo obecnym przeciekiem systemowo-płucnym, bez sinicy w spoczynku
3. Tętnicze nadciśnienie płucne w przypadku małych/przypadkowo wykrytych ubytków^b Istotny wzrost PVR z jednoczesnym występowaniem małych ubytków (zwykle ubytek przegrody międzykomorowej o efektywnej średnicy < 1 cm i ubytek przegrody międzyprzedsionkowej o efektywnej średnicy < 2 cm w badaniu echokardiograficznym). Te ubytki <i>per se</i> nie są odpowiedzialne za wzrost PVR; obraz kliniczny jest bardzo podobny do IPAHA. Przeciwwskazane jest zamykanie ubytków
4. Tętnicze nadciśnienie płucne po operacjach korekcyjnych serca W tych przypadkach wada została skorygowana, ale PAH albo nadal jest obecne tuż po operacji, albo nawróciło/pojawiło się kilka, kilkanaście miesięcy lub lat po zabiegu, bez resztkowych zmian wrodzonych lub ubytków mających źródło w przebytej operacji

PAH — tętnicze, nadciśnienie płucne; PVR — naczyniowy opór płucny

^aOperacyjnie lub poprzez wykonanie przezskórnego zabiegu naczyniowego

^bWielkość ta odnosi się do chorych dorosłych, jednak również u dorosłych sama wielkość ubytku może być niewystarczająca do wytłumaczenia konsekwencji hemodynamicznych wady i obecności gradientu ciśnień, należy również wziąć pod uwagę wielkość i kierunek przecieku oraz stosunek przepływu płucnego do systemowego

— Grupa 1 (PAH): Kilka rejestrów opisuje epidemiologię PAH [10–12]. Najniższe szacunki częstości występowania PAH i idiopatycznego PAH (IPAHA) wskazują odpowiednio: 15 przypadków i 5,9 przypadków na milion ludności. Najniższe szacunki zapadalności na PAH wskazują na 2,4 przypadki na milion mieszkańców rocznie. W Europie częstość występowania i zapadalność na PAH waha się odpowiednio: w zakresie 15–60 przypadków na milion ludności i 5–10 przypadków na milion rocznie [11].

W rejestrach u około połowy pacjentów z PAH występuje idiopatyczne, dziedziczne lub polekowe PAH. W podgrupie stanów chorobowych związanych z PAH (APAHA) wiodącą przyczyną jest CTD, głównie twardzina układowa (SSc) [10].

W zależności od powiązanej jednostki chorobowej PAH może objawiać się w różnych okolicznościach [13]. Idiopatyczne PAH (IPAHA) odnosi się do choroby występującej sporadycznie, bez wywiadu PAH w rodzinie lub znanego czynnika wyzwalającego. Podczas gdy średni wiek chorych z IPAHA w pierwszych amerykańskich rejestrach Narodowych Instytutów Zdrowia utworzonych w 1981 roku wynosił 36 lat, PAH jest obecnie częściej diagnozowany u pacjentów w podeszłym wieku, przez co w aktualnych rejestrach średni wiek w momencie rozpoznania waha się między 50–65 lat. Ponadto przewaga kobiet w rejestrach jest bardzo zmienna i może nie występować u pacjentów w podeszłym wieku, a przeżycie poprawiło się w ostatnim czasie.

Zidentyfikowano wiele czynników ryzyka rozwoju PH. Są one definiowane jako czynniki lub stany podejrzanego o odgrywanie roli predysponującej lub ułatwiającej rozwój choroby. Czynniki ryzyka sklasyfikowano jako **zdecydowane, prawdopodobne** lub **możliwe**, na podstawie siły ich związku z PH i prawdopodobieństwa ich roli przyczynowej [13]. Związek uznaje się za zdecydowany w przypadku epidemii, na przykład związanej z lekami hamującymi łąknienie lub gdy w wielośrodkowych badaniach epidemiologicznych wykazano, że choroba lub lek kojarzą się z wystąpieniem PAH. Związek uznaje się za prawdopodobny, gdy wykazano go w jednośrodkowym badaniu kliniczno-kontrolnym lub w materiale obejmującym wielu chorych lub jeśli po zaprzestaniu ekspozycji na dany związek następuje regresja kliniczna i hemodynamiczna, jak to ma miejsce w przypadku PAH wywołanego dasatinibem. Możliwy związek można podejrzewać na przykład w przypadku leków o mechanizmie działania podobnym do leków zaliczonych do kategorii związku **zdecydowanego** lub **prawdopodobnego**, których jednak dotychczas nie przebadano, na przykład leków stosowanych w leczeniu ADHD (zaburzeń uwagi z nadpobudliwością psychoruchową). Związki **zdecydowane** wyliczono spośród przyczyn APAHA (tab. 4), natomiast poziom ryzyka poszczególnych leków i toksyn opisano w tabeli 7 [6, 14–16].

— Grupa 2 (PH spowodowane LHD). Częstość występowania PH u chorych z przewlekłą niewydolnością serca wzrasta wraz ze wzrostem klasy czynnościowej niewydolności serca. Nadciśnienie płucne może mieć aż 60% pacjentów z ciężką dysfunkcją skurczową lewej komory (LV) i do 70% chorych z izolowaną dysfunkcją rozkurczową. W wadach zastawkowych lewego serca częstość występowania PH zwiększa się z nasileniem wady i objawów. Nadciśnienie płucne stwierdza się w zasadzie u wszystkich chorych z objawową wadą zastawki mitralnej i u 65% chorych z objawową stenozą aortalną [17–19].

— Grupa 3 (PH w przebiegu chorób płuc i/lub hipoksji). Łagodne PH jest powszechne zarówno w przypadku

Tabela 7. Zaktualizowane poziomy ryzyka związanego z przyjmowaniem leków i toksyn, o których wiadomo, że mogą powodować tętnicze nadciśnienie płucne

Ryzyko zdecydowane	Ryzyko prawdopodobne	Ryzyko możliwe
• aminoreks • fenfluramina • deksfenfluramina • toksyczny olej rzepakowy • benfluoreks • selektywne inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny^a	• amfetamina • dasatinib • L-tryptofan • metamfetamina	• kokaina • fenylpropanolamina • dziurawiec (ziele) • leki amfetaminopodobne • interferon α i β • niektóre chemioterapeutyki, tj. środki alkilujące (mitomycyna C, cyklofosfamid)^b

^aPodwyższone ryzyko wystąpienia przetrwałego nadciśnienia u noworodka u matek przyjmujących selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny podczas ciąży

^bŚrodki alkilujące mogą być przyczyną rozwoju zarostowej choroby naczyń płucnych

ciężkiej choroby śródmiąższowej płuc, jak i ciężkiej przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (COPD) [20], podczas gdy ciężkie PH jest rzadko spotykane [21]. Ciężkie PH można zaobserwować w złożonym zespole rozedma/zwłóknienie, w którym częstość występowania PH jest wysoka [22].

- Grupa 4 (CTEPH i inne zawężenia PA). W hiszpańskim rejestrze PH częstość występowania i zapadalność na CTEPH wynosiły odpowiednio 3,2 przypadków na milion i 0,9 przypadków na milion rocznie [23]. Mimo że u 3,8% chorych, którzy przebyli ostrą zatorowość płucną (PE) odnotowano CTEPH, prawdziwa zapadalność na CTEPH po ostrej PE jest mniejsza i waha się w zakresie 0,5–2% [24]. U 74,8% pacjentów z Międzynarodowego Rejestru CTEPH odnotowano ostrą PE w wywiadzie [25]. Choroby towarzyszące obejmowały stany związane z nadkrzepliwością (obecność antykoagulantów toczniowego/przeciwciał antyfosfolipidowych, niedobór białka S i C, oporność na aktywowane białko C, w tym mutację czynnika V Leiden, mutację genu protrombiny, niedobór antytrombiny III i podwyższone stężenie czynnika VIII) u 31,9% pacjentów i splenektomię u 3,4%.

4.2. GENETYKA

- Grupa 1 (PAH). Heterozygotyczne mutacje *BMPT2* stanowią około 75% rodzinnych postaci PAH i do 25% pozornie sporadycznego PAH [26]. Gen *BMPT2* koduje receptor typu 2 dla białek morfogenetycznych kości zaangażowanych w kontrolę proliferacji komórek naczyń. Mutacje genów kodujących kinazę podobną do receptora aktywiny-1 (*activin receptor-like kinase-1*)

i endogliny zidentyfikowano u pacjentów z PAH i z dziedziczną krwotoczną teleangiatazją u pacjenta lub w wywiadzie rodzinnym, jak również w *BMPT1B* i *SMAD9*, co potwierdza ważną rolę czynnika transformującego wzrostu β (TGF- β) u członków rodziny z PAH [26]. Za pomocą metody sekwencjonowania całych egzomów zidentyfikowano rzadkie heterozygotyczne mutacje w genach kodujących białka, takich jak kaweolina-1 (*CAV1*) i białka kanału potasowego kodowanego przez gen *KCNK3* (*KCNK3*) [26, 27].

- Grupa 1. Dziedziczne PVOD/PCH wykryto w spokrewnionych rodzinach, co wskazuje na recesywną transmisję genu. Sekwencjonowanie całego genomu wykazało, że mutacje bi-allelowe w kinazie 4 podjednostki alfa eukariotycznego czynnika inicjującego 2 (*EIF2AK4*) były obecne we wszystkich rodzinnych formach PVOD/PCH oraz u 25% z histologicznie potwierdzoną sporadyczną postacią PVOD/PCH [28]. *EIF2AK4* koduje kinazę serynowo-treoninową obecną we wszystkich komórkach eukariotycznych, która może wywoływać zmiany w ekspresji genów w odpowiedzi na brak aminokwasów.
- Grupa 2 (PH spowodowane chorobą lewego serca). Nie zidentyfikowano specyficznego związku genetycznego [18].
- Grupa 3 (PH związane z chorobami płuc i/lub hipoksją). Polimorfizm genowy może się przyczyniać do determinowania ciężkości PH u hipoksemicznych pacjentów z COPD [29].
- Grupa 4 (CTEPH i inne zawężenia PA). Nie odnotowano specyficznych mutacji genowych mogących wiązać się z rozwojem CTEPH.
- Grupa 5 (PH o niejasnym i/lub wieloczynnikowym mechanizmie). Niejednorodność tej grupy uniemożliwia odpowiedni opis genetyki, epidemiologii i czynników ryzyka w tych wytycznych.

5. Rozpoznawanie nadciśnienia płucnego

5.1. ROZPOZNANIE

Ocena chorego z podejrzeniem PH wymaga przeprowadzenia szeregu badań w celu potwierdzenia rozpoznania, określenia klinicznej grupy PH i swoistej etiologii w obrębie grupy PAH oraz oceny zaburzeń czynnościowych i hemodynamicznych. Interpretacja tych badań wymaga, co najmniej, doświadczenia w zakresie kardiologii, obrazowania oraz pulmonologii i najlepiej jeśli omawiana jest w zespole wielodyscyplinarnym. Jest to szczególnie ważne do wyodrębnienia pacjentów, u których może występować więcej niż jedna przyczyna PH. Główną przyczynę PH należy określić na podstawie klasyfikacji klinicznej zawartej w tabeli 4. Algorytm diagnostyczny mający na celu postawienie rozpoznania ujęto na rycinie 1.

5.1.1. Obraz kliniczny

Objawy PH są niespecyficzne i związane głównie z postępującą niewydolnością prawej komory (RV). Początkowe objawy są zazwyczaj wywołane przez wysiłek. Są to duszność, zmęczenie, osłabienie, bóle dławicowe i omdlenia. Rzadziej pacjenci mogą również skarżyć się na suchy kaszel oraz nudności i wymioty spowodowane wysiłkiem. Objawy w spoczynku występują tylko w zaawansowanych przypadkach. Wraz z postępującą niewydolnością RV pojawia się powiększenie obwodu brzucha oraz obrzęki kostek. Objawy PH mogą być modyfikowane przez choroby, które powodują lub towarzyszą PH, a także przez inne choroby towarzyszące.

U niektórych pacjentów objawy kliniczne mogą się wiązać z mechanicznymi powikłaniami PH i nieprawidłową dystrybucją przepływu krwi w łożysku płucnym. Należą do nich krwiopłucie spowodowane pęknięciem przerośniętych naczyń oskrzelowych, jak również objawy związane z poszerzeniem tętnic płucnych — jak chrypka spowodowana uciskiem lewego nerwu krtaniowego wstecznego, świszający oddech spowodowany uciskiem dużych dróg oddechowych i bóle dławicowe w wyniku niedokrwienia spowodowanego uciskiem lewej tętnicy wieńcowej. Istotne poszerzenie PA może doprowadzić do jej pęknięcia lub rozwarstwienia, co prowadzi do objawów tamponady serca.

Objawy przedmiotowe PH obejmują unoszenie w okolicy przymostkowej lewej, akcentacja składnika płucnego drugiego tonu serca, trzeci ton serca RV, pansystoliczny szmer niedomykalności trójdzielnej i szmer rozkurczowy niedomykalności płucnej. Podwyższone ciśnienie w żyłach szyjnych, powiększenie wątroby, wodobrzusze, obrzęki obwodowe i chłodne kończyny charakteryzują pacjentów z zaawansowaną chorobą. Świsty i trzeszczenia są zazwyczaj nieobecne.

Badanie kliniczne może wskazywać na przyczyny PH. Teleangiektazje, owrzodzenie palców i sklerodaktylia są widoczne w sklerodermii, wdechowe trzeszczenia mogą wskazywać na śródmiąższowe choroby płuc, a znamiona pajęczkowe, zanik jąder i rumień dłoni sugerują chorobę wątroby. W przypadku obecności palców pałeczkowatych należy rozważyć obecność PVOD, sinicznej CHD, śródmiąższowej choroby płuc lub choroby wątroby.

5.1.2. Elektrokardiogram

Elektrokardiogram (EKG) może sugerować lub wspierać rozpoznanie PH, ale prawidłowy EKG nie wyklucza rozpoznania. Nieprawidłowy EKG jest bardziej prawdopodobny w ciężkim niż w łagodnym PH. Zmiany w EKG mogą obejmować *P. pulmonale*, odchylenie osi w prawo, przerost RV, przeciążenie RV, blok prawej odnogi i wydłużenie QTc. Choć przerost RV ma niewystarczającą czułość (55%) i swoistość (70%) jako narzędzie przesiewowe, przeciążenie RV jest bardziej czułe [30]. Wydłużenie zespołu QRS i odstępu QTc wskazują na duży stopień zaawansowania choroby [31, 32].

Diagnostyka różnicowa EKG obejmuje niedokrwienie ściany przednio-bocznej mięśnia sercowego. W przeciwieństwie do PH, zmiany wynikające z niedokrwienia w EKG części dotyczą odprowadzeń ze ściany bocznej i dolnej, a jeśli występują w odprowadzeniach znad ściany przedniej klatki piersiowej wówczas zwykle towarzyszy im załamek Q w odprowadzeniach od V1 do V3 i rzadko są związane z odchyleniem osi w prawo.

W zaawansowanym stadium choroby obecne są nadkomorowe zaburzenia rytmu serca, zwłaszcza trzepotanie przedsionków, ale również migotanie przedsionków, ze skumulowaną częstością występowania równą 25% pacjentów po 5 latach [33]. Przedsionkowe zaburzenia rytmu serca upośledzają CO i prawie zawsze prowadzą do dalszego klinicznego pogorszenia. Komorowe zaburzenia rytmu występują rzadko.

5.1.3. Radiogram klatki piersiowej

U 90% pacjentów z IPAH radiogram klatki piersiowej jest nieprawidłowy w chwili ustalenia rozpoznania [34]. Odchylenia obejmują centralne poszerzenie PA, kontrastujące z ubogim obwodowym rysunkiem naczyń płucnych („amputacja” naczyń obwodowych). W bardziej zaawansowanych przypadkach można uwidocznzyć poszerzenie prawego przedsionka (RA) i prawej komory. Zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej może być pomocne w diagnostyce różnicowej PH poprzez wykazanie choroby płuc (grupa 3, tab. 4) lub zastoiny żylnej w przebiegu choroby lewej części serca (grupa 2, tab. 4). Radiogram klatki piersiowej może pomóc w rozróżnieniu między tętniczym i żylnym PH poprzez wykazanie odpowiednio zwiększenia lub zmniejszenia stosunku tętnic do żył [35].

Zasadniczo stopień zaawansowania PH danego pacjenta nie koreluje z zakresem zmian radiologicznych. Tak jak w przypadku EKG, prawidłowe zdjęcie radiologiczne klatki piersiowej nie wyklucza PH.

5.1.4. Badania czynnościowe układu oddechowego i gazometria krwi tętniczej

Badania czynnościowe układu oddechowego i gazometria krwi tętniczej pozwalają na zorientowanie się, na ile choroba układu oddechowego przyczynia się do PH. U pacjentów z PAH występuje zazwyczaj łagodne do umiarkowanego zmniejszenie objętości płuc związane z ciężkością choroby [36, 37]. Chociaż pojemność dyfuzyjna może być prawidłowa w PAH, u większości pacjentów pojemność dyfuzyjna płuc dla tlenu węgla (DLCO) jest zmniejszona. Nieprawidłowo niskie DLCO, zdefiniowane jako < 45% wartości należnej, wiąże się ze złym rokowaniem [36, 37]. Diagnostyka różnicowa niskiego DLCO w PAH obejmuje PVOD, PAH związane z SSC i śródmiąższowe choroby płuc. Chociaż upośledzenie przepływu powietrza występuje rzadko, można wykryć obturację obwodowych dróg oddechowych. Z powodu hiperwentylacji pęcherzykowej w spoczynku ciśnienie parcjale tlenu w krwi

tętniczej (PaO_2) jest prawidłowe lub tylko nieznacznie obniżone, a ciśnienie parcjalne dwutlenku węgla w krwi tętniczej (PaCO_2) jest obniżone [38].

Przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (COPD) jako przyczynę hipoksyjnego PH rozpoznaje się na podstawie nieodwracalnej obturacji ze zwiększoną objętością zalegającą płuc i zmniejszoną DLCO [39]. Gazometria krwi tętniczej u pacjentów z COPD wykazuje zmniejszone PaO_2 z prawidłowym lub zwiększonym PaCO_2 [40]. Zmniejszenie objętości płuc w połączeniu ze zmniejszoną DLCO może wskazywać na śródmiąższową chorobę płuc [39]. Nasilenie rozedmy i śródmiąższowej choroby płuc można określić, wykorzystując tomografię komputerową (CT) wysokiej rozdzielczości. Łączne występowanie rozedmy i zwłóknienia płuc może być przyczyną pseudonormalizacji spirometrii, chociaż wartość DLCO jest prawie zawsze obniżona, co podkreśla konieczność interpretowania badań czynnościowych płuc w połączeniu z badaniami obrazowymi płuc.

Częstość występowania nocnej hipoksemii i bezdechu centralnego w PAH jest wysoka (70–80%) [41, 42]. W razie podejrzenia klinicznego przesiewowa oksymetria nocna lub polisomnografia pozwalają na wykluczenie istotnego obturacyjnego zespołu bezdechu sennego lub niedostatecznej wentylacji podczas snu.

5.1.5. Echokardiografia

Echokardiografia przezklatkowa jest używana w celu zobrazowania skutków PH na serce i oszacowania PAP na podstawie pomiarów wykonywanych metodą doplera fali ciągłej. Echokardiografię należy zawsze wykonać przy podejrzeniu PH i może być wykorzystana do zdiagnozowania PH u pacjentów, u których wiele różnych pomiarów echokardiograficznych jest zgodnych z tym rozpoznaniem. Gdy rozważa się zastosowanie leczenia PH, samo badanie echokardiograficzne nie jest wystarczające do podjęcia decyzji o leczeniu i konieczne jest wykonanie cewnikowania serca. Szczegółowe wytyczne opisujące ocenę echokardiograficzną prawego serca można znaleźć w dokumentach sformułowanych i/lub wydanych przez *European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI)*, zarejestrowanej agendy ESC, do których odsyła się czytelników w celu dalszego zgłębienia tematu [43, 44].

Oszacowanie skurczowego ciśnienia w tętnicy płucnej (PASP) opiera się na pomiarze maksymalnej prędkości strumienia fali zwrotnej trójdzielnej (TRV), zgodnie z uproszczonym równaniem Bernoulliego i przy uwzględnieniu ciśnienia w prawym przedsionku (RAP). Ciśnienie w prawym przedsionku może być określone za pomocą echokardiografii na podstawie średnicy i zmienności oddechowej średnicy żyły głównej dolnej (IVC): średnica IVC < 2,1 cm, która zapada się > 50% przy szybkim oddechu przez nos wskazuje na normalne ciśnienie w RA wynoszącym około 3 mm Hg (zakres 0–5 mm Hg), podczas gdy średnica IVC > 2,1 cm, która zmniejsza się < 50% przy szybkim oddechu przez nos

lub < 20% podczas spokojnego wdechu wskazuje na wysokie ciśnienie w RA w granicach 15 mm Hg (zakres 10–20 mm Hg). W sytuacjach, w których średnica IVC i zakres zapadania się jej średnicy nie pasują do wyżej wymienionego schematu, można przyjąć wartość pośrednią 8 mm Hg (zakres 5–10 mm Hg). Takie podejście jest zalecane przez EACVI, zamiast przyjmowania stałej wartości 5 lub 10 mm Hg dla RAP, podczas oszacowywania PASP. Jednak ze względu na niedokładności związane z estymacją RAP i amplifikacją błędów pomiaru po uwzględnieniu zmiennych pochodnych, w niniejszych wytycznych zaleca się używanie prędkości maksymalnej TRV ocenianej metodą doplera fali ciągłej (i nieszacowanej PASP) jako głównej zmiennej przy ocenie prawdopodobieństwa PH w badaniu echokardiograficznym.

Gdy maksymalna TRV jest technicznie trudna do zmierzenia (śladowa lub łagodna niedomykalność zastawki trójdzielnej), niektóre laboratoria używają kontrastu [np. wstrząśnięta sól fizjologiczna podana drogą dożylną (*i.v.*)], który może poprawić intensywność sygnału doplerowskiego i umożliwić pomiar maksymalnej TRV. Niestety, mimo silnej korelacji TRV i gradientu ciśnienia TR pomiędzy kurczącą się prawą komorą a prawym przedsionkiem określenie ciśnienia na podstawie pomiarów doplerowskich może być u poszczególnych chorych niedokładne. U pacjentów z ciężką niedomykalnością zastawki trójdzielnej TRV może być istotnie zaniżone i nie może być używane do wykluczenia PH. Częste są także przeszacowania wysokości PAP [44]. Nie ma jednoznacznie zdefiniowanych wartości odcięcia TRV dla rozpoznania PH. Dlatego ocena PAP wyłącznie na podstawie pomiarów doplerowskich w przezklatkowym badaniu echokardiograficznym nie nadaje się do badań przesiewowych u chorych z łagodnym bezobjawowym PH. Należy zwrócić uwagę na inne zmienne echokardiograficzne, które mogą wzmocnić podejrzenie PH niezależnie od TRV.

Należy dążyć, aby we wnioskach pochodzących z badania echokardiograficznego opisać poziom prawdopodobieństwa PH. Wytyczne ESC sugerują określenie prawdopodobieństwa PH na podstawie TRV w spoczynku i obecności dodatkowych określonych zmiennych echokardiograficznych sugerujących występowanie PH (tab. 8A). Prawdopodobieństwo PH można następnie ocenić jako wysokie, średnie lub niskie. W przypadku interpretacji w kontekście klinicznym wynik echokardiograficzny jest niezbędny w celu podjęcia decyzji o konieczności wykonania cewnikowania serca u poszczególnych pacjentów. W celu ułatwienia i ujednolicenia przypisywania poziomu prawdopodobieństwa PH zaproponowano kilka dodatkowych parametrów echokardiograficznych, poza kryterium opartym na TRV (tab. 8B). Te parametry obejmują ocenę wielkości RV, obecności objawów przeciążenia ciśnieniowego RV, kształt krzywej prędkości wyrzutu z RV, średnicę PA i szacowane RAP [43–45]. Metody pomiaru tych parametrów określono w zaleceniach zatwierdzonych przez EACVI [43, 44].

Zalecany schemat dalszego postępowania u objawowego pacjenta, na podstawie echokardiograficznego prawdopo-

Tabela 8A. Echokardiograficzne prawdopodobieństwo nadciśnienia płucnego u objawowych chorych z podejrzeniem nadciśnienia płucnego

Prędkość maksymalna niedomykalności trójdzielnej [m/s]	Obecność innych echokardiograficznych „wskaźników PH” ^a	Echokardiograficzne prawdopodobieństwo wystąpienia PH
≤ 2,8 lub niemożliwe do zmierzenia	Nie	Niskie
≤ 2,8 lub niemożliwe do zmierzenia	Tak	Pośrednie
2,9–3,4	Nie	
2,9–3,4	Tak	Wysokie
> 3,4	Nie muszą występować	

PH — nadciśnienie płucne

^aPatrz tabela 8B**Tabela 8B.** Echokardiograficzne wskaźniki sugerujące obecność nadciśnienia płucnego, używane w celu oceny prawdopodobieństwa nadciśnienia płucnego, oceniane łącznie z pomiarem prędkości niedomykalności trójdzielnej z tabeli 8A

A. Komory ^a	B. Tętnica płucna ^a	C. Żyła główna dolna i prawy przedsionek ^a
Stosunek wymiaru prawej komory do lewej komory mierzony u ich podstawy > 1,0	Czas akceleracji krzywej wyrzutu z prawej komory < 105 ms i/lub śródkurczowe zwolnienie przepływu	Szerokość żyły głównej dolnej > 21 mm ze zmniejszoną amplitudą oddechową (< 50% podczas szybkich wdechów nosem lub < 20% podczas spokojnego oddychania)
Spłaszczenie przegrody międzykomorowej (indeks ekscentryczności lewej komory > 1,1 w skurczu i/lub rozkurczu)	Wczesnorozkurczowa prędkość niedomykalności płucnej > 2,2 m/s	Pole powierzchni prawego przedsionka (w okresie końcowoskurczowym) > 18 cm ²
	Szerokość tętnicy płucnej > 25 mm	

^aPowinny być obecne przynajmniej dwa echokardiograficzne wskaźniki w dwóch różnych kategoriach (A/B/C) z listy, aby zmienić poziom echokardiograficznego prawdopodobieństwa nadciśnienia płucnego**Tabela 9.** Postępowanie diagnostyczne oparte na echokardiograficznym prawdopodobieństwie nadciśnienia płucnego u pacjentów z objawami mogącymi wskazywać na nadciśnienie płucne, z obecnymi lub bez czynników ryzyka nadciśnienia płucnego lub przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego

Echokardiograficzne prawdopodobieństwo PH	Bez czynników ryzyka lub chorób współistniejących z PAH lub CTEPH ^d	Klasa ^a	Poziom ^b	Z obecnymi czynnikami ryzyka lub chorobami współistniejącymi z PAH lub CTEPH ^c	Klasa	Poziom ^b	Piśmiennictwo ^c
Niskie	Należy rozważyć alternatywne rozpoznanie	Ila	C	Należy rozważyć obserwację echokardiograficzną	Ila	C	
Pośrednie	Należy rozważyć alternatywne rozpoznanie, obserwację echokardiograficzną	Ila	C	Należy rozważyć dalszą diagnostykę PH, w tym RHC ^e	Ila	B	[45, 46]
	Można rozważyć dalszą diagnostykę PH ^e	IIb					
Wysokie	Należy przeprowadzić dalszą diagnostykę PH (w tym RHC ^e)	I	C	Należy przeprowadzić dalszą diagnostykę PH, w tym RHC ^e	I	C	

CTEPH — przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne; PAH — tętnicze nadciśnienie płucne; PH — nadciśnienie płucne; RHC — cewnikowanie prawego serca

^aKlasa zaleceń^bPoziom wiarygodności danych^cPiśmiennictwo potwierdzające zalecenia^dTe zalecenia nie dotyczą pacjentów z rozległą chorobą mięszu płuc lub chorobą lewego serca^eW zależności od obecności czynników ryzyka dla grupy PH 2, 3 lub 5

Dalsza strategia diagnostyczna może różnić w zależności od tego, czy czynniki ryzyka/choroby współistniejące wskazują na wyższe prawdopodobieństwo PAH lub CTEPH — patrz algorytm diagnostyczny

dobieństwa PH przedstawiono w tabeli 9. W dodatku internetowym umieszczono podobną tabelę (dodatkowa tab. 9) dotyczącą badań przesiewowych u chorych bezobjawowych z czynnikami ryzyka PAH lub z podejrzeniem PH przypadkowo wykrytym na podstawie EKG lub badań obrazowych płuc.

Echokardiografia może być pomocna w określeniu przyczyny podejrzanego lub potwierdzonego PH. Do identyfikacji wady wrodzonej można wykorzystać obraz dwuwymiarowy, metodę dopplerowską lub badania kontrastowe. Duży przepływ płucny w badaniu falą pulsacyjną przy nieobecności wykrywalnego przecieku lub istotne poszerzenie pnia PA, mimo tylko umiarkowanego PH, może świadczyć o konieczności wykonania badania przezprężelkowego z kontrastem lub rezonansu magnetycznego serca (CMR) w celu wykluczenia ASD typu zatoki żyłnej lub nieprawidłowego spływu żył płucnych. W przypadkach podejrzenia rozkurczowej dysfunkcji LV należy ocenić typowe zmiany wskaźników dopplerowskich, nawet jeśli uzna się ich wiarygodność za niewielką. Należy rozważyć wykonanie RHC, jeśli rozpoznanie pozostaje niejednoznaczne po badaniach nieinwazyjnych (patrz punkt 8.1). Praktyczna wartość kliniczna wysiłkowej echokardiografii dopplerowskiej w celu identyfikacji chorych z PH pojawiającym się podczas wysiłku jest niepewna ze względu na brak zatwierdzonych kryteriów i danych prospektywnych.

5.1.6. Scyntygrafia wentylacyjno-perfuzyjna płuc

Scyntygrafię wentylacyjno-perfuzyjną płuc (scyntygram V/Q) należy wykonać u chorych z PH w poszukiwaniu CTEPH. Scyntygram V/Q jest metodą przesiewową z wyboru w rozpoznaniu CTEPH, z uwagi na większą czułość od angiografii przy użyciu CT, zwłaszcza w ośrodkach o małym doświadczeniu [47]. Prawidłowy lub wskazujący na niskie prawdopodobieństwo zatorowości scyntygram V/Q skutecznie wyklucza CTEPH z czułością 90–100% i swoistością 94–100%, chociaż wiele scyntygramów V/Q jest niediagnostycznych. Scyntygram V/Q w PAH może być prawidłowy, ale może również wykazywać małe obwodowe i niesegmentalne ubytki perfuzji, niepokrywające się z upośledzeniem wentylacji. Wadą metody jest to, że niepokrywające się z zaburzeniami wentylacji ubytki perfuzji widoczne są także w PVOD. Scyntygram V/Q jest nadal zalecany jako badanie przesiewowe z wyboru, skany wentylacyjne są często zastępowane aktualnym zdjęciem radiologicznym klatki piersiowej lub niedawnym badaniem CT wysokiej rozdzielczości płuc, ale taka praktyka w rzeczywistości nie jest oparta na dowodach. Ponadto, w wielu ośrodkach preferowane jest wykonanie CT, ponieważ badanie jest łatwiej dostępne. Kilka badań wskazuje, że CT emisji pojedynczego fotonu, również technika medycyny nuklearnej, może być lepsza od wykonanego w jednej płaszczyźnie scyntygramu V/Q lub angiogramu naczyń płucnych w CT (CTPA), ale konieczne jest wykonanie badań na szerszą skalę [48]. Ostatnio wykazano, że nowsze techniki, takie jak trójwymiarowy rezonans magnetyczny (MR) z mapowaniem perfuzji, są równie czułe

jak tradycyjna scyntygrafia perfuzyjna w badaniach przesiewowych CTEPH. Można również stosować MR jako metodę wolną od promieniowania do oceny zarówno wentylacji, jak i perfuzji w CTEPH [49].

5.1.7. Tomografia komputerowa o wysokiej rozdzielczości, angiotomografia komputerowa z kontrastem i arteriografia płucna

Obrazowanie CT jest powszechnie dostępnym narzędziem, które może dostarczyć ważnych informacji dotyczących nieprawidłowości w zakresie naczyń, serca, mięszu płuc i śródpiersia. Może ono wskazywać na rozpoznanie PH (poszerzenie PA lub RV), określić przyczynę PH, taką jak CTEPH lub chorobę płuc, dostarczyć wskazówek co do postaci PAH (np. poszerzenie przełyku w SSc oraz CHD, takich jak nieprawidłowy spływ żył płucnych), a także informacji prognostycznych [50].

Tomografia komputerowa może wzbudzić podejrzenie PH u pacjentów objawowych lub u osób badanych ze wskazań niezwiązanych z PH, na przykład na podstawie obecności zwiększonej średnicy PA (≥ 29 mm) i podwyższonego stosunku średnicy PA do aorty wstępującej ($\geq 1,0$). Wykazano, że odcinkowy stosunek tętnicy do oskrzela $> 1:1$ w trzech lub czterech płatach ma wysoką specyficzność w rozpoznaniu PH [51, 52].

Tomografia komputerowa o wysokiej rozdzielczości uwidacznia szczegółowo tkankę płucną i ułatwia rozpoznanie choroby śródmiąższowej płuc oraz rozedmę płuc. Badanie to może być również bardzo pomocne w przypadku klinicznego podejrzenia PVOD. Charakterystyczne zmiany w obręku śródmiąższowym z rozlanym wewnątrzzrakowym zmętnieniem płuc (obraz matowej szyby, zacienienie i jednocześnie dobre uwidocznienie naczyń) i pogrubienie przegród międzyzrakowych sugerują PVOD; ponadto stwierdza się powiększenie węzłów chłonnych oraz płyn i zacienienie w opłucnej [53]. Kapilarną hemangiomatozę płucną sugeruje rozlane obustronne zgrubienie przegród międzyzrakowych i obecność małych, słabo odgraniczonych, guzkowatych zagęszczeń śródzrakowych. Jednak nieprawidłowości typu matowej szyby obecne są również w PAH i występują u ponad 1/3 chorych [50].

Angiografia płucna CT z kontrastem pomaga określić, czy u chorego występuje postać CTEPH kwalifikująca się do leczenia chirurgicznego. Badanie to może wykazać typowe dla CTEPH zmiany angiograficzne, na przykład całkowitą niedrożność naczyń, niesymetryczne ubytki wypełnienia (zorganizowane skrzepliny) i pasma łącznotkankowe w świetle naczyń, a także nieregularny zarys błony wewnętrznej równie wiarygodnie jak cyfrowa angiografia subtrakcyjna [54, 55]. Technika ta pozwala na identyfikację krążenia obocznego odchodzącego od tętnic oskrzelowych.

Wykonanie tradycyjnej arteriografii płucnej wciąż jest wymagane w diagnostyce CTEPH w celu dokładniejszego

wyodrębnienia chorych, którzy odnieśliby korzyść z endarterektomii płucnej (PEA) lub BPA [56, 57]. Badanie to u pacjentów z ciężkim PH może zwykle bezpiecznie wykonać doświadczony zespół, podając nowoczesne środki kontrastowe i wykonując wstrzyknięcia selektywne (do lewej i prawej PA). Angiografia może być też przydatna w ocenie zapalenia naczyń lub wad rozwojowych tętniczo-żylnych, ale angiografia płucna CT posiada podobną lub nawet wyższą dokładność w rozpoznawaniu i jest mniej inwazyjna [58, 59].

5.1.8. Obrazowanie serca za pomocą rezonansu magnetycznego

Obrazowanie serca za pomocą rezonansu magnetycznego (CMR) jest dokładne i powtarzalne pod względem określenia wielkości RV, jej morfologii i funkcji oraz pozwala na nieinwazyjną ocenę przepływu krwi, w tym objętości wyrzutowej (SV), CO i rozszerzalności PA oraz masy RV.

U pacjentów z podejrzeniem PH obecność późnego wzmocnienia po gadolinie, zmniejszenie rozszerzalności PA i obecność wstecznego przepływu krwi mają wysoką wartość predykcyjną w identyfikacji PH; jednak na podstawie żadnego pojedynczego pomiaru w CMR nie można wykluczyć PH [60–62]. U pacjentów z PH, CMR może być również przydatne w przypadku podejrzenia CHD, jeśli obraz echokardiograficzny nie jest jednoznaczny.

Angiografia CMR z kontrastem lub bez niego mają potencjał w badaniu naczyń płucnych u chorych z podejrzeniem CTEPH, w szczególności w sytuacjach klinicznych, takich jak podejrzenie przewlekłej zatorowości u kobiet w ciąży, u młodych pacjentów lub gdy przeciwwskazane jest wykonanie badania z kontrastem na bazie jodu [63].

U chorych z PAH CMR dostarcza przydatnych informacji prognostycznych zarówno na początku diagnostyki, jak i w okresie dalszej obserwacji [64–66].

5.1.9. Badania krwi i badania immunologiczne

Badania krwi nie są przydatne w rozpoznaniu PH, ale są konieczne do określenia etiologii niektórych form PH, a także uszkodzenia narządowego. U wszystkich chorych wymagane jest wykonanie rutynowych badań biochemicznych, morfologii krwi obwodowej i czynności tarczycy, a także wielu innych specyficznych badań krwi. Testy czynnościowe wątroby mogą być nieprawidłowe z powodu wysokiego ciśnienia w żyłach wątrobowych, choroby wątroby i/lub leczenia antagonistami receptora endoteliny (ERA). Należy wykonać badania serologiczne w kierunku wirusowego zapalenia wątroby, jeżeli obecne są nieprawidłowości kliniczne. U chorych z PAH częste są choroby tarczycy i mogą rozwijać się w trakcie przebiegu choroby. To zawsze należy brać pod uwagę w przypadku nagłego pogorszenia.

Badania serologiczne pozwalają na wykrycie CTD, zapalenia wątroby i zakażenia ludzkim wirusem zespołu nabytego braku odporności (HIV). Odsetek chorych z IPAH, którzy

mają podwyższone miano przeciwciał przeciwjądrowych sięga 40%, a miana te są zwykle niskie (1:80). Wśród CTD najważniejszą chorobą wymagającą wykluczenia jest SSc, ponieważ PAH często występuje w jej przebiegu. W sklerodermii ograniczonej występują przeciwciała przeciwjądrowe, w tym antycentromerowe, dsDNA, anty-Ro, U3-RNP, B23, Th/To oraz U1-RNP. W SSc zwykle dodatnie są przeciwciała przeciwko U3-RNP. U pacjentów z układowym toczniem trzewnym stwierdza się przeciwciała antykardiolipinowe.

U pacjentów z CTEPH należy przeprowadzić rutynowo testy przesiewowe w kierunku trombofilii, obejmujące przeciwciała antyfosfolipidowe, antykoagulant toczniowy i przeciwciała antykardiolipinowe. Niezbędne jest badanie w kierunku zakażenia HIV. U pacjentów z PH może być podwyższone stężenie N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP), co jest niezależnym czynnikiem złego rokowania u tych pacjentów.

5.1.10. Ultrasonografia jamy brzusznej

Podobnie jak w przypadku badań krwi, ultrasonografia jamy brzusznej może być przydatna w celu identyfikacji niektórych chorób związanych z PAH. Ultrasonografia jamy brzusznej może potwierdzić, ale formalnie nie może wykluczyć obecności nadciśnienia wrotnego. Wykorzystanie środków kontrastowych i kolorowego doplera może poprawić dokładność diagnostyczną [67]. Nadciśnienie wrotne można potwierdzić podczas RHC, stwierdzając zwiększony gradient między ciśnieniem zmierzonym w żyłach wątrobowych przed zaklinowaniem w nich końcówki cewnika i po nim [68].

5.1.11. Cewnikowanie prawego serca i badanie reaktywności naczyń płucnych

Cewnikowanie prawego serca (RHC) jest niezbędne do potwierdzenia rozpoznania PAH i CTEPH, a także do oceny ciężkości zmian hemodynamicznych oraz wazoreaktywności krążenia płucnego u wybranych chorych (tab. 10). Jeśli wykonywane jest w doświadczonych ośrodkach, cechuje się małą częstością powikłań (1,1%) i śmiertelnością (0,05%) [69]. U pacjentów z klinicznymi czynnikami ryzyka choroby wieńcowej lub niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową (HFpEF), a także u pacjentów z cechami dysfunkcji skurczowej i/lub rozkurczowej LV w badaniu echokardiograficznymi jednocześnie z RHC stosunkowo często powinno być dodatkowo wykonane cewnikowanie lewego serca. Szczegółowe zalecenia dotyczące cewnikowania dla pacjentów z chorobami lewego serca lub z chorobami płuc ujęto w tabeli 10, a dodatkowo opisano odpowiednio w tabelach 31 i 33. Ważny jest również pomiar ciśnienia końcowo-rozkurczowego w LV, w celu uniknięcia błędnej klasyfikacji pacjentów z podwyższonym PAWP, jeśli wynik taki jest nieoczekiwany lub gdy może on być wynikiem niedokładnego pomiaru [brak czynników ryzyka HFpEF, prawidłowa wielkość lewego przedsionka (LA) i brak wskaź-

Tabela 10. Zalecenia dotyczące cewnikowania prawego serca w nadciśnieniu płucnym

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo ^c
RHC jest wskazane w celu potwierdzenia rozpoznania tętniczego nadciśnienia płucnego (grupa 1) oraz oceny możliwości zastosowania swoistej terapii PAH	I	C	
U chorych z PH, zaleca się wykonywanie RHC w ośrodkach referencyjnych (patrz pkt 12), ponieważ jest to badanie trudne technicznie i obciążone istotnym ryzykiem powikłań	I	B	[69]
Należy rozważyć wykonanie RHC u pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym (grupa 1) w celu potwierdzenia skuteczności farmakoterapii (tab. 16)	Ila	C	
Należy wykonać RHC u chorych z wrodzonymi przeciekami wewnątrzsercowymi w celu określenia możliwości korekcy wady (tab. 24)	I	C	
Należy wykonać RHC u chorych z PH w przebiegu choroby lewego serca (grupa 2) lub choroby płuc (grupa 3), jeśli rozważa się przeszczepienie narządów	I	C	
Jeżeli pomiar PAWP jest niewiarygodny, należy rozważyć cewnikowanie lewej komory w celu pomiaru LVEDP	Ila	C	
Można rozważyć RHC u pacjentów z podejrzeniem PH i chorobą lewego serca lub chorobą płuc w celu postawienia rozpoznania i podjęcia decyzji terapeutycznej	Ilb	C	
Należy wykonać RHC u pacjentów z CTEPH (grupa 4) w celu potwierdzenia rozpoznania i podjęcia decyzji terapeutycznej	I	C	

CTEPH — przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne; LVEDP — ciśnienie końcoworozkurczowe w lewej komorze; PAWP — ciśnienie zaklinowania w tętnicy płucnej; PH — nadciśnienie płucne; RHC — cewnikowanie prawego serca

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

^cPiśmiennictwo potwierdzające zalecenia

ników echokardiograficznych podwyższonego ciśnienia napełniania LV].

Interpretacja badania hemodynamicznego powinna być dokonywana w kontekście obrazu klinicznego i wyników badań obrazowych, w szczególności echokardiografii. Cewnikowanie serca powinno być wykonywane po zakończeniu innych badań tak, aby możliwa była odpowiedź na konkretne pytania, które mogą wynikać z tych badań i aby uniknąć niepotrzebnych procedur, w przypadku gdy uzyskuje się alternatywą diagnozę.

Cewnikowanie prawego serca jest technicznie wymagającą procedurą, która wymaga bacznej uwagi na szczegóły, aby uzyskać klinicznie użyteczne informacje. Aby uzyskać wyniki o wysokiej jakości i aby procedura wiązała się z niską częstością powikłań u pacjentów, RHC powinno być wykonywane jedynie w ośrodkach referencyjnych. Szczególną uwagę należy zwrócić na następujące kwestie:

- zewnętrzny przetwornik ciśnienia powinien być wyzerowany na wysokości połowy klatki piersiowej pacjenta w pozycji leżącej, w połowie odległości między przednią powierzchnią mostka i poziomem łóżka [70]. Linia ta odzwierciedla poziom LA;
- pomiary ciśnień powinny być wykonane w PA, pozycji zaklinowania w PA, RV i RA. W przypadku zastosowania cewnika balonowego, należy go napełnić w RA i z tego miejsca przesunąć aż do pozycji zaklinowania w PA

(PAWP). Należy unikać nadmuchiwanie i spuszczenia powietrza z balonu w końcowym odcinku tętnic płucnych, ponieważ może to prowadzić do pęknięcia tętnic płucnych; PAWP jest pomiarem zastępującym ocenę ciśnienia w LA i powinno być rejestrowane jako średnia z trzech pomiarów. Powinno się rozważyć pobranie próbek krwi z cewnika znajdującego się w pozycji zaklinowania (z napełnionym balonem), w celu potwierdzenia prawidłowości pomiaru PAWP; wynik tak uzyskanej saturacji powinien być jednakowy z saturacją obwodową. Wszystkie pomiary ciśnienia powinny być wykonywane pod koniec spokojnego wydechu (nie jest wymagane zatrzymanie oddechu). Alternatywnie, przy założeniu, że negatywne wdechowe i pozytywne wdechowe ciśnienie wewnątrz klatki piersiowej znoszą się nawzajem, dopuszczalne jest również uśrednienie uzyskanych pomiarów ciśnień płucnych z kilku cykli oddechowych, z wyjątkiem stanów dynamicznej hiperinflacji [70]. Zaleca się drukowanie dokładnych zapisów ciśnień na papierze zamiast wizualnej oceny przemieszczających się zapisów ciśnień na monitorze. W czasie procedury należy rejestrować nieinwazyjny pomiar ciśnienia tętniczego, jeśli nie wykonuje się cewnikowania lewego serca;

- należy pobrać próbki krwi w celu oznaczenia gazometrii co najmniej z wysokiej żyły głównej górnej, IVC i PA. Należy również określić saturację tlenem w obwodowej krwi

- tętniczej (O_2). Ocena etapowa nasycenia O_2 powinna być wykonywana u każdego chorego z saturacją tlenem w PA $> 75\%$ oraz w przypadku podejrzenia przecieku lewo–prawego;
- zaleca się wykonywanie pomiaru CO za pomocą techniki termodylucji lub bezpośredniej metody Ficka. Preferowaną metodą jest termodylucja mierzona trzy razy, ponieważ zapewnia wiarygodne pomiary, nawet u chorych z niskim CO i/lub ciężką niedomykalnością trójdzielną [71]. U chorych z przeciekiem wewnątrzsercowym, termodylucja może być niedokładna z powodu wczesnej recyrkulacji wstrzykniętego płynu. Bezpośrednia metoda Ficka wymaga bezpośredniego pomiaru pochłaniania O_2 , techniki, która nie jest powszechnie dostępna. Pośrednia metoda Ficka, która wykorzystuje szacunkowe wartości pochłaniania O_2 , jest akceptowalna, ale nie do końca wiarygodna;
 - badanie reaktywności naczyń płucnych w celu identyfikacji pacjentów mogących odnieść korzyść z leczenia dużymi dawkami antagonistów wapnia (CCB) jest zalecane tylko u pacjentów z IPAH, HPAH lub polekowym PAH i powinno być wykonane w czasie RHC. We wszystkich innych formach PAH i PH wyniki mogą być mylące, a chorzy z zachowaną reaktywnością naczyńową występują rzadko. Wdychanie tlenu azotu (NO) w stężeniu 10–20 części na milion (ppm) jest metodą standardową w przypadku badań reaktywności naczyń, ale epoprostenol *i.v.*, adenozylna *i.v.* lub wziewny iloprost mogą być stosowane alternatywnie (dodatkowa tab. 4). Dodatnią odpowiedź w warunkach ostrych (*positive acute responder*) definiuje się jako spadek PAPm ≥ 10 mm Hg, osiągający bezwzględną wartość PAPm ≤ 40 mm Hg przy wzroście lub niezmiennym CO. Tylko około 10% pacjentów z IPAH spełnia powyższe kryteria. Nie zaleca się używania CCB, O_2 , inhibitorów fosfodiesterazy typu 5 (PDE-5) lub innych leków rozszerzających naczynia do ostrego badania reaktywności naczyń;
 - interpretacja wyniku PAWP w jednym momencie czasowym musi być wykonywana w kontekście klinicznym. U wielu pacjentów z LHD PAWP może być obniżone do wartości < 15 mm Hg za pomocą diuretyków [72–74]. Dlatego zaproponowano ocenę wpływu ostrego obciążenia płynami na ciśnienie napełniania lewego serca [75]. Ograniczona ilość danych wskazuje, że podanie 500 ml płynu w bolusie jest bezpieczne i umożliwia wyodrębnienie pacjentów z PAH od tych z rozkurczową dysfunkcją LV [76, 77]. Konieczne są dalsze badania z obciążeniem płynem podczas RHC, zanim procedurę tę będzie można uznać jako rutynową w praktyce klinicznej. Podobnie, hemodynamiczne badania wysiłkowe w celu identyfikacji pacjentów z dysfunkcją rozkurczową LV mogą się okazać przydatne [2, 78, 79], ale brakuje standaryzacji i wymagają one dalszej oceny [17]. Ponadto PAWP może zaniżać ciśnienie późnorozkurczowe LV [80];
 - parametry wyliczone podczas RHC powinny obejmować przepływowy gradient ciśnień (TPG) i PVR. Do postawienia rozpoznania PAH konieczny jest wynik PVR > 3 WU [1]. Pomiar PVR jest powszechnie stosowany, ale ma tę wadę, że stanowi zmienną złożoną, która jest bardzo wrażliwa zarówno na zmiany przepływu, jak i ciśnienia napełniania oraz może nie odzwierciedlać zmian w krążeniu płucnym w spoczynku [81, 82]; DPG, stanowiący różnicę między rozkurczowym PAP i średnim PAWP, jest mniej narażony na wpływ przepływu i ciśnienia napełniania [81], ale może nie mieć znaczenia prognostycznego [83]; DPG może odgrywać rolę u chorych z podejrzeniem PH związanym z LHD, co omówiono w rozdziale 8 [4];
 - wykonanie koronarografii może być konieczne w przypadku obecności dławicy piersiowej, czynników ryzyka choroby wieńcowej i kwalifikacji do PEA lub przeszczepienia płuc. Badanie to może ujawnić ucisk głównego pnia lewej tętnicy wieńcowej przez poszerzoną PA, jak i chorobę wieńcową.
- Zalecenia dotyczące cewnikowania prawego i lewego serca oraz badania reaktywności naczyń płucnych przedstawiono w tabelach 10 i 11.

5.1.12. Badania genetyczne

Dostępność molekularnej diagnostyki genetycznej otworzyła nowe pole opieki nad pacjentem, w tym poradnictwa genetycznego dla PAH (patrz punkt 6.3.1.8) [26]. Testy i poradnictwo genetyczne podlegają lokalnym przepisom, które ściśle określają zalecenia do przeprowadzenia charakterystyki genetycznej pacjenta i warunki, które muszą zostać spełnione. Zasady etyczne zakładają dokładne poinformowanie pacjenta o procesie, ryzyku i korzyściach wynikających z testu genetycznego, bez wywierania nacisku zewnętrznego, tak aby uniknąć potencjalnej szkody oraz umożliwić chorym zachowanie swojej autonomii. Należy zapewnić pacjentom równy dostęp do poradnictwa genetycznego i do testów. Pacjentów ze sporadycznym lub rodzinnym PH lub z PVOD/PCH należy poinformować o dostępności testów genetycznych i poradnictwa, ze względu na duże prawdopodobieństwo, iż mogą być nosicielami mutacji chorobotwórczych. Doradztwo i badania genetyczne powinny być przeprowadzane przez wykwalifikowanych specjalistów. Poradnictwo genetyczne i badania przesiewowe w kierunku mutacji *BMPR2* (mutacje punktowe i duże przegrupowania) powinny być oferowane w ośrodkach referencyjnych u pacjentów z IPAH uznanym za sporadyczne lub wywołane przez leki hamujące łąknienie oraz u pacjentów z wywiadem rodzinnym w kierunku PH. Gdy mutacja *BMPR2* nie zostanie zidentyfikowana u chorych z rodzinnym PAH lub u pacjentów z IPAH w wieku < 40 lat, lub gdy PAH występuje u pacjentów z dziedziczną krwotocz-

Tabela 11. Zalecenia dotyczące badania reaktywności naczyń płucnych

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo ^c
Badanie wazoreaktywności naczyń płucnych należy przeprowadzać jedynie w ośrodkach referencyjnych	I	C	[69]
Badanie wazoreaktywności jest wskazane u chorych z IPAH, HPAH i PAH związanym z przyjmowaniem leków w celu wykrycia chorych, których można leczyć dużymi dawkami CCB	I	C	[84, 85]
Dodatni wynik testu wazoreaktywności definiuje się jako obniżenie PAPm ≥ 10 mm Hg do osiągnięcia bezwzględnej wartości PAPm ≤ 40 mm Hg przy zwiększonym lub niezmiennym CO	I	C	[85, 86]
Badanie reaktywności naczyń płucnych należy wykonywać przy użyciu tlenu azotu jako wazodylatora	I	C	[85, 86]
Alternatywnie, badanie reaktywności naczyń płucnych należy wykonywać przy użyciu epoprostenolu podanego dożylnie	I	C	[85, 86]
Alternatywnie, do badania reaktywności naczyń płucnych można zastosować adenozyne jako wazodylatora w teście wazoreaktywności naczyń płucnych	IIa	C	[87, 88]
Alternatywnie, do badania reaktywności naczyń płucnych można rozważyć stosowanie wziewnego iloprostu jako wazodylatora w teście wazoreaktywności naczyń płucnych	IIb	C	[89, 90]
Nie zaleca się podawania doustnego lub dożylnego CCB w ostrym teście wazoreaktywności naczyń płucnych	III	C	
U chorych z PAH innym niż IPAH, HPAH i PAH związanym z przyjmowaniem leków je wywołujących oraz w innych grupach PH (2., 3., 4. i 5.) nie zaleca się przeprowadzania testu wazoreaktywności w celu wyodrębnienia chorych, których można bezpiecznie leczyć wysokimi dawkami CCB	III	C	

CCB — antagoniści wapnia; HPAH — dziedziczne PAH; IPAH — idiopatyczne PAH; PAPm — średnie ciśnienie w tętnicy płucnej; PAH — tętnicze nadciśnienie płucne

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

^cPiśmiennictwo potwierdzające zalecenia

ną teleangiektazją lub z wywiadem rodzinnym tej choroby, można wykonać badanie przesiewowe w kierunku genów *ACVRL1* i *ENG*. Jeśli nie zidentyfikuje się mutacji w genach *BMPR2*, *ACVRL1* lub *ENG*, można wykonać badania przesiewowe w kierunku rzadkich mutacji (*KCNK3*, *CAV1* itp.).

Pacjenci z sporadyczną lub rodzinną PVOD/PCH powinni być badani w kierunku mutacji *EIF2AK4* [28]. Obecność bi-allelicznej mutacji *EIF2AK4* jest wystarczająca do potwierdzenia diagnozy PVOD/PCH bez wykonywania niebezpiecznej biopsji płuca z potwierdzeniem histologicznym.

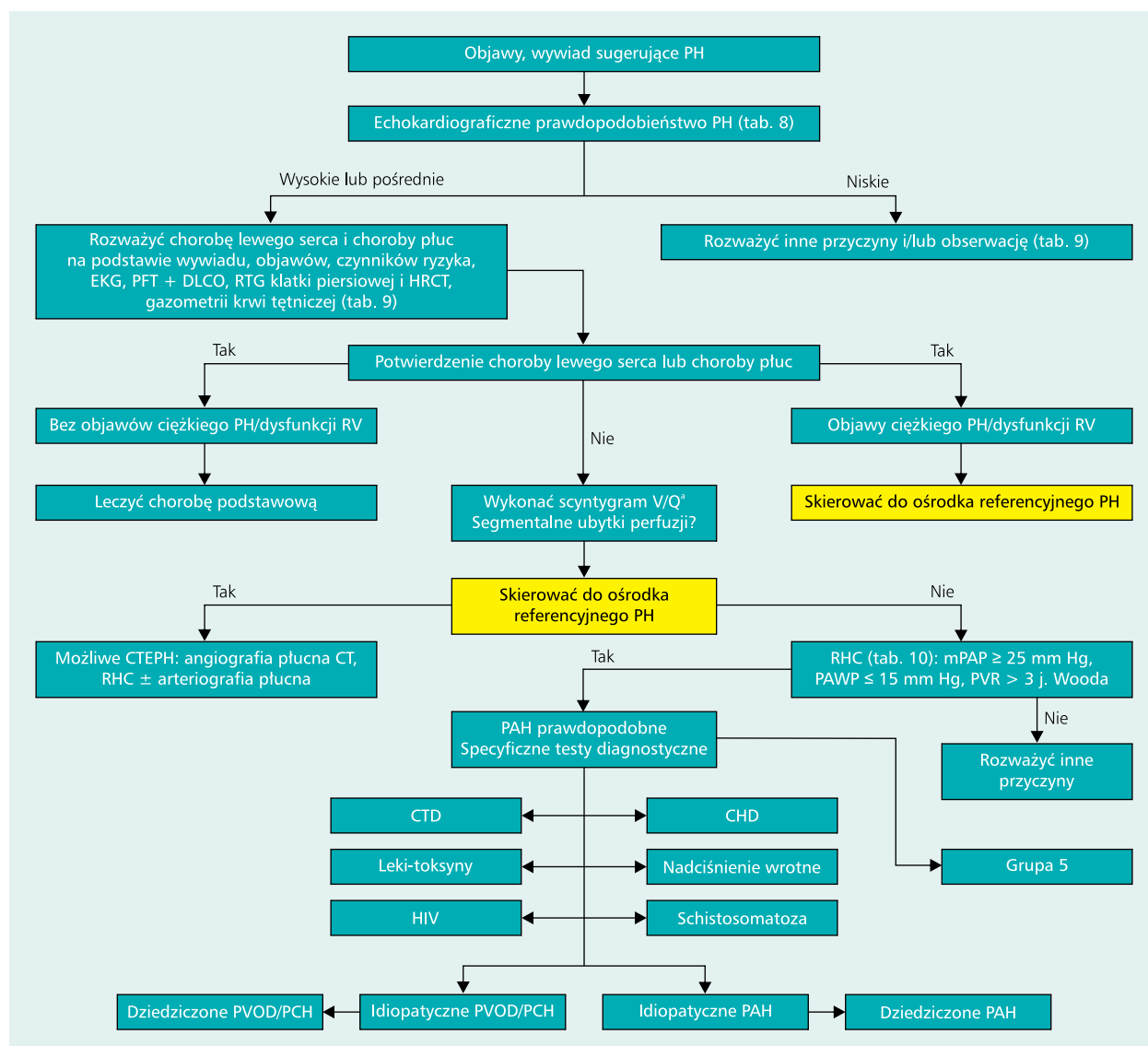
5.2. ALGORYTM DIAGNOSTYCZNY

Algorytm diagnostyczny przedstawiono na rycinie 1. Proces diagnostyczny rozpoczyna się z chwilą podejrzenia PH i wykonania badania echokardiograficznego, którego obraz może wskazywać na PH (w zależności od różnych poziomów prawdopodobieństwa PH przedstawionych w tab. 8 i 9). Następnie identyfikuje się częstsze postaci kliniczne PH [grupa 2 (LHD) i grupa 3 (choroby płuc)], potem wyodrębnia się grupę 4 (CTEPH) i wreszcie rozpoznaje się rozmaite rodzaje PAH z grupy 1 oraz rzadsze postaci z grupy 5.

Tętnicze nadciśnienie płucne należy uwzględnić w diagnostyce różnicowej zadyszki wysiłkowej, omdleń, bólów dławicowych i/lub postępującego ograniczenia wydolności wysiłkowej, zwłaszcza u pacjentów bez wyraźnych czynników

ryzyka oraz objawów częstych chorób układu krążenia i oddechowego. Szczególną uwagę należy zwrócić na pacjentów z chorobami towarzyszącymi i/lub czynnikami ryzyka rozwoju PAH, na przykład z obciążającym wywiadem rodzinnym, z CTD, z chorobą niedokrwienną serca, zakażeniem HIV, nadciśnieniem wrotnym, przyjmujących leki/narkotyki lub toksyny, o których wiadomo, że mogą indukować PAH (tab. 7). W codziennej praktyce klinicznej opisana czujność diagnostyczna może być niedostateczna. Częściej rozpoznaje się PH w przekłatkowym badaniu echokardiograficznym zleconym z innych wskazań.

Jeśli wynik przekłatkowego badania echokardiograficznego wskazuje na wysokie lub pośrednie prawdopodobieństwo PH (tab. 9), należy zebrać wywiad, wykonać EKG, zdjęcie radiologiczne klatki piersiowej, badania czynnościowe płuc (w tym DLCO, gazometrię krwi tętniczej i w zależności od potrzeby pulsoksymetrię w nocy) oraz CT wysokiej rozdzielczości (HRCT) w celu identyfikacji grupy 2 (z LHD) lub grupy 3 (z chorobami płuc). W przypadku badania echokardiograficznego o niskim prawdopodobieństwie PH (tab. 9) nie są wymagane dodatkowe badania i należy rozważyć inne przyczyny objawów oraz poddać pacjenta dalszej obserwacji. Jeśli zostanie potwierdzone rozpoznanie choroby lewej części serca lub choroby płuc, pacjenta należy odpowiednio leczyć. Jeśli obecne jest PH dużego stopnia i/lub dysfunkcja RV, pacjent powinien



Rycina 1. Algorytm diagnostyczny; CHD — wady wrodzone serca; CT — tomografia komputerowa; CTD — choroba tkanki łącznej; CTEPH — przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne; EKG — elektrokardiogram, HRCT — tomografia komputerowa o wysokiej rozdzielczości; PA — tętnica płucna; PAH — tętnicze nadciśnienie płucne; PAWP — ciśnienie zaklinowania w tętnicy płucnej; PFT — badania czynnościowe płuc; PH — nadciśnienie płucne; PVOD/PCH — zarostowa choroba żył płucnych/kapilarna hemangiomatoza płucna; PVR — naczyniowy opór płucny; RHC — cewnikowanie prawego serca; RV — prawa komora; scyntygrafia V/Q — scyntygrafia wentylacyjno-perfuzyjna

^aBazując na samej angiografii płucnej przy użyciu CT można mylnie pominąć rozpoznanie przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego

zostać skierowany do centrum specjalistycznego leczenia PH, gdzie zostaną zbadane inne rzadsze przyczyny PH. Jeśli nie zostanie postawiona diagnoza LHD lub choroby płuc, należy wykonać scyntyografię V/Q w celu diagnostyki różnicowej między CTEPH i PAH. Jednocześnie pacjent powinien zostać skierowany do ośrodka referencyjnego leczenia PH.

Jeśli scyntygrafia V/Q wykaże wiele segmentalnych ubytków perfuzji, należy podejrzewać rozpoznanie grupy 4 (CTEPH) [91]. Ostateczne rozpoznanie CTEPH (oraz ocena możliwości wykonania PEA) będzie wymagało wykonania angiografii płucnej CT, RHC i selektywnej angiografii

płuc. Badanie CT może również wykazywać cechy sugerujące grupę 1' (PVOD). Jeśli scyntygrafia V/Q jest prawidłowa lub wykazuje jedynie subsegmentalne rozproszone/plamiste (patchy) zaburzenia perfuzji serca, należy wziąć pod uwagę rozpoznanie grupy 1 (PAH) lub rzadszej postaci z grupy 5. W tabeli 9 przedstawiono dalsze postępowanie w zależności od prawdopodobieństwa PH, w tym wskazania do RHC. Dodatkowe szczegółowe testy diagnostyczne, w tym badania hematologiczne, biochemiczne, immunologiczne, serologiczne, ultrasonograficzne i genetyczne są często pomocne w ustaleniu rozpoznania.

Tabela 12. Zalecenia dotyczące strategii diagnostycznej

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo ^c
Zaleca się wykonanie echokardiografii w ramach nieinwazyjnej diagnostyki pierwszego rzutu u pacjentów z podejrzeniem PH	I	C	
Zaleca się scyntygram V/Q lub samą scyntyografię perfuzyjną płuc u chorych z niewyjaśnioną przyczyną PH w celu wykluczenia CTEPH	I	C	[47]
CT z angiografią kontrastową PA jest wskazana w diagnostyce chorych z CTEPH	I	C	[93]
Rutynowe badania biochemiczne, hematologiczne, immunologiczne, czynności tarczycy i zakażenia HIV są wskazane u wszystkich chorych z PAH w celu rozpoznania choroby współistniejącej	I	C	
Badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej jest wskazane jako badanie przesiewowe w kierunku nadciśnienia wrotnego	I	C	[67]
Badanie czynnościowe płuc z oceną DLCO jest zalecane w początkowej ocenie pacjentów z PH	I	C	[36]
HRCT należy rozważyć u wszystkich pacjentów z PH	Ila	C	[94]
Tradycyjną arteriografię płucną należy rozważyć w diagnostyce chorych z CTEPH	Ila	C	
Otwarta lub torakoskopowa biopsja płuca nie jest zalecana u chorych z PAH	III	C	

CT — tomografia komputerowa; CTEPH — przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne; DLCO — pojemność dyfuzyjna płuc dla tlenu węgla; HIV — ludzki wirus zespołu nabytego braku odporności; HRCT — CT wysokiej rozdzielczości; PAH — tętnicze nadciśnienie płucne; PH — nadciśnienie płucne

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

^cPiśmiennictwo potwierdzające zalecenia

Otwarta lub torakoskopowa biopsja płuca wiąże się z dużym ryzykiem powikłań i zgonu [92]. Z powodu niskiego prawdopodobieństwa zmiany rozpoznania i leczenia, biopsja nie jest zalecana u pacjentów z PAH.

Zalecenia dotyczące strategii diagnostycznych przedstawiono w tabeli 12.

Program badań przesiewowych PAH przedstawiono w dodatku internetowym.

6. Tętnicze nadciśnienie płucne (grupa 1)

6.1. CHARAKTERYSTYKA KLINICZNA

Charakterystyka kliniczna PAH nie jest specyficzna, a jej ogólny opis przedstawiono w punkcie 5.1.1. Bardziej szczegółowe opisy poszczególnych podgrup PAH przedstawiono w rozdziale 7.

6.2. OCENA NASILENIA CHOROBY

6.2.1. Parametry kliniczne, badania obrazowe i parametry hemodynamiczne

Ocena kliniczna pozostaje kluczowym elementem oceny pacjentów z PH, ponieważ dostarcza cennych informacji dla określenia ciężkości choroby, poprawy, pogorszenia lub stabilizacji. Podstawowe elementy wywiadu między kolejnymi wizytami obejmują zmiany wydolności wysiłkowej, epizody bólu w klatce piersiowej, zaburzeń rytmu serca, krwiotłucia lub omdleń, a także zmiany leków oraz stosowanie się do przyjmowania przepisanych leków. Badanie przedmiotowe dostarcza informacji o obecności lub braku obwodowej lub centralnej sinicy, poszerzenia żył szyjnych, obrzęków, wodobrzusza i płynu w opłucnej oraz częstości i rytmu serca, jak i ciśnienia tętniczego.

Klasa czynnościowa według klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO-FC) (dodatkowa tab. 5), mimo różnic w jej ocenie między różnymi badaczami [95], pozostaje jednym z najważniejszych czynników predykcyjnych przeżycia, nie tylko w chwili rozpoznania, ale również w okresie obserwacji [96–98]. Pogorszenie klasy czynnościowej (FC) jest jednym z najbardziej alarmujących wskaźników progresji choroby — w takiej sytuacji powinno się wykonać dalsze badania diagnostyczne w celu identyfikacji przyczyny pogorszenia klinicznego [97, 99].

Ponieważ funkcja RV jest kluczowym czynnikiem decydującym o wydolności wysiłkowej i rokowaniu pacjentów z PH, echokardiografia pozostaje ważnym narzędziem w obserwacji. W przeciwieństwie do powszechnego przekonania, szacowane PASP w spoczynku zazwyczaj nie ma wartości prognostycznej i jest nieistotne przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych [96, 97, 100]. Wzrost PASP nie musi odzwierciedlać postępu choroby, a zmniejszenie PASP niekoniecznie wskazuje na poprawę. Kompleksowa ocena echokardiograficzna obejmuje opis wielkości jam serca, w szczególności pola powierzchni RA i RV, ocenę stopnia niedomykalności trójdzielnej, indeksu ekscentryczności LV i kurczliwości RV, która może być określona wieloma zmiennymi, w tym odkształcenia/szybkości odkształcenia podłużnego RV i zmiany pola powierzchni RV, ocenę wskaźnika Tei i amplitudy ruchu skurczowego pierścienia trójdzielnego (TAPSE) [101–108].

Trójwymiarowa echokardiografia pozwala na lepszą ocenę od standardowego badania dwuwymiarowego, ale opisywane jest niedoszacowanie objętości i frakcji wyrzutowej [109].

Analiza metodą śledzenia markerów akustycznych (*spec-kle tracking*) poprawia jakościową ocenę funkcji RV [110]. Biorąc pod uwagę skomplikowaną geometrię RV, żadna pojedyncza zmienna nie jest wystarczająca, aby opisać funkcję RV, a ogólne wrażenie doświadczanego lekarza jest często ważniejsze niż wartości pojedynczych zmiennych. Wysiłkowe badanie echokardiograficzne dostarcza dodatkowych wskazań dotyczących funkcji RV. Warto zauważyć, że znaczny wzrost (> 30 mm Hg) z PASP podczas wysiłku fizycznego odzwierciedla lepszą funkcję RV i jest związany z korzystniejszym rokowaniem długoterminowym niż jedynie niewielki wzrost lub brak zmian w wartości PASP [111]. Ostatnio wykazano, że ta tak zwana rezerwa skurczowa jest niezależnym czynnikiem prognostycznym u pacjentów z ciężkim PH [111].

Obrazowanie CMR pozwala na dokładniejszą ocenę morfologii i czynności RV od echokardiografii, a także umożliwia pomiar objętości wyrzutowej i CO. Zidentyfikowano wiele markerów prognostycznych w badaniu CMR, w tym zwiększoną objętość RV, zmniejszoną objętość LV, obniżenie frakcji wyrzutowej i objętości wyrzutowej RV. Istnieją dowody na to, że powtarzane badania CMR mogą mieć zastosowanie w długoterminowej obserwacji pacjentów z PAH poprzez identyfikowanie niewydolności RV przed ujawnieniem się objawów klinicznych [64, 66, 112, 113].

Hemodynamika oceniana podczas RHC dostarcza ważnych informacji prognostycznych zarówno w momencie rozpoznania, jak i w trakcie obserwacji. Ciśnienie w RA, wskaźnik sercowy (CI) i saturacja tlenem mieszanej krwi żyłnej (SvO_2) są najbardziej uznanymi wskaźnikami czynności RV i rokowania, natomiast PAPm dostarcza niewiele informacji prognostycznych (z wyjątkiem chorych odpowiadających na CCB) [96, 97, 99, 100, 114]. Nieinwazyjne sposoby oceny CO polegające na zastosowaniu techniki ponownego wdechu powietrza (*rebreathing technique*) [71] lub bioreaktywności (*bioactance*) [115] nie zostały jeszcze wystarczająco potwierdzone, aby umożliwić ich rutynowe zastosowanie kliniczne i podejmowanie decyzji terapeutycznych.

Istnieją wciąż wątpliwości dotyczące optymalnego terminu kontrolnego RHC. Strategie różnią się między ośrodkami, od rutynowej inwazyjnej oceny hemodynamicznej w określonych odstępach czasowych do głównie nieinwazyjnej strategii obserwacyjnej. Nie ma dowodów na to, że podejście obejmujące regularne RHC wiąże się z lepszymi wynikami niż głównie nieinwazyjna strategia. Jednakże istnieje konsensus wśród ekspertów, że RHC powinno być wykonywane zawsze, gdy można oczekiwać, że jego wynik wpłynie na decyzje terapeutyczne, które mogą obejmować zmiany w farmakoterapii i/lub decyzji dotyczących wpisania pacjenta na listę osób oczekujących na transplantację.

6.2.2. Wydolność wysiłkowa

Test 6-minutowego marszu (6MWT) i submaksymalny test wysiłkowy pozostają najczęściej stosowanymi test wysił-

kowymi w ośrodkach zajmujących się PH. Test jest łatwy do przeprowadzenia, tani, a zarówno pacjenci, jak i ośrodki mają doświadczenie w jego wykonywaniu. Podobnie jak w przypadku wszystkich badań w PH wyniki 6MWT zawsze muszą być interpretowane w kontekście klinicznym. Na 6MWD może mieć wpływ kilka czynników, w tym płeć, wiek, wzrost, masa ciała, choroby współistniejące, stosowanie O_2 , krzywa uczenia się i motywacja. Niemniej wyniki testu są zwykle podawane w wartościach absolutnych, a nie w procentach wartości przewidywanej. Wartości bezwzględne, ale nie zmiany w 6MWD, dostarczają informacji prognostycznych, ale nie ma jednego prognozy, który ma zastosowanie do wszystkich pacjentów (patrz poniżej) [96, 99, 116–118]. Zaleca się używanie skali Borga po zakończeniu 6MWT w celu ustalenia poziomu wysiłku. Ponadto, wyniki niektórych badań wskazują, że dodanie pomiaru pulsoksymetrii i odpowiedzi częstości rytmu serca mogą poprawić znaczenie prognostyczne testu, ale wyniki te nie są jeszcze potwierdzone [119, 120].

Sercowo-płucny test wysiłkowy (CPET) jest zwykle wykonywany jako maksymalna próba wysiłkowa i dostarcza ważnych informacji na temat wydolności wysiłkowej, jak również wymiany gazowej, wentylacji i czynności serca podczas wysiłku. Większość ośrodków zajmujących się PH stosuje protokół wzrostu obciążenia typu „*ramp*”, mimo że test nie został jeszcze wystandaryzowany do tej populacji pacjentów. U pacjentów z PH występuje typowy schemat z niskim końcowo-wydechowym ciśnieniem parcjalnemu dwutlenku węgla (pCO_2), wysokim równoważnikiem wentylacyjnym dla dwutlenku węgla (VE/VCO_2), niskim pulsem tlenowym (VO_2/HR) i niskim szczytowym pochłanianiem tlenu (*peak* VO_2) [121]. Kilka zmiennych określonych przez CPET dostarcza informacji prognostycznych, ale to *peak* VO_2 jest najczęściej wykorzystywane przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych [106, 122–125]. Informacje diagnostyczne i prognostyczne uzyskane w CPET uzupełniają dane z 6MWT [122].

6.2.3. Markery biochemiczne

Nadal nie ma markerów specyficznych dla PAH lub remodelingu naczyń płucnych, choć przebadano wiele różnych markerów. Mogą być one podzielone na markery dysfunkcji naczyniowej [asymetryczna dimetyloarginina (ADMA), endotelina-1, angiopoetyny, czynnik von Willebranda] [126–131], markery zapalne (białko C-reaktywne, interleukina-6, chemokiny) [132–135], markery stresu sercowego [przedsionkowy peptyd natriuretyczny, peptyd natriuretyczny typu B (BNP)/NT-proBNP, troponiny] [97, 118, 136–139], markery niskiego CO i/lub niedotlenienia tkanek [pCO_2 , kwas moczowy, czynnik różnicowania wzrostu 15 (GDF15), osteopontyna] [38, 140–142] oraz markery wtórnego uszkodzenia narządów (kreatynina, bilirubina) [97, 137]. Ta lista stale rośnie, ale do tej pory BNP i NT-proBNP pozostają jedynymi biomarkernami, które są powszechnie stosowane w rutynowej praktyce ośrodków PH, a także w badaniach klinicznych. Stężenia

BNP/NT-proBNP korelują z dysfunkcją mięśnia sercowego oraz dostarczają informacji prognostycznych w momencie rozpoznania oraz w trakcie dalszej obserwacji [143]. Nie są one specyficzne dla PH i mogą być podwyższone w niemal każdej chorobie serca. Stężenia BNP/NT-proBNP charakteryzują się zazwyczaj dużą zmiennością i powinny być interpretowane w kontekście klinicznym. Nie ma jednoznacznych zalet korzystania z BNP w porównaniu z NT-proBNP. Wydaje się, że BNP wykazuje nieco ściślejszą korelację z hemodynamiką płucną i mniejszą z czynnością nerek, natomiast NT-proBNP wydaje się silniejszym czynnikiem rokowniczym [137].

6.2.4. Kompleksowa ocena rokownicza i oszacowanie ryzyka

Zaleca się regularną ocenę pacjentów z PAH w referencyjnych ośrodkach zajmujących się PH. Wymagana jest ocena kompleksowa, ponieważ nie ma jednej zmiennej, która dostarcza wystarczających informacji diagnostycznych i prognostycznych. Najważniejsze pytania, na które należy odpowiedzieć przy każdej wizycie obejmują: 1) czy obecne są objawy wskazujące na pogorszenie kliniczne od ostatniej kontroli? 2) jeśli tak, to czy pogorszenie kliniczne spowodowane jest progresją PH czy chorobą towarzyszącą? 3) czy funkcja RV jest stabilna i wystarczająca? oraz 4) czy obecny stan pacjenta wskazuje na

dobre rokowanie długoterminowe, czyli czy pacjent spełnia kryteria niskiego ryzyka (patrz poniżej)?

Aby odpowiedzieć na te pytania, konieczne jest wielowymiarowe podejście do zagadnienia. Tabela 13 zawiera listę zmiennych, które są najczęściej używane w ośrodkach zajmujących się PH. Nie wszystkie z nich muszą być oceniane przy każdej wizycie. Jednak podstawowy schemat powinien obejmować określenie FC i co najmniej jeden pomiar wydolności fizycznej, na przykład 6MWD lub CPET. Zaleca się również, aby uzyskać informacje na temat funkcji RV poprzez pomiar BNP/NT-proBNP albo wykonując badanie echokardiograficzne. Większość proponowanych zmiennych i wartości granicznych jest oparta na opiniach ekspertów. Dostarczają one informacji prognostycznych i mogą być wykorzystywane do podejmowania decyzji terapeutycznych, ale ich zastosowanie w odniesieniu do poszczególnych pacjentów musi być stosowane z rozwagą.

Podane wskaźniki śmiertelności są szacunkowe, a przedstawione zmienne badano głównie u pacjentów z IPAH. Może się zdarzyć, że wyniki oceny w zakresie różnych zmiennych będą wskazywały na odmienne kategorie ryzyka i wtedy indywidualna ocena ryzyka pacjenta powinna wpływać na decyzje terapeutyczne. Oceniane ryzyko indywidualne podlega dalszej modyfikacji przez czynniki, takie jak szybkość progresji choroby i obecność lub brak objawów niewydolności

Tabela 13. Ocena ryzyka w tętniczym nadciśnieniu płucnym

Wskaźniki prognostyczne ^a (szacowana śmiertelność roczna)	Niskie ryzyko < 5%	Pośrednie ryzyko 5–10%	Wysokie ryzyko > 10%
Objawy kliniczne niewydolności prawej komory	Nie	Nie	Tak
Tempo narastania objawów	Brak	Wolne	Szybkie
Omdlenia	Brak	Sporadyczne ^b	Częste ^c
WHO-FC	I, II	III	IV
6MWD	> 440 m	165–440 m	< 165 m
Spiroergometryczna próba wysiłkowa	Szczytowe VO ₂ > 15 ml/min/kg (> 65% wartości należnej) nachylenie VE/VCO ₂ < 36	Szczytowe VO ₂ 11–15 ml/min/kg (35–65% wartości należnej) nachylenie VE/VCO ₂ 36–44,9	Szczytowe VO ₂ < 11 ml/min/kg (< 35% wartości należnej) nachylenie VE/VCO ₂ ≥ 45
Stężenie NT-proBNP w osoczu	BNP < 50 ng/l NT-proBNP < 300 ng/l	BNP 50–300 ng/l NT-proBNP 300–1400 ng/l	BNP > 300 ng/l NT-proBNP > 1400 ng/l
Badania obrazowe (echokardiografia, CMR)	Powierzchnia RA < 18 cm ² bez płynu w osierdziu	Powierzchnia RA 18–26 cm ² brak lub minimalna ilość płynu w osierdziu	Powierzchnia RA > 26 cm ² , płyn w osierdziu
Hemodynamika	RAP < 8 mm Hg CI ≥ 2,5 l/min/m ² SvO ₂ > 65%	RAP 8–14 mm Hg CI 2,0–2,4 l/min/m ² SvO ₂ 60–65%	RAP > 14 mm Hg CI < 2,0 l/min/m ² SvO ₂ < 60%

6MWD — dystans w teście 6-minutowego marszu; BNP — peptyd natriuretyczny typu B; CI — wskaźnik sercowy; CMR — obrazowanie serca metodą rezonansu magnetycznego; NT-proBNP — N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B; RA — prawy przedsionek; RAP — ciśnienie w prawym przedsionku; SvO₂ — saturacja tlenem mieszanej krwi żyłnej; VE/VCO₂ — stosunek wentylacji minutowej do produkcji dwutlenku węgla; VO₂ — zużycie tlenu; WHO-FC — klasa czynnościowa wg Światowej Organizacji Zdrowia

^aWiększość proponowanych zmiennych i wartości granicznych jest oparta na opiniach ekspertów. Mogą one dostarczyć informacji prognostycznych i mogą być wykorzystywane do podejmowania decyzji terapeutycznych, ale ich zastosowanie w przypadku poszczególnych pacjentów musi być stosowane z rozwagą. Trzeba również pamiętać, że większość z tych zmiennych została zatwierdzona głównie dla IPAH i poziom odcięcia stosowany powyżej niekoniecznie musi mieć zastosowanie do innych form PAH. Ponadto, przy ocenie ryzyka należy uwzględnić stosowanie zaakceptowanych terapii i ich wpływ na w/w zmienne

^bSporadyczne omdlenia podczas energicznych lub ciężkich ćwiczeń lub sporadyczne omdlenia ortostatyczne u skądinąd stabilnego pacjenta
^cNawracające epizody omdleń, nawet przy małej lub zwykłej aktywności fizycznej

Tabela 14. Proponowane metody oceny i czas ich przeprowadzenia w długoterminowej obserwacji chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym

	Wyjściowo (przed leczeniem)	Co 3–6 miesięcy ^a	Co 6–12 miesięcy ^a	3–6 miesięcy po zmianie leczenia ^a	W przypadku pogorszenia klinicznego
Ocena kliniczna i określenie WHO-FC	+	+	+	+	+
EKG	+	+	+	+	+
6MWT/skala duszności Borga	+	+	+	+	+
CPET	+		+		+ ^e
Echokardiografia	+		+	+	+
Podstawowe badania laboratoryjne ^b	+	+	+	+	+
Rozszerzone badania laboratoryjne ^c	+		+		+
Gazometria ^d	+		+	+	+
Cewnikowanie prawego serca	+		+ ^f	+ ^e	+ ^e

AIAT — aminotransferaza alaninowa; AspAT — aminotransferaza asparaginianowa; BNP — peptyd natriuretyczny typu B; CPET — sercowo-płucny test wysiłkowy (spiroergometria); EKG — elektrokardiogram; ERA — antagoniści receptora endoteliny; FC — klasa czynnościowa; INR — międzynarodowy współczynnik znormalizowany; NT-proBNP — N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B; RHC — cewnikowanie prawego serca; 6MWT — test 6-minutowego marszu

^aOdstępy czasowe regulowane w zależności od potrzeb pacjenta

^bPodstawowe badania laboratoryjne obejmują morfologię krwi, INR (u pacjentów otrzymujących antagonistów witaminy K), stężenie w surowicy kreatyniny, sodu, potasu, AspAT/AIAT (u pacjentów otrzymujących ERA), bilirubiny i BNP/NT-proBNP

^cRozszerzone badania laboratoryjne obejmują: tyreotropinę, troponinę, kwas moczowy, gospodarkę żelaza (żelazo, ferrytynę, rozpuszczalny receptor transferyny) i inne zmienne, w zależności od indywidualnych potrzeb pacjenta

^dZ tętniczej lub arterializowanej krwi kapilarnej; może być zastąpiona pomiarem saturacji tlenem krwi obwodowej u stabilnych pacjentów lub gdy gazometria nie jest dostępna

^ePowinny być brane pod uwagę

^fW niektórych ośrodkach wykonuje się RHC w regularnych odstępach czasu w okresie obserwacji

prawokomorowej lub utrat przytomności, a także obecność chorób współistniejących, wiek, płeć, terapia i podtyp PAH.

Ponadto, ocena chorych z PAH powinna dostarczyć informacji na temat chorób współistniejących i powikłań choroby podstawowej. Regularnie powinno być wykonywane EKG w celu wykrycia istotnych klinicznie zaburzeń rytmu serca, które występują często w tej populacji [33]. U pacjentów z PAH czasami występuje postępująca hipoksemia i mogą oni być kandydatami do długotrwałego leczenia O₂. Ponadto niskie PaCO₂ jest związane ze zmniejszonym przepływem krwi w płucach i ma znaczenie prognostyczne [38]. Gazometria tętnicza i włósniczkowa dostarcza ważnych informacji i powinna być częścią regularnej oceny klinicznej, przynajmniej w czasie pogorszenia klinicznego. Alternatywnie można stosować pulsoksymetrię obwodową, ale jest to metoda mniej pewna i nie dostarcza informacji o PaCO₂. Zalecany podstawowy zestaw badań laboratoryjnych obejmuje (oprócz BNP/NT-proBNP) morfologię, międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR) (u pacjentów otrzymujących antagonistów witaminy K) oraz pomiar stężenia sodu, potasu, kreatyniny, kwasu moczowego, aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), aktywności aminotransferazy alaninowej (AIAT) (u pacjentów otrzymujących ERA) i bilirubiny. Ponadto, stężenie troponiny, kwasu moczowego, gospodarka żelaza i funkcja hormonów tarczycy powinny być sprawdzane co najmniej raz w roku lub gdy pacjent zgłasza się z powodu pogorszenia klinicznego. Tabele 14 i 15 zawierają szczegółowe zalecenia dotyczące monitorowania podczas obserwacji pacjentów z PAH.

Tabela 15. Zalecenia dotyczące oceny ciężkości choroby i odpowiedzi klinicznej na leczenie

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo ^c
Zaleca się ocenę ciężkości PAH, uwzględniając zestaw danych pochodzących z oceny klinicznej, próby wysiłkowej, markerów biochemicznych, badania echokardiograficznego i hemodynamicznego (tab. 13 i 14)	I	C	[96, 97, 99]
U stabilnych chorych zaleca się regularne kontrole co 3–6 miesięcy (tab. 14)	I	C	[98]
U chorych z PAH zaleca się osiągnięcie/utrzymanie profilu niskiego ryzyka (tab. 13) — wówczas uznaje się, że zastosowane leczenie jest skuteczne	I	C	[96–99]
Osiągnięcie/utrzymanie profilu umiarkowanego ryzyka (tab. 13) powinno być uznane jako niewystarczająca odpowiedź na leczenie u większości chorych z PAH	Ila	C	[96–99]

PAH — tętnicze nadciśnienie płucne

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

^cPiśmiennictwo potwierdzające zalecenia

6.2.5. Określenie stanu pacjenta

Na podstawie szczegółowej oceny opisanej w poprzednim rozdziale, pacjent może być zakwalifikowany do grupy jako niskiego, średniego lub wysokiego ryzyka pogorszenia klinicznego lub śmierci (tab. 13). Oczywiście istnieje wiele innych czynników, które mają wpływ na objawy choroby i rokowanie, na które terapia PAH nie będzie miała wpływu, w tym wiek, płeć, choroba zasadnicza i choroby współistniejące. Chociaż wiarygodna ocena rokowania u indywidualnego pacjenta jest zawsze trudna, u pacjentów sklasyfikowanych jako grupa niskiego ryzyka szacunkowa śmiertelność roczna wynosi $< 5\%$. Zasadniczo pacjenci ci zgłaszają się w okresie stabilnym w I lub II klasie WHO-FC, z 6MWD > 440 m i bez oznak klinicznie istotnej dysfunkcji RV. Szacunkowa śmiertelność roczna w grupie umiarkowanego ryzyka wynosi $5\text{--}10\%$. Ci pacjenci zwykle zgłaszają się w III klasie WHO-FC, z umiarkowanymi zaburzeniami wydolności wysiłkowej i objawami dysfunkcji RV, ale bez niewydolności RV. U pacjentów z grupy wysokiego ryzyka szacunkowa śmiertelność roczna wynosi $> 10\%$. Ci pacjenci są w III lub IV klasie WHO-FC, choroba jest w fazie postępującej i obecne są objawy ciężkiej dysfunkcji RV lub niewydolności RV i wtórnej niewydolności naczyniowej.

Zmienne przedstawione w tabeli 13 nie muszą być spójne — to znaczy mogą należeć do różnych kategorii ryzyka. Warto podkreślić jeszcze raz, że tylko kompleksowa ocena powinna wpływać na decyzje terapeutyczne.

6.2.6. Cele leczenia i strategia obserwacji przedłużonej

Ogólnym celem leczenia u pacjentów z PH jest osiągnięcie statusu niskiego ryzyka (tab. 13), co jest zazwyczaj związane z dobrą wydolnością wysiłkową, dobrą jakością życia, dobrą funkcją RV i niskim ryzykiem zgonu. Konkretnie oznacza to, w miarę możliwości przywrócenie i/lub utrzymanie pacjenta w II klasie WHO-FC. U większości pacjentów będzie to oznaczało uzyskanie prawidłowego lub niemal prawidłowego dystansu 6MWD. Zaproponowano kilka celów leczenia dla 6MWD, w tym > 380 , > 440 i > 500 m [96, 99, 116–118, 144]. Wszystkie te liczby są oparte na analizie przeżycia w wybranych grupach chorych lub na opiniach ekspertów. W niniejszych wytycznych przyjęto próg > 440 m, tak jak zasugerowano podczas 5. Światowego Sympozjum Nadciśnienia Płucnego [145], ponieważ liczba ta pochodzi z analizy największej dotychczas przebadanej grupy chorych [99]. Niemniej, należy uwzględnić indywidualne czynniki i można przyjąć niższe wartości u pacjentów w podeszłym wieku lub pacjentów z chorobami współistniejącymi, podczas gdy wartości > 440 m mogą nie być wystarczające u młodszych pacjentów bez chorób współistniejących. Szczególnie u tych pacjentów należy regularnie wykonywać CPET, gdyż badanie to dostarcza bardziej obiektywnych informacji na temat wydolności wysiłkowej i funkcji RV.

Należy zauważyć, że powyższe cele leczenia nie zawsze są realne i mogą nie być możliwe do osiągnięcia u pacjentów w zaawansowanym stadium choroby, u osób z poważnymi chorobami współistniejącymi lub u pacjentów w bardzo zaawansowanym wieku.

6.3. LECZENIE

Terapia pacjentów z PAH w ostatniej dekadzie rozwijała się stopniowo, stawiała się coraz bardziej złożona i uzyskano dowody potwierdzające jej skuteczność [146–148]. Proces leczenia pacjentów z PAH nie może być traktowany jako jedynie przepisywanie leków, ale charakteryzuje się złożoną strategią, która obejmuje wstępną ocenę nasilenia choroby i późniejszą ocenę odpowiedzi na leczenie.

Obecną strategię leczenia pacjentów z PAH można podzielić na trzy główne etapy [149]:

1. Początkowa strategia obejmuje zalecenia ogólne (aktywność fizyczną i nadzorowaną rehabilitację, ciążę, antykoncepcję i hormonalną terapię zastępczą po menopauzie, operacje w trybie planowym, zapobieganie infekcjom, pomoc psychospołeczną, przystosowanie się do terapii, poradnictwo genetyczne i dotyczące podróży), leczenie wspomagające (doustne antykoagulanty, leki moczopędne, O_2 , digoksyna), skierowanie do ośrodków referencyjnych i badanie reaktywności naczyń płucnych w ostrym teście wazodylatacji w celu oceny wskazań do długotrwałej terapii CCB.
2. Drugi etap obejmuje wstępne leczenie dużymi dawkami CCB u pacjentów z zachowaną wazoreaktywnością naczyń płucnych lub lekami zatwierdzonymi do leczenia PAH u pacjentów bez zachowanej wazoreaktywności w zależności od prognozowanego ryzyka (tab. 13) oraz stopnia zaleceń i poziomu wiarygodności dla każdego indywidualnego związku lub kombinacji związków.
3. Etap trzeci jest związany z oceną odpowiedzi na zastosowane leczenie początkowe; w przypadku niewystarczającej reakcji należy rozważyć włączenie leczenia skojarzonego zatwierdzonymi lekami i transplantację płuc.

6.3.1. Zalecenia ogólne

Pacjenci z PH wymagają rozsądnej porady na temat ogólnych zaleceń dotyczących czynności życia codziennego i muszą przystosować się do niepewności związanej z poważną chorobą przewlekłą zagrażającą życiu. Rozpoznanie zwykle wiąże się z pewnego stopnia izolacją społeczną [150]. Zachęcanie chorych i członków ich rodzin do wstąpienia do grup wsparcia pacjentów może korzystnie oddziaływać na sposób ich życia, zdobycie zaufania i otworzenie perspektyw. Zalecenia dotyczące postępowania ogólnego przedstawiono w tabeli 16.

6.3.1.1. Aktywność fizyczna i rehabilitacja nadzorowana

W wytycznych dotyczących PH z 2009 roku wskazywano, że należy zachęcać pacjentów z PAH do aktywności limitowa-

Tabela 16. Zalecenia dotyczące postępowania ogólnego

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo ^c
Zaleca się unikanie ciąży przez kobiety z PAH	I	C	[160, 161]
Zaleca się szczepienia przeciw grypie i pneumokokowemu zapaleniu płuc	I	C	
U chorych z PAH należy rozważyć wsparcie psychospołeczne	I	C	[168]
U chorych z PAH w słabej kondycji fizycznej leczonych farmakologicznie należy rozważyć zastosowanie nadzorowanego treningu fizycznego	Ila	B	[153–157]
U chorych w III i IV klasie WHO-FC oraz z ciśnieniem parcjale tlenowe krwi tętniczej stale utrzymującym się na poziomie < 8 kPa (60 mm Hg) należy rozważyć podawanie tlenu podczas podróży lotniczych	Ila	C	
W trakcie planowych zabiegów operacyjnych należy w miarę możliwości preferować znieczulenie zewnątrzoponowe zamiast ogólnego	Ila	C	
U chorych z PAH nie zaleca się wykonywania nadmiernych wysiłków fizycznych prowadzących do pojawienia się niepokojących objawów	III	C	

PAH — tętnicze nadciśnienie płucne; WHO-FC — klasa czynnościowa Światowej Organizacji Zdrowia

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

^cPiśmiennictwo potwierdzające zalecenia

nej objawami [151]. Zalecono, aby pacjenci unikali nadmiernej aktywności fizycznej, która prowadzi do pojawienia się niepokojących objawów, ale zachęcano chorych w słabej kondycji fizycznej do podejmowania nadzorowanych ćwiczeń rehabilitacyjnych. Zalecenia te oparto na kontrolowanym badaniu klinicznym z randomizacją (RCT), w którym wykazano poprawę w wydolności fizycznej i klasy czynnościowej oraz jakości życia u pacjentów z PH, którzy wzięli udział w programie szkoleniowym, w porównaniu z grupą kontrolną niewykonyującą ćwiczeń pod nadzorem [152]. Od tego czasu wyniki kolejnych badań niekontrolowanych, wykorzystujących różne modele ćwiczeń potwierdziły te obserwacje [153–157]. Opublikowano raporty z dwóch RCT, których wyniki wskazywały, że wytrenowani pacjenci z PAH osiągnęli wyższy poziom aktywności fizycznej, zmniejszenie nasilenia zmęczenia i poprawę 6MWD,

poprawę funkcji układu sercowo-oddechowego oraz jakości życia w porównaniu z nietrenującą grupą kontrolną [158, 159]. Liczebność chorych w tych badaniach była dość niska (od 19 do 183 pacjentów) i całość lub początkowe szkolenie było bardzo ściśle nadzorowane, a w niektórych przypadkach przeprowadzane w warunkach stacjonarnych.

To zalecenie jest niepełne z uwagi na brak wiedzy dotyczącej optymalnej metody ćwiczeń rehabilitacyjnych oraz intensywności i czasu trwania treningu. Ponadto, nie wyjaśniono, w jaki sposób należy nadzorować wykonywanie ćwiczeń, nieznany jest mechanizm uzyskanej poprawy związanej ze zmniejszeniem objawów i klasy czynnościowej oraz zwiększeniem wydolności wysiłkowej, jak również nie jest określony wpływ ćwiczeń na rokowanie. Programy treningowe powinny być przeprowadzane przez ośrodki doświadczone zarówno w opiece nad pacjentem z PAH, jak i rehabilitacją pacjentów z dużymi ograniczeniami wydolności fizycznej. Ponadto, pacjenci powinni być leczeni optymalnie farmakologicznie oraz być w stabilnym stanie klinicznym przed rozpoczęciem nadzorowanego programu rehabilitacji.

6.3.1.2. Ciąża, antykoncepcja i hormonalna terapia zastępcza po menopauzie

Ciąża nadal wiąże się z wysoką śmiertelnością u pacjentek z PAH. Jednak ostatni raport wskazuje, że wynik dotyczący ciąży w PAH poprawił się, przynajmniej wtedy, gdy choroba jest dobrze kontrolowana, a szczególnie u pacjentek z długoterminową zachowaną reaktywnością naczyń płucnych leczonych CCBs [160]. W ciągu 3 lat 13 ośrodków biorących udział w badaniu zgłosiło 26 ciąż. Zmarły 3 kobiety (12%), a u jednej (4%) wystąpiła prawokomorowa niewydolność serca wymagająca pilnego przeszczepienia serca i płuc. Było 8 poronień: 2 spontaniczne i 6 wywołanych. Szesnaście ciąż (62%) było udanych, czyli kobiety urodziły zdrowe dzieci bez powikłań. Badanie ze Stanów Zjednoczonych z 5 ośrodków w latach 1999–2009 obejmowało 18 ciąż, przy czym w 3 przypadkach nastąpił zgon (17%) [161]. Dane te muszą zostać potwierdzone w bardziej licznych badaniach, zanim ogólne zalecenie, aby unikać ciąży u wszystkich pacjentek z PAH, będzie mogło być ponownie rozważone. Bardziej rozbieżne są opinie dotyczące najodpowiedniejszej metody zapobiegania ciąży. Metody barierowe są bezpieczne dla chorych, ale ich skuteczność nie jest przewidywalna. Preparaty zawierające tylko progestageny, takie jak octan medroksyprogesteronu i etonogestrel zapewniają skuteczną antykoncepcję i pozwalają uniknąć niekorzystnych działań estrogenów, które zawierały starsze preparaty typu *mini-pill* [162]. Należy jednak pamiętać, że ERA, bosentan ERA, może zmniejszać skuteczność doustnych leków antykoncepcyjnych. Wkładka wewnątrzmaciczna uwalniająca lewonorgestrel jest również skuteczna, ale podczas jej zakładania rzadko może wystąpić odruch wazowagalny, który może być bardzo źle tolerowany przez pacjentki z ciężkim PAH [162]. Można kojarzyć dwie

metody zapobiegania ciąży. Pacjentkę, która zajdzie w ciążę należy poinformować o wysokim ryzyku ciąży i omówić z nią możliwość przerwania ciąży. Pacjentki, które zdecydują się na kontynuowanie ciąży, należy leczyć metodami swoistymi dla choroby, zapewnić im planowe rozwiązanie ciąży oraz ustalić bliską współpracę między położnikiem a zespołem leczącym PAH [163, 164].

Nie jest jasne, czy hormonalna terapia zastępcza u kobiet po menopauzie z PH jest warta zalecenia. Można ją rozważyć w przypadku nietolerancji objawów wypadowych w połączeniu z leczeniem przeciwzakrzepowym.

6.3.1.3. Planowe zabiegi chirurgiczne

Uznaje się, że planowe zabiegi chirurgiczne są obciążone podwyższonym ryzykiem u pacjentów z PH. Nie ma jasności, jaki rodzaj znieczulenia należy preferować, niemniej znieczulenie nadtwardówkowe jest przypuszczalnie lepiej tolerowane niż ogólne [165–167]. Chorzy leczeni doustnie mogą wymagać czasowego przejścia na leczenie *i.v.* lub w nebulizacji, do chwili gdy ponownie będą mogli połykać leki i wróci zdolność ich wchłaniania po podaniu doustnym.

6.3.1.4. Zapobieganie zakażeniom

Pacjenci z PAH są podatni na rozwój zapalenia płuc, które prowadzi do zgonu w 7% przypadków [34]. Chociaż nie przeprowadzono kontrolowanych badań, zaleca się szczepienia przeciw grypie i pneumokokowemu zapaleniu płuc.

6.3.1.5. Wsparcie psychospołeczne

Nadciśnienie płucne ma znaczący wpływ na psychologiczne, społeczne (w tym finansowe), emocjonalne i duchowe funkcjonowanie pacjentów oraz ich rodzin [168]. Zespół opiekujący się tymi pacjentami powinien posiadać umiejętności oraz wiedzę potrzebne do oceny i rozwiązywania problemów z wszystkich wyżej wymienionych dziedzin, a także bliskie kontakty ze specjalistami, aby zapewnić pomoc pacjentom z poważnymi problemami, między innymi z psychiatrą, psychologiem klinicznym, pracownikiem opieki społecznej. Grupy wsparcia mogą również odegrać ważną rolę, należy doradzać chorym, aby przyłączyli się do tych grup.

Nadciśnienie płucne jest chorobą, która może w istotnym zakresie ograniczać jakość życia. Oprócz zapewnienia wsparcia psychologicznego i społecznego w uzasadnionych przypadkach, nie należy zwlekać ze skierowaniem pacjenta do specjalisty opieki paliatywnej.

6.3.1.6. Przestrzeganie zaleceń terapeutycznych

Okresowo należy kontrolować, czy pacjenci rzeczywiście przestrzegają zaleceń związanych z leczeniem, ponieważ jest ono często złożone i możliwe jest zmniejszenie dawek leków na PAH lub zmiana schematu leczenia przez pacjentów lub lekarzy niebędących ekspertami.

6.3.1.7. Podróże

Nie przeprowadzono badań oceniających potrzebę suplementacji tlenu podczas długotrwałych lotów samolotem u chorych z PAH. Znane fizjologiczne skutki niedotlenienia sugerują, że u chorych w III i IV klasie WHO-FC z PaO_2 utrzymującym się < 8 kPa (60 mm Hg) należy rozważyć podawanie tlenu podczas podróży lotniczych [169]. Przepływ tlenu 2 l/min podwyższa ciśnienie wdychanego tlenu do wartości obserwowanych na poziomie morza. Pacjenci tacy powinni unikać przebywania na wysokościach > 1500 – 2000 m n.p.m. bez suplementacji tlenu. Chorym należy doradzić, aby podczas podróży mieli przy sobie pisemną informację dotyczącą indywidualnego przebiegu PAH oraz jak mogą się skontaktować z miejscowymi placówkami leczącymi PH, leżącymi najbliżej trasy podróży.

6.3.1.8. Poradnictwo genetyczne

Wybranych pacjentom z PAH (wyszczególnionym w punkcie 5.1.12) należy zaproponować poradnictwo genetyczne [26]. Pozytywne lub negatywne wyniki mają istotny wpływ psychologiczny i dlatego badania genetyczne oraz doradztwo powinny być wykonywane zgodnie z lokalnymi przepisami, w ośrodku, w którym pracują specjaliści leczący PH, osoby specjalizujące się w poradnictwie genetycznym, genetycy, psycholodzy i pielęgniarki. Wynik badania genetycznego może mieć istotne znaczenie dla osób chorych oraz członków ich rodzin zagrożonych obecnością mutacji przed planowaniem rodziny. W chwili obecnej parom z obecnością mutacji *BMPT2* zaleca się bezdzietność, nie zaleca się wykonywania genetycznych badań prenatalnych (oceniających szanse reprodukcyjne), ale przeprowadzenie badań genetycznych przed koncepcją [170] oraz zastosowanie dawstwa gamet lub adopcji.

6.3.2. Leczenie uzupełniające

Zalecenia dotyczące leczenia uzupełniającego przedstawiono w tabeli 17.

6.3.2.1. Doustne leki przeciwzakrzepowe

W badaniach pośmiertnych chorych z IPAHA bardzo często stwierdza się zmiany zakrzepowe w naczyniach [171]. Opisano u nich także zaburzenia szlaków krzepnięcia i fibrynolizy [172–174]. Powyższe obserwacje oraz możliwa obecność nieswoistych czynników ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, na przykład niewydolności serca i unieruchomienia, stanowią podstawę naukową do podawania leków przeciwzakrzepowych w PAH. Dane przemawiające na korzyść doustnej antykoagulacji ograniczają się do chorych z IPAHA, dziedzicznym PAH i PAH związanym z podawaniem leków hamujących łaknienie; mają one zasadniczo charakter retrospektywny i bazują na doświadczeniu pojedynczych ośrodków [84, 171]. Badania oparte na rejestrach oraz RCT są heterogenne i niejednoznaczne [175–177]. Korzyści związane z zastosowaniem doustnych antykoagulantów są jeszcze mniej

Tabela 17. Zalecenia dotyczące leczenia uzupełniającego

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo ^c
U chorych z PAH z objawami niewydolności RV i zatrzymania płynów wskazane jest podawanie leków moczopędnych	I	C	[178]
U chorych z PAH ze stałą hipoksemią [ciśnienie parcjalne tlenu we krwi tętniczej < 8 kPa (60 mm Hg)] wskazana jest ciągła tlenoterapia ^d	I	C	[179]
U chorych z IPAH, HPAH i PAH związanym z lekami hamującymi łożnienie należy rozważyć doustne leczenie przeciwzakrzepowe	IIb	C	[84, 171, 175–177]
U chorych z PAH należy rozważyć skorygowanie niedokrwistości/ /niedoboru żelaza	IIb	C	[184]
Podanie inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę, antagonistów receptora angiotensyny typu 2, leków beta-adrenolitycznych i iwabradyny jest przeciwwskazane u chorych z PAH, chyba że występują choroby współistniejące (np. nadciśnienie tętnicze, choroba wieńcowa lub niewydolność lewej komory)	III	C	

HPAH — dziedziczne PAH; IPAH — idiopatyczne PAH; PAH — tętnicze nadciśnienie płucne, RV — prawa komora

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

^cPiśmiennictwo potwierdzające zalecenia

^dZobacz też zalecenia dotyczące PAH w przebiegu wrodzonych wad przebiegowych serca

jednoznaczne u chorych z APAH. Uogólniając, u pacjentów z PAH leczonych długotrwale wlewną prostaglandyną *i.v.* stosuje się leczenie przeciwkrzepliwe, jeśli nie ma przeciwwskazań, częściowo ze względu na dodatkowe ryzyko zakrzepicy związanej z obecnością cewnika. Rola nowych doustnych antykoagulantów w PAH jest nieznana. Dodatkowe informacje na temat APAH jest zawarta w poszczególnych rozdziałach.

6.3.2.2. Leki moczopędne

Zdekompensowana niewydolność RV prowadzi do zatrzymania płynów, podwyższenia ośrodkowego ciśnienia żylnego, przekrwienia wątroby, wodobrzusza i obrzęków obwodowych. Chociaż nie przeprowadzono RCT oceniających stosowanie diuretyków w PAH, doświadczenie kliniczne wskazuje na wyraźną korzyść ze stosowania tych leków u chorych przewodnionych. Wybór i dawka diuretyku

pozostają w gestii lekarza leczącego PAH [178]. Należy też rozważyć dołączenie do terapii antagonistów aldosteronu. Istotne znaczenie ma monitorowanie czynności nerek i stężenia elektrolitów, aby uniknąć hipokaliemii oraz zmniejszenia objętości wewnątrznaczyniowej, które mogą prowadzić do przednerkowej niewydolności nerek.

6.3.2.3. Tlenoterapia

Chociaż udokumentowano, że podawanie tlenu obniża PVR u chorych z PAH, nie ma wyników badań z randomizacją sugerujących, że długotrwała tlenoterapia jest korzystna. Większość chorych z PAH, z wyjątkiem pacjentów z CHD i przeciekami płucno-systemowymi, ma w spoczynku hipoksemię tętniczą 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 [179]. Wytczne można oprzeć na wynikach pochodzących od chorych z COPD — gdy ciśnienie parcjalne tlenu we krwi tętniczej stale jest obniżone < 8 kPa (lub 60 mm Hg, < 91% saturacji tlenu we krwi tętniczej), zaleca się im stosowanie tlenu przez co najmniej 15 godzin dziennie, aby uzyskać wartości tego parametru > 8 kPa [169]. Można rozważyć ambulatoryjną tlenoterapię, jeśli dzięki niej uzyskuje się poprawę objawową i dającą się skorygować desaturację wysiłkową.

6.3.2.4. Digoksyna i inne leki sercowo-naczyniowe

Wykazano, że digoksyna zwiększa doraźnie CO w IPAH, chociaż jej skuteczność w podawaniu długotrwale jest nieznana [180]. Lek ten można stosować w celu zwolnienia czynności komór u pacjentów z PAH, u których wystąpią tachyarytmie przedsionkowe.

Nie są dostępne przekonujące dane wskazujące na użyteczność i bezpieczeństwo inhibitorów konwertazy angiotensyny, antagonistów receptora angiotensyny II, beta-adrenolityków lub iwabradyny u pacjentów z PAH.

6.3.2.5. Niedokrwistość i gospodarka żelazowa

Niedobór żelaza jest częsty u pacjentów z PAH i został udokumentowany u 43% chorych z IPAH, 46% pacjentów z SSc-PAH i 56% pacjentów z zespołem Eisenmengera [181–183]. W każdej z tych jednostek wstępne dane wskazują, że niedobór żelaza może być związany ze zmniejszeniem wydolności wysiłkowej, a być może również z wyższą śmiertelnością, niezależnie od obecności lub stopnia nasilenia anemii [181, 182, 184, 185]. Na podstawie tych danych należy rozważyć regularne monitorowanie stężenia żelaza u pacjentów z PAH, a przy wykryciu niedoboru żelaza należy poszukiwać przyczyny. U pacjentów z niedoborem żelaza powinno się rozważyć jego substytucję. Wyniki niektórych badań sugerują, że doustne wchłanianie żelaza jest zaburzone u pacjentów z PH, więc podawanie żelaza *i.v.* może być korzystne [181, 184, 186]. Brakuje jednak badań kontrolowanych.

6.3.3. Swoista farmakoterapia

6.3.3.1. Antagoniści wapnia

Od dawna wiadomo, że tylko niewielka liczba pacjentów z IPAH, którzy wykazują pozytywną odpowiedź w ostrym teście wazodylatacyjnym (tab. 11) podczas RHC dobrze reaguje na CCB [84, 85]. W ogłoszonych badaniach spośród CCB najczęściej stosowano nifedipinę, diltiazem i amlodipinę, a zwłaszcza dwa pierwsze leki [84, 85]. Wybór CCB warunkuje wyjściowa częstość rytmu serca: względnie wolna czynność serca przemawia raczej za zastosowaniem nifedipiny i amlodipiny, a względnie przyspieszona — diltiazemu. Dobowe dawki leków skuteczne w IPAH są stosunkowo duże: 120–240 mg nifedipiny, 240–720 mg diltiazemu i do 20 mg amlodipiny. Zaleca się rozpoczynanie leczenia od małej dawki, na przykład 30 mg nifedipiny o powolnym uwalnianiu 2 razy dziennie lub 60 mg diltiazemu 3 razy na dobę lub 2,5 mg amlodipiny raz dziennie. Następnie ostrożnie zwiększa się dawki do największej dobrze tolerowanej. Czynniki ograniczające zwiększenie dawki to głównie systemowe niedociśnienie tętnicze i obrzęki kończyn dolnych. Chorzy z IPAH spełniający kryteria dodatniej reakcji na wazodylator i leczeni CCB powinni być skrupulatnie obserwowani pod kątem bezpieczeństwa i skuteczności terapii — taka ocena wstępna powinna być przeprowadzana po 3–4 miesiącach od rozpoczęcia leczenia i obejmować RHC.

Jeśli pacjent nie wykazuje odpowiedniej reakcji, zdefiniowanej jako klasa I lub II WHO-FC i zdecydowanej poprawy hemodynamicznej, należy zastosować dodatkowe leczenie PAH. W niektórych przypadkach konieczne jest zastosowanie kombinacji z CCB ze specyficznymi lekami zaaprobowanymi w leczeniu PAH ze względu na pogorszenie kliniczne przy próbie odstawienia CCB. U chorych, którzy nie zostali poddani testowi wazoreaktywności lub uzyskali negatywny wynik nie należy rozpoczynać terapii CCB z uwagi na poważne działania niepożądane (np. niedociśnienie, omdlenia, niewydolność RV) [187].

Wydaje się, że reaktywność naczyń w ostrej próbie wazodylatacyjnej nie przepowiada korzystnej długotrwałej reakcji na terapię CCB u chorych z PAH związanym z CTD, zakażeniem HIV, nadciśnieniem wrotnym (PoPH) oraz PVOD [188, 189].

Zalecenia dla terapii CCB podano w tabeli 18. W celu ustalenia dawki dla poszczególnych leków, należy zapoznać się ze zaktualizowaną oficjalną informacją o leku.

6.3.3.2. Antagoniści receptora endoteliny

U chorych z PAH udokumentowano aktywację układu endoteliny zarówno w osoczu, jak i w tkance płucnej [190]. Chociaż nie wiadomo, czy zwiększenie osoczowego stężenia endoteliny-1 jest przyczyną czy też następstwem PH [191], obserwowane wyniki przemawiają za znaczną rolą układu endoteliny w patogenezie PAH [192]. Endotelina-1 wykazuje działanie naczynioskurczowe i mitogenne, wiążąc się z receptorami o dwóch różnych izoformach, obecnymi w komórkach mięśni gładkich naczyń płucnych: receptorami

Tabela 18. Zalecenia dotyczące leczenia antagonistami wapnia chorych z dodatnim wynikiem ostrego testu reaktywności naczyń płucnych

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo ^c
Zaleca się stosowanie dużych dawek antagonistów wapnia u chorych z IPAH, HPAH i DPAH z dodatnim wynikiem ostrego testu reaktywności naczyń płucnych	I	C	[84, 85]
Zaleca się ścisłą obserwację oraz ponowną ocenę stanu klinicznego (w tym RHC) u pacjentów z IPAH, HPAH i DPAH leczonych dużymi dawkami antagonistów wapnia po 3–4 miesiącach terapii	I	C	[84, 85]
U pacjentów z IPAH, HPAH i DPAH w I lub II klasie FC-WHO z istotną poprawą hemodynamiczną (bliską normalizacji) zaleca się utrzymanie leczenia dużymi dawkami antagonistów wapnia	I	C	[84, 85]
U pacjentów w III lub IV klasie FC-WHO oraz u tych bez istotnej poprawy hemodynamicznej (bliskiej normalizacji) podczas leczenia dużymi dawkami antagonistów wapnia zaleca się rozpoczęcie terapii swoistej dla PAH	I	C	[84, 85]
Przeciwwskazane jest stosowanie dużych dawek antagonistów wapnia u chorych bez wykonania testu reaktywności naczyń płucnych lub z ujemnym wynikiem tego testu, z wyjątkiem innych wskazań do stosowania tych leków w standardowych dawkach (np. objaw Raynauda)	III	C	

DPAH — PAH wywołane lekami; HPAH — dziedziczne PAH; IPAH — idiopatyczne PAH; PAH — tętnicze nadciśnienie płucne; RHC — cewnikowanie prawego serca; WHO-FC — klasa czynnościowa wg Światowej Organizacji Zdrowia

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

^cPiśmiennictwo potwierdzające zalecenia

endotelinowymi typu A i B. Charakterystykę RCT u chorych z PAH z zastosowaniem leków wpływających na szlak endoteliny przedstawiono w dodatkowej tabeli 6A.

Ambrisentan

Ambrisentan jest lekiem z grupy ERA, który preferencyjnie wiąże się z receptorem endoteliny typu A. Ambrisentan

oceniano w badaniu pilotażowym [193] oraz w dwóch dużych badaniach z randomizacją, które wykazały skuteczność leku w zmniejszaniu objawów, poprawie wydolności fizycznej, hemodynamiki i czasu do klinicznego pogorszenia pacjentów z IPAH i PAH związanym z CTD lub zakażeniem HIV [194]. Częstość występowania nieprawidłowych wyników testów czynnościowych wątroby waha się w zakresie 0,8–3%. W Stanach Zjednoczonych nie jest konieczne wykonywanie testów czynnościowych wątroby co miesiąc [195]. Podczas stosowania ambrisentanu zgłaszano zwiększenie częstości występowania obrzęków obwodowych.

Bosentan

Bosentan jest doustnym antagonistą receptorów endotelinowych typu A i B. Jest pierwszą zsyntetyzowaną cząsteczką w swojej klasie. Bosentan oceniano w PAH (idiopatycznym, w przebiegu CTD i w zespole Eisenmengera) w 6 randomizowanych badaniach klinicznych (Study-351, BREATHE-1, BREATHE-2, BREATHE-5, EARLY i COMPASS 2) i wykazano poprawę w zakresie wydolności wysiłkowej, klasy czynnościowej, parametrów hemodynamicznych, wskaźników echokardiograficznych i doplerowskich oraz wydłużenie czasu do pogorszenia klinicznego [196–200]. Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych wystąpiło u około 10% pacjentów, było zależne od dawki i odwracalne po zmniejszeniu dawki lub odstawieniu leku. Dlatego należy przeprowadzać badania funkcji wątroby co miesiąc u pacjentów otrzymujących bosentan.

Macitentan

Macitentan będący podwójnym antagonistą receptorów dla endoteliny oceniano w RCT limitowanym wystąpieniem zdarzeń niepożądanych [201]: 742 pacjentów z PAH leczono macitentanem w dawce 3 mg lub 10 mg w porównaniu z placebo średnio przez 100 tygodni. Pierwotnym punktem końcowym był czas od rozpoczęcia leczenia do pierwszego wystąpienia złożonego punktu końcowego: zgonu, septycemoi, przedśionkowej, przeszczepienia płuc, rozpoczęcia leczenia prostanoidami *i.v.* lub podskórnie lub pogorszenia PAH. Macitentan istotnie zmniejszył częstość występowania złożonego punktu końcowego obejmującego chorobowość i umieralność wśród pacjentów z PAH, a także spowodował zwiększenie wydolności wysiłkowej. Wykazano korzyści zarówno u pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej leków, jak i u osób otrzymujących dodatkowe leki w PAH. Chociaż nie wykazano hepatotoksyczności, obserwowano zmniejszenie stężenia hemoglobiny we krwi ≤ 8 g/dl u 4,3% pacjentów otrzymujących macitentan w dawce 10 mg.

6.3.3.3. Inhibitory fosfodiesterazy typu 5 i stymulatory cykazy guanylowej

Zahamowanie fosfodiesterazy typu 5, enzymu degradującego cykliczny monofosforan guanozyny (cGMP), powoduje za pośrednictwem szlaku NO/cGMP rozszerzenie naczyń krwionośnych, w obrębie których stwierdza się ekspresję tego

enzymu. Ponieważ naczynia płucne zawierają znaczne ilości fosfodiesterazy typu 5, zbadano, czy zastosowanie jej inhibitorów u chorych z PAH niesie ze sobą korzyść kliniczną. Inhibitory te wykazują ponadto działanie antyproliferacyjne [202, 203]. Wszystkie trzy inhibitory PDE-5 zatwierdzone do leczenia zaburzeń erekcji — sildenafil, tadalafil i wardenafil — powodują istotną wazodylatację naczyń płucnych, a ich maksymalne efekty obserwuje się odpowiednio po 60, 75–90 i 40–45 minutach [204]. Charakterystyka RCT u chorych z PAH z zastosowaniem leków wpływających na szlak NO [stymulatory rozpuszczalnej cykazy guanylowej (sGC) i inhibitory PDE-5] jest opisana w dodatkowej tabeli 6B.

Sildenafil

Sildenafil jest silnym, aktywnym po podaniu doustnym i wybiórczym inhibitorem PDE-5. W 4 RCT u chorych z PAH leczonych sildenafilem potwierdzono korzystny wpływ leku na wydolność fizyczną, objawy i/lub hemodynamikę [205–208]. W randomizowanym badaniu klinicznym oceniającym wpływ dodania sildenafilu do epoprostenolu wykazano po 12 tygodniach wydłużenie 6MWD i czasu do pogorszenia klinicznego. Warto zaznaczyć, że w tym badaniu 7 chorych z grupy kontrolnej zmarło [209]. Zarejestrowana dawka wynosi 20 mg 3 razy dziennie. Większość działań niepożądanych sildenafilu miała nasilenie łagodne bądź umiarkowane i wynikała głównie z wazodylatacji (ból głowy, zaczerwienienie skóry, krwawienie z nosa). Na podstawie danych farmakokinetycznych zaproponowano formę sildenafilu podawaną *i.v.* [210] jako terapię pomostową dla chorych będących na długotrwałej terapii doustnej, którzy chwilowo nie mogą przyjmować leku tą drogą.

Tadalafil

Tadalafil jest podawanym raz dziennie wybiórczym inhibitorem PDE-5. W RCT przeprowadzonym u 406 chorych z PAH (53% przyjmowało równolegle bosentan) leczonych tadalafillem w dawce 2,5, 10, 20 lub 40 mg raz dziennie stwierdzono korzystny wpływ na wydolność fizyczną, objawy, hemodynamikę i czas do pogorszenia klinicznego, gdy podawano dawkę największą [211]. Profil działań niepożądanych był podobny jak w przypadku sildenafilu.

Wardenafil

Wardenafil jest podawanym 2 razy dziennie inhibitorem PDE-5. W badaniu z randomizacją u 66 wcześniej nieleczonych pacjentów z PH leczonych wardenafillem w dawce 5 mg 2 razy na dobę wykazano korzystny wpływ na wydolność wysiłkową, haemodynamikę i czas do pogorszenia klinicznego [212]. Profil działań niepożądanych był podobny jak w przypadku sildenafilu.

Riociguat

Podczas gdy inhibitory PDE-5, takie jak sildenafil, tadalafil i wardenafil stymulują szlak NO-cGMP, spowalniając

degradację cGMP, stymulatory sGC zwiększają produkcję cGMP [213]. Co więcej, w badaniach przedklinicznych z zastosowaniem stymulatorów SGC wykazano właściwości antyproliferacyjne i przeciwdziałające remodelingowi na różnych modelach zwierzęcych.

W RCT [214] obejmującym 443 pacjentów z PAH (44% leczonych ERA i 6% prostanoidami), w którym zastosowano riociguat w maksymalnej dawce 2,5 mg 3 razy na dobę, wykazano korzystny wpływ na wydolność fizyczną, hemodynamikę, klasę czynnościową i czas do pogorszenia klinicznego. Wzrost wydolności wysiłkowej wykazano także u pacjentów leczonych dodatkowo ERA lub prostanoidami. Najczęstszym poważnym działaniem niepożądanym w grupie placebo i w grupie otrzymującej 2,5 mg leku było omdlenie (odpowiednio 4% i 1%). Przeciwwskazane jest połączenie riociguatu i inhibitora PDE-5 ze względu na obniżenie ciśnienia tętniczego i występowanie innych istotnych działań niepożądanych wykrytych w fazie otwartej badania randomizowanego [215].

6.3.3.4. Analogi prostacyklin i agoniści receptora prostacykliny

Prostacyklina jest wytwarzana głównie przez komórki śródbłonna. Substancja ta silnie rozszerza naczynia wszystkich łóżysk naczyniowych. Jest najsilniejszym endogennym inhibitorem agregacji płytek krwi. Wydaje się, że wykazuje też działanie cytoprotekcyjne i antyproliferacyjne [216]. Zaburzenia w zakresie szlaków przemian prostacykliny wykazano u chorych z PAH, dokumentując zmniejszenie ekspresji syntazy prostacykliny w tętnicach płucnych oraz zmniejszenie stężenia metabolitów prostacykliny w moczu [217]. Kliniczne zastosowanie prostacykliny umożliwiło opracowanie jej stabilnych analogów o odmiennych właściwościach farmakokinetycznych, ale o jakościowo zbliżonym profilu farmakodynamicznym.

Charakterystykę RCT w PAH u chorych z zastosowaniem leków wpływających na szlak prostacyklinowy (prostacykliny i agoniści receptora prostacyklinowego IP) opisano w dodatkowej tabeli 6C.

Beraprost

Beraprost jest pierwszym analogiem prostacykliny, stabilnym i czynnym po podaniu doustnym. W dwóch RCT oceniających ten lek — jedno przeprowadzone w Europie [218], drugie wykonane w Stanach Zjednoczonych [219] — wykazano poprawę wydolności fizycznej utrzymującą się przez 3–6 miesięcy. Nie stwierdzono przy tym poprawy hemodynamicznej lub wpływu na rokowanie odległe. Najczęstsze działania niepożądane to bóle głowy, zaczerwienienie skóry, bóle szczęki/żuchwy i biegunka.

Epoprostenol

Epoprostenol (syntetyczna prostacyklina) ma krótki okres półtrwania (3–5 min) i jest stabilny w temperaturze pokojowej tylko przez 8 godzin, wymaga chłodzenia i podawania we

wlewie ciągłym za pomocą pompy infuzyjnej oraz obecności stałego tunelizowanego cewnika centralnego. Skuteczność ciągłego wlewu epoprostenolu *i.v.* oceniono w 3 otwartych RCT u pacjentów z IPAH w III i IV klasie WHO-FC III [220, 221] oraz z PAH w przebiegu chorób ze spektrum sklerodermii [222]. Epoprostenol powoduje poprawę objawową, zwiększa wydolność fizyczną i poprawia hemodynamikę w obu wymienionych sytuacjach klinicznych. Jest to jedyny lek, który w sposób udokumentowany poprawiał przeżywalność w IPAH w ramach badania z randomizacją [221]. Metaanaliza śmiertelności całkowitej z trzech RCT z zastosowaniem epoprostenolu [220–222] wykazała zmniejszenie ryzyka zgonu o około 70%. Udowodniono także długotrwałą skuteczność tego preparatu w IPAH [96, 107], jak również w innych APAH w przebiegu różnych chorób [223–225] oraz w nieoperacyjnym CTEPH [226].

Leczenie epoprostenolem rozpoczyna się od dawki 2–4 ng/kg/min, którą zwiększa się w tempie ograniczonym przez działania niepożądane (zaczerwienienie skóry, bóle głowy, biegunka, bóle kończyn dolnych). Optymalna dawka bywa różna u poszczególnych pacjentów, u większości waha się w zakresie 20–40 ng/kg/min [96, 107].

Ciężkie działania niepożądane związane z systemem dostarczającym lek obejmują awarię pompy, miejscowe zakażenie na przebiegu cewnika, niedrożność cewnika i posocznicę. Niedawno zaproponowano zalecenia dotyczące zapobiegania zakażeniom krwi związanym z obecnością cewnika w żyłach centralnych [227]. Należy unikać nagłego zatrzymania wlewu epoprostenolu, ponieważ u niektórych pacjentów może to doprowadzić do PH „z odbicia”, z nasileniem objawów, a nawet do zgonu. Termostabilna postać epoprostenolu jest również dostępna i nie wymaga zazwyczaj chłodzenia w celu utrzymania stabilności leku przez 8–12 godzin [228].

Iloprost

Iloprost jest chemicznie stabilnym analogiem prostacykliny do stosowania *i.v.*, doustnego i w postaci aerozolu. Iloprost podawany w inhalacji oceniono w jednym RCT (AIR) — lek podawano kilka razy dziennie w inhalacjach (6–9 razy dziennie, po 2,5–5 µg/wdech, mediana dawki dziennej 30 µg) i porównano go z placebo podawanym w inhalacji chorym z PAH i CTEPH [229]. W badaniu wykazano poprawę wydolności fizycznej, poprawę dotyczącą objawów, PVR i zdarzeń klinicznych u włączonych do badania chorych. W drugim RCT (STEP) oceniono 60 chorych już leczonych bosentanem i wykazano zwiększenie wydolności fizycznej ($p < 0,051$) u pacjentów zrandomizowanych do ramienia dodatkowego iloprostu w porównaniu z ramieniem, w którym dołączano placebo [230]. Inne podobne badanie zakończono przed czasem z powodu braku korzyści [231].

Iloprost był zasadniczo dobrze tolerowany, a spośród działań niepożądanych najczęściej występowały zaczerwienienie skóry i ból żuchwy/szczęki. Z badania przeprowadzonego w małej grupie chorych z PAH i CTEPH wynika, że

iloprost w ciągłym wlewie *i.v.* może być równie skuteczny jak epoprostenol [232]. Nie oceniono efektu działania iloprostu podawanego doustnie chorym z PAH.

Treprostinil

Treprostinil jest trójpierścieniowym benzydynowym analogiem epoprostenolu, którego stabilność chemiczna pozwala na stosowanie w temperaturze otoczenia. Właściwości leku umożliwiają podawanie go zarówno *i.v.*, jak i podskórnie. Treprostinil można podawać podskórnie z pompy mikroinfuzyjnej przez mały cewnik podskórny. Efekty działania treprostinilu w PAH zbadano w ramach RCT i wykazano poprawę w zakresie wydolności fizycznej, hemodynamiki i objawów [233]. Największą poprawę tolerancji wysiłku uzyskano u chorych z większym jej wyjściowym upośledzeniem oraz u pacjentów, którzy tolerowali dawkę z najwyższego kwartyla ($> 13,8$ ng/kg/min). Ból w miejscu wlewu był najczęstszym działaniem niepożądanym treprostinilu i powodował jego odstawienie w 8% przypadków w grupie leczenia aktywnego oraz wymuszał ograniczenie zwiększania dawek u dodatkowego odsetka chorych [233]. Leczenie treprostinilem podawanym podskórnie rozpoczyna się od dawki 1–2 ng/kg/min, którą zwiększa się w zależności od nasilenia działań niepożądanych (ból w miejscu podawania, zaczerwienienie skóry, bóle głowy). Optymalna dawka jest różna u poszczególnych chorych, u większości waha się od 20 do 80 ng/kg/min.

Przeprowadzono RCT z treprostinilem *i.v.* u chorych z PAH, ale zatrzymano randomizację pacjentów z przyczyn związanych z bezpieczeństwem po włączeniu 45 (36%) z planowanych 126 chorych [234]. Wyniki uzyskane u 31 chorych (25%), którzy przeszli fazę randomizacji (23 leczonych aktywnie i 8 otrzymujących placebo) nie są uznawane za wiążące. Dawka treprostinilu *i.v.* jest 2–3 razy większa od dawki epoprostenolu [235, 236].

W RCT prowadzonym u chorych z PAH leczonych wyjściowo bosentanem lub sildenafilem, którym podawano treprostinil w inhalacji wykazano wydłużenie 6MWD o 20 m w chwili maksymalnego stężenia leku i 12 m przed podaniem leku, zmniejszenie stężenia NT-proBNP i poprawę jakości życia [237].

Skuteczność treprostinilu podawanego doustnie oceniano w dwóch randomizowanych badaniach klinicznych u pacjentów z PH leczonych już bosentanem i/lub sildenafilem — w obu badaniach pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący 6MWD nie osiągnął istotności statystycznej [238, 239].

W dodatkowym RCT u pacjentów z PAH dotychczas nieleczonych wykazano poprawę w 6MWD o 26 m w chwili maksymalnego stężenia leku i 17 m przed podaniem leku [240].

Selexipag

Selexipag jest dostępnym doustnie, selektywnym agonistą receptora prostacykliny IP. Chociaż selexipag i jego metabolit charakteryzują się podobnym mechanizmem działania do

endogennej prostacykliny (agoniści receptora IP), są one chemicznie i farmakologicznie odmienne od prostacyklin. W pilotażowym RCT u chorych z PAH (na stabilnej terapii ERA i/lub inhibitorami PDE-5), selexipag zmniejszał PVR po 17 tygodniach [241]. W prowadzonym na podstawie występowania zdarzeń końcowych („event-driven trials”) RCT trzeciej fazy, do którego włączono 1156 pacjentów [248], wykazano, że selexipag w monoterapii lub po dołączeniu do mono- lub podwójnej terapii ERA i/lub inhibitorami PDE-5 obniżał o 39% punkt końcowy złożony z zachorowalności i śmiertelności (współczynnik ryzyka: 0,61; $p < 0,0001$) (w tym zgonu ze wszystkich przyczyn, hospitalizacji z powodu pogorszenia PAH, pogorszenia PAH z koniecznością transplantacji płuc lub septostomii, rozpoczęcia leczenia prostanoidami pozajelitowymi lub długotrwałej tlenoterapii z powodu pogorszenia PAH i progresji choroby).

Zalecenia dotyczące skuteczności monoterapii poszczególnymi lekami podano w tabeli 19.

6.3.3.5. Leki stosowane eksperymentalnie i alternatywne strategie leczenia

Mimo postępów w leczeniu tętniczego PAH, ograniczenia czynnościowe i przeżywalność pacjentów z tą chorobą nadal nie są satysfakcjonujące. Istnieją trzy dobrze znane szlaki (endoteliny, NO i prostacykliny), które przyczyniają się do patogenezy PH. Terapie ukierunkowane na te szlaki, takie jak ERA, inhibitory PDE-5 i prostanoidy mają już ugruntowane miejsce w praktyce klinicznej. Obecnie badane są dodatkowe strategie terapeutyczne ukierunkowane na różne zmiany patobiologiczne w celu dalszej redukcji objawów oraz poprawy rokowania. Przeprowadzono badania w trzech kierunkach i uzyskano niezadowalające wyniki z zastosowaniem następujących związków: wziewnego wazoaktywnego peptydu jelitowego, inhibitora kinazy tyrozynowej (inhibitory PDGF) i antagonistów serotoniny. Ponadto, dodatkowe związki są we wcześniejszym stadium badań klinicznych: inhibitory kinazy rho, inhibitory receptora naczyniowego śródbłonkowego czynnika wzrostu, inhibitory angiopoetyny-1 i inhibitory elastazy. Na modelach zwierzęcych przetestowano strategie terapii genowej. Terapia oparta na komórkach macierzystych okazała się skuteczna w monokrotalinowym modelu szczurzym i jest obecnie testowana w badaniu potwierdzającym koncepcję (*proof-of-concept*) i w badaniu z ustaleniem dawki leku u pacjentów PAH. W kontrowersyjnym badaniu wykazano wstępnie korzystny wpływ odnerwienia PA przy użyciu cewnika ablacyjnego [242, 243].

6.3.4. Leczenie skojarzone

Leczenie skojarzone, z zastosowaniem jednocześnie dwóch lub więcej klas leków, stało się standardem postępowania w leczeniu nadciśnienia tętniczego i niewydolności serca. Terapia łączona stanowi atrakcyjną opcję również w leczeniu PAH, ponieważ terapię można skierować na trzy

Tabela 19. Zalecenia dotyczące skuteczności poszczególnych leków stosowanych w monoterapii tętniczego nadciśnienia płucnego (grupa 1) w zależności od klasy czynnościowej wg Światowej Organizacji Zdrowia. Kolejność ustalona na podstawie grupy farmakologicznej, skuteczności i porządku alfabetycznego

Metoda leczenia			Klasa ^a –Poziom ^b						Piśmien- nictwo ^c
			WHO-FC II		WHO-FC III		WHO-FC IV		
Antagoniści wapnia			I	C ^d	I	C ^d	—	—	[84, 85]
Antagoniści receptora endoteliny	ambrisentan		I	A	I	A	IIb	C	[194]
	bosentan		I	A	I	A	IIb	C	[196–200]
	macitentan ^e		I	B	I	B	IIb	C	[201]
Inhibitory fosfodiesterazy typu 5	sildenafil		I	A	I	A	IIb	C	[205–208]
	tadalafil		I	B	I	B	IIb	C	[211]
	wardenafil ^g		IIb	B	IIb	B	IIb	C	[212]
Stymulatory cykazy guanylowej	riociguat		I	B	I	B	IIb	C	[214]
Prostanoidy	epoprostenol	dożylny ^e	—	—	I	A	I	A	[220–222]
	iloprost	wziewny	—	—	I	B	IIb	C	[229–231]
		dożylny ^g	—	—	IIa	C	IIb	C	[232]
	treprostinil	podskórny	—	—	I	B	IIb	C	[233]
		wziewny ^g	—	—	I	B	IIb	C	[237]
		dożylny ^f	—	—	IIa	C	IIb	C	[234]
		doustny ^g	—	—	IIb	B	—	—	[238–240]
	beraprost ^g		—	—	IIb	B	—	—	[218]
Agoniści receptora IP	selexipag (doustnie) ^g		I	B	I	B	—	—	[241, 248]

EMA — European Medicines Agency; PAH — tętnicze nadciśnienie płucne; RCT — kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją; WHO-FC — klasa czynnościowa wg Światowej Organizacji Zdrowia

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

^cPiśmiennictwo potwierdzające zalecenia

^dJedynie u chorych z dodatnim testem reaktywności naczyń płucnych = klasa I dla idiopatycznego PAH, dziedzicznego PAH i PAH wywołanego lekami; klasa IIa dla PAH w przebiegu innych chorób

^eCzas do pogorszenia klinicznego jako pierwotny punkt końcowy w RCT lub leki, które zmniejszały śmiertelność całkowitą

^fU pacjentów, którzy nie tolerują podawania podskórnego

^gTen lek nie jest zatwierdzony przez EMA w chwili publikacji tego dokumentu

oddzielne szlaki: prostacyklinowy (prostanoidy), endotelinowy (ERA) i NO (inhibitory PDE-5 i sGCs), które są zaangażowane w postęp choroby.

Doświadczenie z leczenia skojarzonego wzrasta i niedawno opublikowano metaanalizę 6 RCT opartych na terapii skojarzonej, obejmującą łącznie 858 pacjentów [244] — w porównaniu z grupą kontrolną leczenie skojarzone zmniejsza ryzyko pogorszenia stanu klinicznego (ryzyko względne (RR): 0,48; 95-procentowy przedział ufności (95% CI): 0,26–0,91; $p = 0,023$), istotnie zwiększa 6MWD o 22 m oraz zmniejsza średnie PAP, RAP i PVR. Częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych była podobna w obu grupach (RR: 1,17; 95% CI: 0,40–3,42; $p = 0,77$). Zmniejszenie śmiertelności całkowitej nie było istotne statystycznie. Jednak śmiertelność w RCT u chorych z PAH przyjmujących leki jest stosunkowo niska i aby osiągnąć istotność statystyczną, wielkość próby musiałaby obejmować kilka tysięcy pacjentów [244].

Leczenie skojarzone może być stosowane sekwencyjnie lub od samego początku terapii.

Sekwencyjne leczenie skojarzone jest najczęściej wykorzystywaną strategią zarówno w RCT, jak i w praktyce klinicznej: do monoterapii jest dodawany drugi lek, a potem trzeci w przypadku niewystarczających efektów klinicznych lub w przypadku pogorszenia. Zorganizowany prospektywny program mający na celu ocenę skuteczności klinicznej terapii, określany jest „terapią zorientowaną na cel”. Jest to strategia leczenia, która wykorzystuje znane prognostyczne wskaźniki jako cele leczenia. Terapia jest uznawana za prawidłową tylko wtedy, gdy spełnione są cele terapeutyczne. Kluczową różnicą między „terapią zorientowaną na cel” a innymi metodami jest to, że pacjenci, którzy są w stanie stabilnym, a nawet ci których stan nieznacznie się poprawił, mogą otrzymać dodatkową terapię, jeśli cele terapeutyczne nie są spełnione. Strategia „terapii zorientowanej na cel” bierze pod uwagę różne cele, w tym I lub II klasę czynnościową WHO-FC, CI w spoczynku bliski normy i/lub stężenie NT-proBNP w osoczu. Wyniki ostatnich badań potwierdziły lepsze rokowanie chorych, którzy osiągnęli te cele w porównaniu z pacjentami, którzy celów terapeutycznych nie osiągnęli [97].

Zalecenia i dowody dotyczące stosowania konkretnych leków w początkowej terapii skojarzonej oraz w sekwencyjnej terapii skojarzonego leczenia PAH w zależności od klasy czynnościowej WHO-FC ujęto odpowiednio w tabeli 20 i tabeli 21.

Stosowanie terapii skojarzonej (od początku lub sekwencyjnie) uzasadnione jest znaną wysoką śmiertelnością w PAH, która jest zbliżona do odsetka zgonów w wielu chorobach nowotworowych, oraz faktem, że w chorobach nowotwo-

rowych oraz ciężkich chorobach sercowo-naczyniowych (niewydolność serca, nadciśnienie złośliwe) leków nie włącza się stopniowo, ale od początku stosuje terapię skojarzoną. Doświadczenie z RCT z terapią skojarzoną stosowaną od początku zaczęło się od małego badania BREATHE-2 (dodatkowa tab. 6D), w którym nie udało się wykazać istotnej różnicy między pacjentami leczonymi od początku połączeniem epoprostenolu i bosentanu w porównaniu z samym epoprostenolem [198]. W nowszym badaniu 23 wcześniej

Tabela 20. Zalecenia dotyczące skuteczności początkowej terapii łączonej w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego (grupy 1) w zależności od klasy czynnościowej Światowej Organizacji Zdrowia. Kolejność według skuteczności

Metoda leczenia	Klasa ^a –Poziom ^b						Piśmiennictwo ^c
	WHO-FC I		WHO-FC III		WHO-FC IV		
ambrisentan + tadalafil ^d	I	B	I	B	IIb	C	[247]
Inne ERA + inhibitory PDE-5	IIa	C	IIa	C	IIb	C	
bosentan + sildenafil + epoprostenol <i>i.v.</i>	—	—	IIa	C	IIa	C	[246]
bosentan + <i>i.v.</i> epoprostenol <i>i.v.</i>	—	—	IIa	C	IIa	C	[198, 245]
Inne ERA lub inhibitory PDE-5 + treprostinil <i>s.c.</i>	—	—	IIb	C	IIb	C	
Inne ERA lub inhibitory PDE-5 + inne analogi prostacyklin <i>i.v.</i>	—	—	IIb	C	IIb	C	

ERA — leki blokujące receptor endoteliny; *i.v.* — dożylnie; PDE-5 — fosfodiesteraza typu 5; RCT — kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją; *s.c.* — podskórną; WHO-FC — klasa czynnościowa wg Światowej Organizacji Zdrowia

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

^cPiśmiennictwo potwierdzające zalecenia

^dCzas do pogorszenia klinicznego jako pierwotny punkt końcowy w RCT lub leki, które zmniejszały śmiertelność całkowitą (zdefiniowane prospektywnie)

Tabela 21. Zalecenia dotyczące skuteczności sekwencyjnej terapii łączonej w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego (grupy 1) w zależności od klasy czynnościowej wg Światowej Organizacji Zdrowia. Kolejność według skuteczności i porządku alfabetycznego

Metoda leczenia	Klasa ^a –Poziom ^b						Piśmiennictwo ^c
	WHO-FC II		WHO-FC III		WHO-FC IV		
macitentan dodany do sildenafilu ^d	I	B	I	B	IIa	C	[201]
riociguat dodany do bosentanu	I	B	I	B	IIa	C	[214]
selexipag ^e dodany do ERA i/lub inhibitora PDE-5 ^d	I	B	I	B	IIa	C	[241, 248]
sildenafil dodany do epoprostenolu	—	—	I	B	IIa	B	[209]
treprostinil wziewny dodany do sildenafilu lub bosentanu	IIa	B	IIa	B	IIa	C	[237]
iloprost wziewny dodany do bosentanu	IIb	B	IIb	B	IIb	C	[230, 231]
tadalafil dodany do bosentanu	IIa	C	IIa	C	IIa	C	[211]
ambrisentan dodany do sildenafilu	IIb	C	IIb	C	IIb	C	[249]
bosentan dodany do epoprostenolu	—	—	IIb	C	IIb	C	[250]
bosentan dodany do sildenafilu	IIb	C	IIb	C	IIb	C	[251, 252]
sildenafil dodany do bosentanu	IIb	C	IIb	C	IIb	C	[252]
Inne podwójne kombinacje lekowe	IIb	C	IIb	C	IIb	C	
Inne potrójne kombinacje lekowe	IIb	C	IIb	C	IIb	C	
riociguat dodany do sildenafilu lub innego inhibitora PDE-5	III	B	III	B	III	B	[215]

EMA — European Medicines Agency; ERA — leki blokujące receptor endoteliny; PAH — tętnicze nadciśnienie płucne; PDE-5 — fosfodiesteraza typu 5; RCT — kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją; WHO-FC — klasa czynnościowa wg Światowej Organizacji Zdrowia

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

^cPiśmiennictwo potwierdzające zalecenia

^dCzas do pogorszenia klinicznego jako pierwotny punkt końcowy w RCT lub leki, które zmniejszały śmiertelność całkowitą (zdefiniowane prospektywnie)

^eTen lek nie jest zatwierdzony przez EMA w chwili publikacji tego dokumentu

nieleczonych pacjentów z PAH od początku leczonych połączeniem epoprostenolu z bosentanem porównano z dopasowaną historyczną grupą leczoną samym epoprostenolem [245]. Badanie wykazało statystycznie istotny większy spadek PVR w grupie od początku leczonej terapią skojarzoną, ale te korzyści hemodynamiczne nie przekładały się na istotną statystycznie różnicę w przeżywalności lub w przeżyciu bez transplantacji. Badanie pilotażowe u 19 pacjentów w III i IV klasie WHO-FC z zastosowaniem od początku potrójnej kombinacji lekowej wskazuje na wstępne korzyści długoterminowe takiego postępowania u pacjentów z ciężką postacią PAH [246]. W niedawnym wieloośrodkowym, międzynarodowym, zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu (dodatkowa tab. 6D) porównywano monoterapię tadalafillem lub monoterapię ambrisentanem w ramach leczenia pierwszego rzutu z terapią skojarzoną tadalafillem i ambrisentanem u pacjentów w II i III klasie WHO-FC z rozpoznaniem PAH *de novo* [247]. Główny pierwotny punkt końcowy złożony był z niepowodzenia klinicznego (w tym śmierci, hospitalizacji, progresji PAH i niezadowolającego stanu klinicznego). Badanie było pozytywne, z redukcją zdarzeń w grupie terapii łączonej wynoszącą 50%. Dodatkowo obserwowano poprawę wydolności wysiłkowej, odsetka zadowolającej odpowiedzi klinicznej i stężenia NT-proBNP [247].

6.3.5. Interakcje lekowe

Istotne interakcje swoistych leków stosowanych w PAH przedstawiono w dodatkowej tabeli 7. Zamieszczono w niej tylko znane i ważne interakcje, ale tabela nie obejmuje interakcji teoretycznych i niezbadanych, które mogą jednak mieć znaczenie klinicznie. Dodatkowo należy zapoznać się z aktualną informacją o leku.

Bosentan jest induktorem izoenzymów CYP3A4 i CYP2C9 cytochromu P450. Stężenia osoczowe leków metabolizowanych przez te izoenzymy zmniejszają się, gdy podaje się jednocześnie bosentan. Również bosentan jest metabolizowany przez te enzymy, toteż ich zahamowanie może podwyższyć stężenie bosentanu w osoczu. Oprócz interakcji przedstawionych w dodatkowej tabeli 7, skojarzenie silnego inhibitora CYP3A4 (np. ketokonazol, ritonawir) i/lub inhibitora CYP2C9 (np. amiodaron, flukonazol) z bosentanem może spowodować zwiększenie stężenia bosentanu w osoczu i dlatego należy go unikać. Teoretycznie interakcje mogą dotyczyć itrakonazolu, takrolimusu, sirolimusu, karbamazepiny, fenytoiny, fenobarbitalu, dapsonu i ziele dziurawca.

Sildenafil jest metabolizowany przez izoenzymy CYP3A4 (główna droga przemian) i CYP2C9 (mniej ważny szlak) cytochromu P450. Obserwuje się zwiększoną biodostępność sildenafilu i zmniejszony jego klirens w trakcie podawania substratów i inhibitorów CYP3A4 oraz tychże substratów z lekami beta-adrenolitycznymi. Induktory CYP3A4, na przykład karbamazepina, fenytoina, fenobarbital, rifampicina i ziele dziurawca mogą znacząco obniżyć stężenie sildenafilu.

Stężenie sildenafilu rośnie nieznacznie po spożyciu świeżego soku grejpfrutowego, słabego inhibitora CYP3A4.

Należy również zachować ostrożność, podając specyfiki stosowane w PAH razem z lekami hipotensyjnymi, na przykład beta-adrenolitykami, inhibitorami konwertazy angiotensyny, aby uniknąć niedociśnienia tętniczego.

6.3.6. Balonowa septostomia przedsionkowa

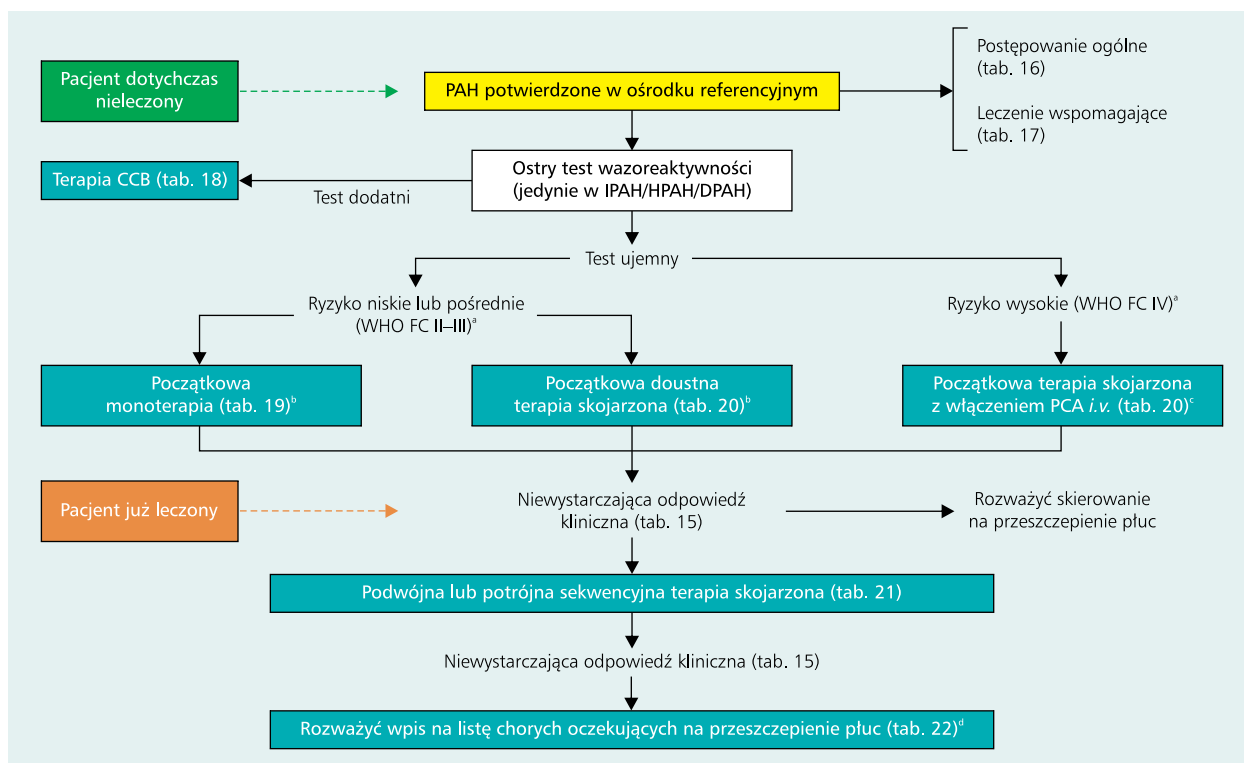
Wytworzenie prawo-lewego przecieku na poziomie przedsionków może odbarczyć jamy prawego serca, zwiększyć obciążenie wstępne LV i CO [253, 254]. Usprawnia to także transport tlenu w krążeniu dużym, mimo desaturacji krwi tętniczej [253] oraz zmniejsza wzmożoną aktywność układu współczulnego. Zalecana technika polega na wytworzeniu otworu w przegrodzie międzyprzedsionkowej oraz stopniowanej dylatacji balonowej, co zapewnia równoważną poprawę hemodynamiczną i objawową, ale cechuje się mniejszym ryzykiem w porównaniu z oryginalną techniką wycinania otworu ostrzem. Inne techniki septostomii należy uznać za eksperymentalne [255].

Odpowiednia kwalifikacja do zabiegu zapewnia mniejszą śmiertelność. Przedsionkowej septostomii balonowej (BAS) należy unikać u chorych w okresie schyłkowym, z wyjściowym średnim RAP > 20 mm Hg i spoczynkowym wysyceniem krwi tętniczej tlenem < 85% przy oddychaniu powietrzem atmosferycznym. Przed rozważeniem wykonania BAS chorzy muszą już być optymalnie leczeni zachowawczo, co może obejmować podanie zawczasu leków inotropowych *i.v.* Publikowane prace wskazują na korzyść zabiegu u chorych w IV klasie WHO-FC z niewydolnością RV oporną na leczenie zachowawcze lub z ciężkimi omdleniami [253, 254]. Zabieg można też rozważyć u osób oczekujących na przeszczepienie lub gdy leczenie farmakologiczne nie jest dostępne. Wyniki badań wskazują, że uzyskuje się poprawę CI, zmniejszenie RAP i poprawę 6MWD [253, 254]. Nie ustalono w ramach RCT wpływu BAS na odległą przeżywalność [253, 254]. Przedsionkową septostomię balonową należy uznać za terapię paliatywną lub pomostową, która powinna być wykonywana tylko w ośrodkach mających doświadczenie z tą metodą [256]. Ponieważ BAS wykonuje się bardzo rzadko, procedury tej nie uwzględniono w algorytmie postępowania (ryc. 2).

6.3.7. Zaawansowana niewydolność prawokomorowa

6.3.7.1. Postępowanie na oddziale intensywnej opieki medycznej

Pacjenci z PH mogą wymagać leczenia na oddziale intensywnej opieki medycznej (ICU) z powodu choroby współistniejącej (w tym poważnej operacji), prawokomorowej niewydolności serca lub obydwu stanów jednocześnie. W rejestrze obserwacyjnym z Francji śmiertelność wśród pacjentów z PAH przyjętych do ICU wyniosła 41% [257], co odzwierciedla bardzo złe rokowanie w tej grupie. Dlatego pa-



Rycina 2. Algorytm terapeutyczny oparty na dowodach naukowych znajdujący zastosowanie w leczeniu chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym (tylko z grupy klinicznej 1; patrz opis w tekście); CCB — antagoniści wapnia; DPAH — PAH wywołane lekami; HPAH — dziedziczne PAH; IPA — idiopatyczne PAH; i.v. — dożylnie; PAH — tętnicze nadciśnienie płucne; PCA — analogi prostacykliny; WHO-FC — klasa czynnościowa wg Światowej Organizacji Zdrowia

^aNiektórzy pacjenci w klasie WHO-FC III mogą być uznani za chorych wysokiego ryzyka (patrz tab. 13)

^bPoczątkowe leczenie skojarzone ambrisentanem i tadalafillem okazało się skuteczniejsze od monoterapii ambrisentanem lub tadalafillem w opóźnianiu wystąpienia pogorszenia klinicznego

^cDożylnie podanie epoprostenolu powinno być traktowane priorytetowo, ponieważ obniżyło 3-miesięczną śmiertelność u pacjentów z PAH wysokiego ryzyka, również w monoterapii

^dRozważyć także przedsiódkową septostomię balonową

pacjenci z PAH wymagający terapii na ICU powinni być w miarę możliwości leczeni w wyspecjalizowanych ośrodkach. Należy monitorować podstawowe parametry życiowe (tętno, ciśnienie tętnicze, temperaturę ciała i saturację), diurezę, ośrodkowe ciśnienie żyłne, centralną żylną saturację O_2 i stężenie mleczanów we krwi. Połączenie niskiej centralnej saturacji żyłnej O_2 ($< 60\%$), ze wzrostem stężenia mleczanów i niską diurezą lub jej brakiem wskazują na bezpośrednio zagrażającą dekomensację prawokomorowej niewydolności serca. W pewnych sytuacjach może być konieczne umieszczenie cewnika w prawym sercu, w celu umożliwienia kompleksowego monitorowania hemodynamicznego. Podstawowe zasady leczenia pacjentów z PH i niewydolnością RV w ICU obejmują leczenie czynników wyzwalających (takich jak niedokrwistość, zaburzenia rytmu serca, infekcje lub inne choroby współistniejące), optymalizację bilansu płynów (zwykle z zastosowaniem leków moczopędnych i.v.), zmniejszenie obciążenia następczego RV (najczęściej poprzez pozajelitowe podanie analogów prostacykliny, ale czasem także z zastosowaniem

innych leków swoistych dla PAH), poprawę CO poprzez zastosowanie leków inotropowych dodatnich (dobutamina jest lekiem preferowanym w leczeniu niewydolności RV) i utrzymanie obwodowego ciśnienia tętniczego za pomocą leków wazopresyjnych, jeśli są konieczne [258–260].

U pacjentów z niewydolnością RV należy unikać intubacji, ponieważ często wiąże się z załamaniem hemodynamicznym.

6.3.7.2. Wspomaganie prawej komory

U wybranych chorych z PH i niewydolnością RV należy rozważyć zastosowanie żylna-tętniczego pozaustrojowego wspomaganie utlenowania (ECMO). Żylna-żylna ECMO może poprawić utlenowanie, ale nie odciąża RV, co sprawia, że nie nadaje się dla tej populacji chorych. Istnieją dwa podstawowe wskazania do zastosowania ECMO u tych pacjentów: terapia pomostowa do czasu uzyskania poprawy stanu chorego lub do transplantacji. Opublikowano jedynie kilka doniesień na temat stosowania ECMO jako terapii pomostowej do czasu

uzyskania poprawy stanu chorego [261]. Podejście to jest uzasadnione tylko u pacjentów, co do których istnieje określona strategia terapeutyczna i szansa uzyskania realnej poprawy. Istnieje jednak kilka doniesień na temat skutecznego zastosowania ECMO w ramach terapii pomostowej do transplantacji, zwłaszcza gdy stosowane jest u chorych z zachowaną świadomością [261–263]. Alternatywne podejście polega na podłączeniu urządzenia niepulsacyjnego do krążenia płucnego [264, 265]. Wszystkie te procedury są dostępne jedynie w ośrodkach wysokospecjalistycznych.

6.3.8. Transplantacja

Wprowadzenie swego rodzaju leczenia ciężkiego PAH odsunęło w czasie moment kwalifikacji i zmniejszyło liczbę chorych kierowanych do programów transplantacji płuc [256]. Odległe wyniki leczenia zachowawczego są niepewne i przeszczepienie powinno pozostać ważną opcją terapeutyczną dla chorych, u których leczenie zachowawcze nie powiodło się i pozostają w III lub IV klasie WHO-FC [96, 107]. Opóźnione kierowanie w połączeniu z czasem oczekiwania na przeszczepienie, ze względu na brak dawców narządów, może zwiększać śmiertelność pacjentów będących na liście oczekujących i pogarszać ich stan kliniczny w chwili transplantacji.

Dotychczas uważano, że całkowite 5-letnie przeżycie w dobrym stanie po przeszczepieniu u pacjentów z PAH wynosi około 45–50% [266]. Ostatnie dane wskazują, że czas przeżycia wzrósł do 52–75% w ciągu 5 lat i do 45–66% w ciągu 10 lat [267–269].

Biorąc pod uwagę powyższe informacje, wydaje się zasadne rozważenie kwalifikacji do przeszczepienia płuc już po niewystarczającej odpowiedzi klinicznej na początkową monoterapię i skierowanie pacjenta wkrótce po tym, gdy taka odpowiedź potwierdzi się na maksymalnej terapii skojarzonej (ryc. 2). Etiologia PAH może również pomóc w podjęciu decyzji, ponieważ rokowanie bywa różne zależnie od etiologii; PAH w przebiegu CTD rokuje gorzej niż IPAH, nawet jeżeli uwzględni się leczenie prostanoidami, podczas gdy pacjenci z PAH w przebiegu CHD mają lepsze rokowanie. Rokowanie jest najgorsze u pacjentów z PVOD i PCH z powodu braku skutecznego leczenia zachowawczego — takich chorych już w chwili rozpoznania należy umieścić na liście transplantacyjnej.

Chorem z PAH przeszczepiano płuca z sercem i oba płuca, chociaż nie znany jest próg, po przekroczeniu którego nie następuje powrót czynności skurczowej RV i/lub granicy dysfunkcji rozkurczowej LV pozwalającej przeprowadzić zabieg. Jak wskazują dane z rejestru Międzynarodowego Towarzystwa Transplantacji Serca i Płuc obecnie u zdecydowanej większości pacjentów na całym świecie przeprowadzane jest przeszczepienie obu płuc [270]. Chorzy z zespołem Eisenmengera z prostym przeciekiem byli leczeni izolowanym przeszczepieniem i korekcją chirurgiczną wady serca lub przeszczepieniem serca i płuc [266].

Choć początkowe dane z rejestrów wskazywały na lepsze przeżycie po przeszczepieniu serca i płuc u pacjentów z PH w przebiegu ubytku przegrody międzykomorowej [271], doświadczenie z izolowanym przeszczepieniem obu płuc w połączeniu z korekcją wady wzrosło i nowsze dane potwierdzają prawidłowość takiego postępowania [272].

Ostatnie dane wskazują, że u chorych przytomnych w końcowym stadium PH żyłno-tętnicze ECMO może być zastosowane jako pomost do transplantacji [263].

6.3.9. Algorytm terapeutyczny

Algorytm terapeutyczny chorych z PAH przedstawiono na rycinie 2. Siłę zaleceń leczniczych w PAH i poziom ich wiarygodności przedstawiono w tabelach 19 (monoterapia), 20 (początkowa terapia skojarzona), 21 (sekwencyjna terapia skojarzona) i 22 (ICU i interwencje). Definicję odpowiedzi klinicznej na poszczególne metody leczenia przedstawiono w tabeli 15. Stwierdzono, że podejście terapeutyczne do PH zależy od lokalnej dostępności (i doświadczenia) do różnych opcji terapeutycznych w poszczególnych szpitalach i od sytuacji klinicznej. W związku z powyższym, tabele 19, 20, 21 i 22 przedstawiają poziom wiarygodności oparty na dowodach dla alternatywnych opcji terapeutycznych. W tych tabelach uwzględnione są jedynie związki oficjalnie zatwierdzone do leczenia PAH lub takie, które uzyskały zezwolenie w co najmniej jednym kraju. Eksperti zaproponowali 4-poziomą skalę, w zależności od dowodów przemawiających za skutecznością leku, dla punktów końcowych branych pod uwagę w RCT [273, 274]. Według tej skali, leki lub kombinacje leków, które okazały się skuteczne w RCT, gdzie jako pierwotny punkt końcowy (prospektywnie zdefiniowany) brano pod uwagę czas do pogorszenia klinicznego lub niekorzystnego zdarzenia klinicznego, zostały wyróżnione przypisem w tabelach 19, 20 i 21. Algorytm leczenia PAH nie dotyczy pacjentów w innych grupach klinicznych, a w szczególności nie ma zastosowania do pacjentów z PH z grupy 2 (LHD) lub z grupy 3 (choroby płuc). Ponadto, różne terapie zostały ocenione w RCT głównie w IPAH, HPAH, PAH związanym z przyjmowaniem leków, PAH w przebiegu CTD lub z CHD (po korekcie chirurgicznej lub bez niej).

Opis algorytmu leczenia (ryc. 2)

- Sugeruje się, aby po potwierdzeniu diagnozy w ośrodku eksperckim u dotychczas nieleczonych pacjentów z PAH, postępowanie wstępne obejmowało wdrożenie zaleceń ogólnych, a w razie potrzeby rozpoczęcie leczenia uzupełniającego (tab. 16 i 17).
- Ostre testy wazoreaktywności należy przeprowadzić jedynie u chorych z IPAH, HPAH i PAH związanym z przyjmowaniem leków lub toksyn. Chorych z dodatnią reakcją na podanie leku wazodylatacyjnego należy leczyć maksymalnymi tolerowanymi dawkami CCB (stopniowo

Tabela 22. Zalecenia dotyczące skuteczności leczenia na oddziale intensywnej opieki medycznej, przedsiionkowej septostomii balonowej i transplantacji płuc u chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym (grupa 1) w zależności od klasy czynnościowej wg Światowej Organizacji Zdrowia

Metoda leczenia	Klasa ^a –Poziom ^b						Piśmien- nictwo ^c
	WHO-FC II		WHO-FC III		WHO-FC IV		
Hospitalizacja na oddziale intensywnej opieki medycznej jest zalecana u chorych z PH i szybką czynnością komór (> 110 uderzeń/min), niskim ciśnieniem tętniczym (skurczowe < 90 mm Hg), obniżoną diurezą i wzrastającym stężeniem mleczanów spowodowanym lub nie chorobami współistniejącymi	—	—	—	—	I	C	[257]
Leki inotropowe są zalecane u chorych z hipotensją	—	—	I	C	I	C	
Przeszczepienie płuc jest zalecane wkrótce po niewystarczającej odpowiedzi klinicznej na maksymalne leczenie zachowawcze	—	—	I	C	I	C	[270]
BAS można rozważyć w ośrodku, w którym jest dostępna, przy braku skuteczności maksymalnego leczenia zachowawczego	—	—	IIb	C	IIb	C	[253, 254]

BAS — przedsiionkowa septostomia balonowa; PH — nadciśnienie płucne; WHO-FC — klasa czynnościowa wg Światowej Organizacji Zdrowia

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

^cPiśmiennictwo potwierdzające zalecenia

zwiększanymi); właściwą odpowiedź należy potwierdzić po 3–4 miesiącach leczenia (tab. 18). Pacjenci z dodatnią reakcją na podanie leku wazodylatacyjnego bez odpowiedniej odpowiedzi klinicznej na leczenie CCB powinni otrzymać terapię zatwierdzoną do leczenia PAH zgodnie ze strategią leczenia chorych z ujemną reakcją wazodylatacyjną.

- U chorych z ujemnym wynikiem testu wazoreaktywności niskiego lub średniego ryzyka (tab. 13) można zastosować monoterapię (tab. 19) lub początkową doustną terapię skojarzoną (tab. 20).
- Ponieważ brakuje bezpośrednich porównań poszczególnych leków, nie można zaproponować terapii pierwszego rzutu opartej na dowodach naukowych. W takim przypadku wybór leku zależy od wielu czynników, na przykład od zarejestrowania leku, drogi podania, profilu działań niepożądanych, interakcji z jednocześnie stosowanymi lekami, chorób współistniejących, preferencji chorego, doświadczenia lekarza i ceny leku.
- Ponieważ porównanie między wstępnym leczeniem skojarzonym ambrisentanem z tadalafilami okazało się lepsze od początkowej monoterapii ambrisentanem lub tadalafilami w wydłużaniu czasu do pogorszenia klinicznego, wyższy stopień zaleceń nadano rozpoczęciu leczenia za pomocą terapii skojarzonej (tab. 20) [247].
- W grupie pacjentów wysokiego ryzyka dotychczas nieleczonych, z ujemnym testem wazodylatacyjnym (tab. 13), należy rozważyć rozpoczęcie leczenia od terapii skojarzonej z zastosowaniem analogów prostacykliny i.v. (tab. 20). Priorytetowo powinien być traktowany epoprostenol i.v., ponieważ zastosowany w monoterapii obniżył 3-miesięczną śmiertelność u pacjentów z PAH wysokiego

ryzyka (tab. 19) [149]. Można rozważyć rozpoczęcie terapii przy zastosowaniu alternatywnych rodzajów leczenia skojarzonego (tab. 20).

- W przypadku niewystarczającej odpowiedzi klinicznej na początkową terapię skojarzoną lub po wstępnej monoterapii (tab. 15), zaleca się sekwencyjną podwójną lub potrójną terapię skojarzoną, zgodnie z tabelą 21. Przeciwwskazane jest połączenie riociguatu z inhibitorem PDE-5.
- W przypadku niewystarczającej odpowiedzi klinicznej na sekwencyjną podwójną terapię skojarzoną, należy przeprowadzić leczenie skojarzone z zastosowaniem 3 leków (tab. 20 i 21).
- Rozsądne wydaje się rozważenie kwalifikacji do przeszczepienia płuc po uzyskaniu niewystarczającej odpowiedzi klinicznej na początkową monoterapię lub na wstępną terapię skojarzoną i rzeczywiste skierowanie pacjenta na przeszczepienie płuc wkrótce po potwierdzeniu niewystarczającej odpowiedzi klinicznej na maksymalną terapię skojarzoną. Należy traktować BAS jako procedurę paliatywną lub pomostową u pacjentów, których stan się pogarsza, mimo maksymalnej terapii lekowej.

6.3.10. Rozpoznanie i leczenie powikłań tętniczego nadciśnienia płucnego

6.3.10.1. Zaburzenia rytmu serca

Zaburzenia rytmu serca są coraz większym problemem klinicznym u pacjentów z PAH. Zwłaszcza obecność objawowej arytmii przedsiionkowej może się wiązać ze złym rokowaniem [275]. W przeciwieństwie do pacjentów z LHD, złośliwe arytmie komorowe, takie jak częstoskurcz komorowy, trzepotanie komór i migotanie komór są rzadkie u pacjentów

z PAH. W serii 132 chorych z PAH, u których wystąpiło zatrzymanie krążenia w obecności świadków, migotanie komór obserwowano jedynie w 8% przypadków [276]. W kolejnej serii 231 pacjentów z PAH lub CTEPH w ciągu 6 lat nie wystąpiły żadne przypadki złośliwych arytmii komorowych [275]. W tej grupie częstość tachyarytmii nadkomorowych wyniosła 2,8% rocznie. Trzepotanie przedsionków i migotanie przedsionków obserwowano z jednakową częstością i obie postacie tachyarytmii zawsze prowadziły do pogorszenia klinicznego z objawami niewydolności prawokomorowej. Leczenie trzepotania przedsionków okazało się bardziej skuteczne niż leczenie migotania przedsionków. Przywrócenie stabilnego rytmu zatokowego związane było z korzystnym długoterminowym przeżyciem, podczas gdy przetrwałe migotanie przedsionków wiązało się ze śmiertelnością > 80% w ciągu 2 lat [275]. Arytmie nadkomorowe stanowią wskazanie do leczenia doustnymi lekami przeciwwzakrzepowymi za pomocą antagonistów witaminy K lub nowych doustnych antykoagulantów. W przypadku uporczywej arytmii zarówno kardiowersja elektryczna, jak i ablacja okazały się skuteczne [277].

Mimo braku prospektywnych i kontrolowanych badań, opisane powyżej dane wskazują, że utrzymanie stabilnego rytmu zatokowego po kardiowersji jest ważnym celem terapeutycznym u pacjentów z PAH. W celu uzyskania stabilnego rytmu zatokowego należy rozważyć profilaktyczne podawanie leków antyarytmicznych, bez działań inotropowych ujemnych, takich jak amiodaron doustnie (*patrz* interakcje w dodatkowej tab. 7) — mimo braku specyficznych danych dotyczących skuteczności takiego postępowania.

6.3.10.2. Krwiopłucie

Krwiopłucie jest znanym powikłaniem PH, stanowi czynnik ryzyka zgonu i wydaje się, że występuje częściej w określonych typach, takich jak HPAH, PAH związane z CHD i CTEPH. Nasilenie krwiopłucia waha się od łagodnego do bardzo poważnego, które może prowadzić do nagłej śmierci. Raportowana częstość występowania waha się od 1 do 6% [278]. Sugeruje się embolizację tętnicy oskrzelowej w trybie ostrym jako procedurę ratunkową w przypadku ciężkiego krwiopłucia lub w trybie planowej interwencji w przypadkach częstych łagodnych lub umiarkowanych epizodów. Krwiopłucie może stanowić przeciwwskazanie do antykoagulacji.

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 różne struktury w klatce piersiowej, takie jak pień lewej tętnicy wieńcowej, żyły płucne, oskrzela główne i nerwy krtaniowe wsteczne [279–281]. Objawy podmiotowe i przedmiotowe nie są specyficzne i są zmienne w zależności od różnych powikłań; może występować ból w klatce piersiowej (o charakterze

stenokardialnym lub nie), duszność, regionalny obrzęk płuc i nagły zgon. Tomografia komputerowa ze wzmocnieniem kontrastowym i wysokiej rozdzielczości są najlepszymi metodami obrazowymi do wykrycia powikłań mechanicznych.

Nie do końca są ustalone możliwości leczenia tętniaków PA, tętniaków rzekomych i rozwarstwienia [279, 280].

Nie są znane wskazania do tradycyjnego zabiegu chirurgicznego w obecności PH ani wyniki takich zabiegów, a przewidywalne ryzyko może być bardzo wysokie. Zabiegi przezskórne (stentowanie) wiążą się z istotnymi problemami technicznymi, głównie ze względu na wczesne rozgałęzienie głównych i płatowych PA. Możliwym rozwiązaniem jest przeszczepienie obu płuc lub płuc i serca, ale to rozwiązanie może być zastosowane tylko u stabilnych chorych z przewlekłym tętniakiem. Nie są ustalone wskazania dla takiej strategii postępowania. U pacjentów z kompresją głównego pnia lewej tętnicy wieńcowej należy wykonać procedurę przezskórnej implantacji stentu [282].

6.3.11. Opieka pod koniec życia i zagadnienia etyczne

Tętnicze nadciśnienie płucne ma przebieg postępujący, ze stałym pogarszaniem się stanu chorego, przerywany epizodami ostrej dekompensacji. Trudno przewidzieć, kiedy chory umrze, ponieważ zgon może być nagły albo powolny wskutek postępującej niewydolności serca. Udokumentowano, że lekarze opiekujący się takimi chorymi mają tendencję do zbyt optymistycznego rokowania i często opacznie rozumieją życzenia chorych.

Otwarta i empatyczna komunikacja umożliwia planowanie przyszłości i omówienie z chorymi ich lęków, obaw i życzeń, co stanowi podstawę dobrej opieki medycznej. Należy stworzyć możliwości omówienia rokowania już w chwili postawienia rozpoznania wstępnego. Uświadomienie sobie, że resuscytacja w ciężkim PAH daje złe wyniki, może skłonić chorego do wydania zalecenia, by go nie resuscytowano. Może to zwiększyć szanse pacjentów na przebywanie w wybranym miejscu opieki pod koniec życia.

Chorzy zbliżający się do schyłku życia mogą wymagać częstej oceny różnych potrzeb, dokonywanej przez wielospecjalistyczny zespół. Należy zwrócić uwagę na opanowanie przykrych objawów niepożądanych poprzez zalecanie jedynie koniecznych leków i odstawienie zbędnych. Wsparcie psychologiczne, społeczne i duchowe w pełni świadomego chorego ma również ogromne znaczenie. Jeśli potrzeby pacjenta wykraczają poza możliwości zespołu leczącego PAH, należy skorzystać z pomocy ośrodków opieki paliatywnej.

Nadciśnienie płucne jest chorobą, która może istotnie pogarszać jakość życia. Oprócz wsparcia psychologicznego i społecznego, należy zaplanować opiekę w końcowym stadium choroby, a w uzasadnionych przypadkach skierować pacjenta do specjalistycznych ośrodków opieki paliatywnej.

7. Specyficzne podtypy (tętniczego) nadciśnienia płucnego

7.1. TĘTNICZE NADCIŚNIENIE PŁUCNE U DZIECI

Nadciśnienie płucne może się pojawić w każdym wieku, od okresu noworodkowego do dorosłości. U dzieci z PH obecnych jest kilka specyficznych cech, które nie występują u dorosłych chorych z PH. Obejmują one prenatalne czynniki etiologiczne i poporodowe zaburzenia dotyczące rozwoju mięszu i naczyń płuc [283]. Przed erą epoprostenolu, rokowanie u dzieci było gorsze, z medianą przeżycia szacowaną na 10 miesięcy w porównaniu z 2,8 roku u dorosłych, jednak zastosowanie nowych specyficznych metod leczenia istotnie poprawiło rokowanie [9, 284].

Ostatnie dane z rejestrów dostarczyły informacji na temat zapadalności na PH i chorobowości u dzieci i młodzieży. W Holandii zapadalność na IPAH i chorobowość wynoszą odpowiednio 0,7 i 4,4 na milion dzieci [285]. Podobne wartości zaobserwowano w Wielkiej Brytanii z roczną zapadalnością na IPAH rzędu 0,48 na milion i chorobowością 2,1 na milion [286]. W rejestrach krajowych i innych dużych bazach danych obejmujących dzieci [284] lub wyłącznie poświęconych pediatrii [287, 288] opisano różne etiologie PH, przy czym IPAH, HPAH i CHD-PAH występowały najczęściej. Również PH związane z chorobami układu oddechowego występuje często, jednak może nie być zgłaszane do rejestrów [287].

Chociaż klasyfikacja Dana Point z 2009 obejmowała większość przyczyn pediatrycznych, uznano, że należy lepiej opisać etiologię PH u dzieci. Ostatnio przedstawiono klasyfikację Panama z 2011 roku, która obejmuje 10 różnych podgrup PH u dzieci [289]. Klasyfikacja z Nicei z 2013 roku obejmuje nowe grupy i etiologie specyficzne dla dzieci [9], takie jak wrodzone i nabyte wady drogi napływu/odpływu LV i segmentalne PH; została ona dostosowana do aktualnych wytycznych ESC/ERS (dodatkowa tab. 4, tab. 1), z uwzględnieniem klinicznej (tab. 6) i anatomo-patofizjologicznej klasyfikacji wrodzonych przecieków systemowo-płucnych związanych z PAH (dodatkowa tab. 2) oraz chorób rozwojowych płuc (dodatkowa tab. 3).

Przetrwale nadciśnienie płucne noworodków (PPHN) pozostaje w grupie PAH, ale zostało przeniesione do podgrupy, ponieważ uważa się, że jest to jednostka szczególna w większości przypadków o bardziej przejściowym przebiegu (tab. 4, dodatkowa tab. 4).

7.1.1. Rozpoznanie

Do typowych objawów należą duszność, zmęczenie i nieprzybieranie na wagę; omdlenia występują częściej u dzieci, natomiast niewydolność RV pojawia się późno w przebiegu choroby i dziecko może umrzeć nagle przed wystąpieniem

niewydolności RV [284, 287]. U dzieci zasugerowano ostatnio wdrożenie specyficznego algorytmu diagnostycznego, a nawet jeśli niektóre przyczyny występują rzadko, należy je wykluczyć przed ostatecznym rozpoznaniem IPAH [284]. Podstawowe znaczenie mają pełny wywiad rodzinny i chorobowy, obejmujący przebieg ciąży, porodu i okresu noworodkowego [290]. Rozpoznanie wymaga wykonania RHC i badania reaktywności naczyń płucnych. Ostatnie doniesienia wskazują, że cewnikowanie serca może być obciążone większym ryzykiem u dzieci w porównaniu z dorosłymi, a młodszy wiek (< 1 r.) i gorsza klasa czynnościowa (WHO-FC IV) są szczególnymi czynnikami ryzyka. Zaleca się wykonywanie cewnikowania serca w ośrodkach eksperckich [290]. U dzieci sugeruje się wdrożenie podobnej diagnostyki jak u dorosłych z PH (ryc. 1) z uwzględnieniem pewnych zmian związanych z odmienną epidemiologią [9].

Podobnie jak u dorosłych, wystąpienie klinicznych objawów niewydolności RV, progresja objawów, klasa III/IV WHO-FC i podwyższone stężenia BNP są uznawane za czynniki zwiększonego ryzyka zgonu. U dzieci nieprzybieranie na wagę, parametry hemodynamiczne, takie jak stosunek PAPm do systemowego ciśnienia tętniczego, RAP > 10 mm Hg i wskaźnik PVR > 20 WU/m² również wiązały się z większym ryzykiem zgonu, natomiast 6MWD nie był parametrem prognostycznym.

7.1.2. Leczenie

Brakuje odpowiednich badań z randomizacją w pediatrii, co utrudnia sformułowanie wytycznych o wysokiej klasie rekomendacji [291, 292]. Algorytm terapeutyczny u dzieci jest podobny do stosowanego u dorosłych (ryc. 2). Zaproponowano również czynniki ryzyka i stratyfikację ryzyka [9]. Antagonistów wapnia stosuje się u osób z zachowaną wazo-reaktywnością naczyń płucnych, ale konieczna jest bardzo uważna obserwacja, ponieważ może wystąpić niepowodzenie leczenia w dłuższym okresie.

Wskazania do podawania epoprostenolu są podobne jak u dorosłych. Optymalna dawka jest różna u poszczególnych pacjentów, toteż należy ją dobierać indywidualnie [293, 294]. Opisano podawanie dzieciom iloprostu i trepostinilu *i.v.*, jak również trepostinilu podskórnie. W niektórych krajach stosuje się doustną postać beraprostu, ale problemem jest brak dowodu na jego skuteczność. Podawanie iloprostu w inhalacji również jest trudne, ale pewne doniesienia wskazują na skuteczność tej terapii, najczęściej w połączeniu z innymi lekami [296].

Farmakokinetyka bosentanu została oceniona w dwóch badaniach [297, 298]. W kilku niekontrolowanych badaniach udokumentowano korzystne wyniki, podobne do uzyskiwanych u dorosłych, przy odsetkach rocznej przeżywalności 80–90% [298]. W Europie lek jest zarejestrowany do podawania u dzieci [299]. Dane dotyczące ambrisentanu są ograniczone, ale badanie jest w toku.

Wykazano skuteczność sildenafilu [300] i lek został zatwierdzony w Europie dla dzieci w wieku 1–17 lat. Obawy wzbudziła zwiększona śmiertelność, która wystąpiła przy leczeniu wysokimi dawkami i w związku z tym nie powinno się ich stosować u dzieci (przeciwwskazane jest podawanie sildenafilu w 3 dawkach dobowych > 10 mg/dawkę u dzieci o masie ciała 8–20 kg, > 20 mg/dawkę u dzieci z masą ciała > 20 kg lub > 1 mg/kg/dawkę u niemowląt i małych dzieci) [301].

Dane dotyczące tadalafilu również wskazują na jego skuteczność [302], obecnie trwa badanie kliniczne mające na celu określenie konkretnej dawki dla dzieci.

U coraz większej liczby pacjentów pediatrycznych stosuje się terapię skojarzoną, chociaż wciąż brakuje dowodów na skuteczność takiego postępowania [303].

W przypadku wystąpienia niewydolności RV strategię odciążającą obejmują septostomię przedsionkową [304], implantację stentu w przypadku przetrwalego przewodu tętniczego [305] i chirurgiczne zespolenie Potts'a [306]. Istnieją również doniesienia o przezecwnikowym wytworzeniu zespolenia Potts'a [307]. Wyleczenie u pacjentów pediatrycznych z PH można uzyskać przeszczepiając płuca.

U dzieci należy dążyć do uzyskania konkretnych celów terapeutycznych. Niektóre zostały ustalone po uwzględnieniu specyficznych czynników ryzyka u dzieci, ale nadal wymagają potwierdzenia w dużej populacji chorych [9]. Ostatnio za cele terapeutyczne uznano klasę czynnościową, TAPSE i stężenie NT-proBNP [308].

Zalecenia dotyczące postępowania u dzieci z PH przedstawiono w tabeli 23.

Tabela 23. Zalecenia dotyczące postępowania w nadciśnieniu płucnym u dzieci

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo ^c
U dzieci z PH zaleca się taką samą diagnostykę jak u dorosłych w celu postawienia rozpoznania i zaklasyfikowania do określonej grupy w zależności od etiologii ^d	I	C	[9, 290]
U dzieci z PH zaleca się taki sam algorytm terapeutyczny specyficzny dla PAH, jak u dorosłych ^d	I	C	[9]
Należy rozważyć zastosowanie terapii łączonej u dzieci z PH	IIa	C	[295, 298, 302]
U dzieci z PH należy brać pod uwagę specyficzne czynniki ryzyka ^d	IIa	C	[9, 308]

PAH — tętnicze nadciśnienie płucne; PH — nadciśnienie płucne

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

^cPiśmiennictwo potwierdzające zalecenia

^dPatrz: Ivy D i wsp. J Am Coll Cardiol, 2013; 62: D117–D126

7.2. TĘTNICZE NADCIŚNIENIE PŁUCNE ZWIĄZANE Z WADĄ WRODZONĄ SERCA (CHD) U DOROSŁYCH

Tętnicze nadciśnienie płucne u dorosłych z CHD jest zaliczane do grupy 1 w klasyfikacji klinicznej PH (tab. 4) i obejmuje bardzo niejednorodną populację pacjentów. W celu lepszego scharakteryzowania indywidualnego dorosłego pacjenta z PAH w przebiegu CHD utworzono tabele obejmujące specyficzną klasyfikację kliniczną (tab. 6) i anatomiczno-patofizjologiczną (dodatkowa tab. 1) [13, 309]. Niektóre wady, takie jak przetrwale przewód tętniczy, ubytek przegrody międzyprzedsionkowej typu zatoki żyłnej lub częściowo nieprawidłowy spływ żył płucnych są często trudne do zdiagnozowania, a pacjenci są błędnie zaklasyfikowani jako chorzy z IPAH. Dlatego zaleca się zwrócenie szczególnej uwagi na te CHD.

Dane epidemiologiczne pozostają ograniczone, ponieważ nie było badań zaprojektowanych do oceny występowania PAH u dorosłych chorych z CHD, ale postać tę odnotowano u 5–10% pacjentów w badaniu europejskim [310]. Stałe narażenie układu naczyniowego płuc na zwiększony przepływ krwi spowodowany przeciekami systemowo-płucnymi, jak również na zwiększone ciśnienie, może prowadzić do typowej obturacyjnej arteriopatii płuc (identycznej z innymi formami PAH), co prowadzi do wzrostu PVR. Jeśli PVR zbliża się lub przekracza systemowy opór naczyniowy (SVR), następuje odwrócenie przepływu (zespół Eisenmengera) [311].

7.2.1. Rozpoznanie

Jak przedstawiono w tabeli 6, obraz kliniczny u dorosłych pacjentów z PAH może być różny. Zespół Eisenmengera jest zaburzeniem wielonarządowym i stanowi najcięższą postać PAH u osób dorosłych z CHD. Objawy kliniczne zespołu Eisenmengera wynikają z PH, niskiego wysycenia tlenem krwi tętniczej i zmian hematologicznych, w tym wtórnej erytrocytozy, małopłytkowości i czasami leukopenii. Obejmują one duszność, męczliwość i omdlenia. U pacjentów z PAH w przebiegu CHD bez odwrócenia przecieku, nasilenie sinicy i erytrocytozy może być łagodne lub umiarkowane. U chorych z omawianym zespołem mogą wystąpić krwiopłucie, udary mózgu, ropnie mózgu, zaburzenia krzepliwości krwi i nagły zgon. Mają oni ograniczony okres oczekiwanego przeżycia, chociaż wielu przeżywa trzecią lub czwartą dekadę życia, a niektórzy mogą dożyć nawet siódmej dekady [312]. U chorych oczekujących na przeszczepienie serca i płuc, w okresie gdy leczenie zachowawcze było niedostępne, pacjenci z zespołem Eisenmengera cechowali się lepszą przeżywalnością niż z IPAH, która wynosiła w ciągu 3 lat 77% w porównaniu z 35% w nieleczonym IPAH [313]. W ostatnim badaniu dotyczącym różnych grup klinicznych pacjentów z PAH związanym z CHD (tab. 6) najgorsze rokowanie dotyczące przeżycia wystąpiło u pacjentów z PAH po korekcji wady lub z małymi/przypadkowo wykrytymi wadami w porównaniu

z pacjentami z zespołem Eisenmengera lub chorymi z dominującym przeciekiem systemowo-płucnym [314]. Lepsza przeżywalność może wynikać z zachowanej funkcji RV, ponieważ RV nie ulega przebudowie po urodzeniu i pozostaje przerośnięta [315]. Przeciek prawo-lewy powoduje również odbarczenie RV, dzięki czemu zachowany jest CO kosztem hipoksemii i sinicy.

Spośród wszystkich chorych z CHD osoby z zespołem Eisenmengera mają najbardziej upośledzoną wydolność fizyczną [314, 316].

U pacjentów z CHD (zwłaszcza bez przecieku) może również rozwijać się PH związane z LHD (grupa 2, tab. 4) lub współistniejącymi chorobami płuc (grupa 3, tab. 4). W tych przypadkach zaleca się wszechstronną diagnostykę, opisaną w rozdziale 7.1.1.

7.2.2. Leczenie

Operację korekcyjną można rozważyć u pacjentów z dominującym przeciekiem systemowo-płucnym (tab. 6). Na podstawie dostępnych danych z piśmiennictwa zaproponowano kryteria zamknięcia przecieku, które są oparte na spoczynkowym PVR (tab. 24) [317–319]. Dodatkowe kryteria obejmują rodzaj wady, wiek, stosunek PVR do SVR i stosunek Qp do Qs [320]. Brakuje prospektywnych danych na temat przydatności badania reaktywności naczyń płucnych, próby zamknięcia lub biopsji płuc do oceny możliwości wykonania korekcji wady [320]. Przeciwwskazane są interwencje chirurgiczne lub przezskórne u pacjentów z zespołem Eisenmengera i prawdopodobnie są bezużyteczne u pacjentów z małymi/przypadkowo wykrytymi ubytkami.

Strategia leczenia PAH w przebiegu CHD, a zwłaszcza u chorych z zespołem Eisenmengera, polega głównie na doświadczeniu klinicznym ekspertów, a mniej na formalnych dowodach [311]. Zaproponowano swoisty algorytm leczenia [309].

Chorzy z zespołem Eisenmengera powinni być leczeni w wyspecjalizowanych ośrodkach. Ważnymi aspektami postępowania są edukacja pacjentów, modyfikacje behawioralne i znajomość czynników ryzyka. U chorych z zespołem Eisenmengera do pogorszenia klinicznego może dojść w różnych sytuacjach, do których należą na przykład operacja niekar-

diochirurgiczna ze znieczuleniem ogólnym, odwodnienie, infekcje płucne i przebywanie na dużej wysokości. Zaleca się unikanie ciężkich wysiłków fizycznych, ale łagodna aktywność fizyczna może być korzystna. Cięża wiąże się z bardzo dużym ryzykiem dla matki i płodu. Należy odradzać zachodzenie w ciążę. Obowiązkowa jest skuteczna antykoncepcja. Podwójna antykoncepcja jest wskazana u pacjentów przyjmujących leki z grupy ERA z uwagi na ich interakcje ze związkami będącymi pochodnymi progesteronu.

Długoterminowa tlenoterapia domowa daje poprawę objawową, ale nie wykazano, by wpływała na przeżywalność, przynajmniej gdy stosowana jest tylko w nocy [179]. Zaleca się suplementację tlenem, jeśli powoduje ona utrzymujący się wzrost wysycenia tlenem krwi tętnicznej i złagodzenie objawów.

Stosowanie doustnych leków przeciwzakrzepowych w zespole Eisenmengera jest kontrowersyjne — opisano częste występowanie zakrzepicy PA i udaru, ale zwiększeniu ulega również ryzyko krwotoków i krwiopłucia [321]. Nie ma danych naukowych dotyczących tego zagadnienia, a zatem nie można sformułować wyraźnych zaleceń. Podanie doustnych leków przeciwzakrzepowych można rozważyć u chorych z zakrzepicą PA, objawami niewydolności serca bez krwiopłucia lub gdy jest ono tylko nieznaczne [321].

Wtórna erytrocytoza korzystnie wpływa na dostateczne dostarczanie tlenu do tkanek i należy unikać rutynowych krwiopustów. Jeśli stwierdza się objawy nadlepkoci, należy wykonać krwiopust z izobjętościowym uzupełnieniem płynów, zwykle gdy hematokryt przekracza 65%. Należy korygować niedobór żelaza. Nie ma jasnych danych uzasadniających podawanie CCB u chorych z zespołem Eisenmengera. Ich empiryczne stosowanie jest niebezpieczne i należy go unikać.

Dostępne jest jedno RCT dotyczące swoistego leczenia pacjentów z zespołem Eisenmengera — wykazano, że bosentan poprawia 6MWD i zmniejsza PVR po 16 tygodniach podawania chorym w III klasie WHO-FC. Chociaż udowodniono korzystny wpływ bosentanu na tolerancję wysiłku i jakość życia w tej populacji chorych, wpływ na przeżycie pozostaje niejednoznaczny [200]. W obserwacji przedłużonej (40 tyg.) udokumentowano utrzymywanie się poprawy [322]. Bosentan

Tabela 24. Zalecenia dotyczące korekcji wady wrodzonej serca z przeważającym przeciekiem systemowo-płucnym

Zalecenie			Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo ^c
PVRi [WU × m ²]	PVR [WU]	Możliwa do korekcji ^d			
< 4	< 2,3	Tak	IIa	C	[317]
> 8	> 4,6	Nie	IIa	C	[317]
4–8	2,3–4,6	Ocena indywidualna w ośrodku referencyjnym	IIa	C	[317]

PVR — naczyniowy opór płucny; PVRi — indeks naczyniowego oporu płucnego; WU — jednostki Wooda

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

^cPiśmiennictwo potwierdzające zalecenia

^dMetodą chirurgiczną lub przezskórną

Tabela 25. Zalecenia dotyczące tętniczego nadciśnienia płucnego w przebiegu wad wrodzonych serca

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo ^c
Lek bosentan (ERA) jest wskazany w leczeniu chorych z zespołem Eisenmengera w III klasie WHO-FC	I	B	[200, 322]
U chorych z zespołem Eisenmengera należy rozważyć podanie innych ERA, inhibitorów PDE-5 i prostanoidów	IIa	C	[223, 314, 323, 324]
Jeśli nie występuje istotne krwiotłucie, należy rozważyć zastosowanie doustnych leków przeciwzakrzepowych u chorych z zakrzepicą PA lub objawami niewydolności serca	IIb	C	
Zastosowanie uzupełniającej tlenoterapii należy rozważyć wówczas, gdy powoduje ono utrzymujący się wzrost wysycenia tlenem krwi tętniczej i zmniejsza objawy	IIa	C	[179]
Jeśli występują objawy zespołu nadciśnienia, należy rozważyć krwiotłucie z izoobjętościowym uzupełnieniem płynów, zwykle gdy hematokryt przekracza 65%	IIa	C	[183]
Można rozważyć uzupełnienie żelaza u chorych z niskim stężeniem ferrytyny w osoczu	IIb	C	[184]
U chorych z zespołem Eisenmengera można rozważyć leczenie skojarzone	IIb	C	[207, 314]
U chorych z zespołem Eisenmengera nie zaleca się stosowania CCB	III	C	[189]

CCB — antagoniści wapnia; ERA — antagoniści receptora endoteliny; PA — tętnica płucna; PDE-5 — fosfodiesteraza typu 5; WHO-FC — klasa czynnościowa wg Światowej Organizacji Zdrowia

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

^cPiśmiennictwo potwierdzające zalecenia

jest obecnie zarejestrowany w Europie do leczenia chorych z zespołem Eisenmengera w III klasie WHO-FC.

Istnieją dane wskazujące na korzystny wpływ innych ERA [323], inhibitorów PDE-5, sildenafilu [314] i tadalafilu [324], na wyniki czynnościowe i hemodynamiczne u chorych z PAH w przebiegu CHD i z zespołem Eisenmengera.

Opisano podawanie epoprostenolu w zespole Eisenmengera i donoszono o korzystnym efekcie w zakresie hemodynamiki i wydolności fizycznej, chociaż cewniki centralne narażają chorych na zator skrzyżowany i posocznicę [223]. Nie ma danych na temat stosowania innych prostanoidów.

Istnieje kilka opublikowanych prac dotyczących leczenia skojarzonego, jednak podstawy naukowe są takie same jak w IPAH [207, 314]. Zastosowanie leczenia specyficznego dla PAH w celu osiągnięcia kryteriów operacyjności wady u chorych z PAH w przebiegu systemowo-płucnego przecieku sercowo-naczyniowego (tab. 24), pozwalającego na korekcję wady (konceptja „leczenia w celu zamknięcia ubytku”) nie jest poparta dostępnymi danymi.

W szczególnych przypadkach, niereagujących na leczenie zachowawcze, metodą leczniczą jest przeszczepienie płuc i serca lub obu płuc skojarzone z korekcją wady serca, ogranicza ją jednak mała dostępność narządów. Okresy przeżycia krótko- i długoterminowego po przeszczepieniu serca i płuc są podobne jak w innych postaciach PAH. Wydłużenie oszacowanej przeżywalności chorych z zespołem Eisenmengera utrudnia podjęcie decyzji, czy i kiedy chorych należy zgłaszać na listę oczekujących [309].

Zalecenia dotyczące PAH w przebiegu wrodzonych wad przeciekowych serca podsumowano w tabeli 25.

7.3. TĘTNICZE NADCIŚNIENIE PŁUCNE W PRZEBIEGU CHORÓB TKANKI ŁĄCZNEJ

Tętnicze nadciśnienie płucne jest znanym powikłaniem CTD, na przykład sklerodermii, toczenia trzewnego, mieszanej CTD i w mniejszym stopniu reumatoidalnego zapalenia stawów, zapalenia skórno-mięśniowego i zespołu Sjögrena [325–329]. Tętnicze nadciśnienie płucne w przebiegu CTD jest drugą (po IPAH) co do częstości postacią PAH w krajach zachodnich [10].

Sklerodermia, zwłaszcza jej ograniczony wariant (zespół CREST), stanowi główną CTD związaną z PAH w Europie i Stanach Zjednoczonych (toczeń rumieniowaty układowy jest bardziej rozpowszechniony w Azji) [325, 329]. Częstość hemodynamicznie potwierdzonego przedwłośniczkowego PH w dużych grupach pacjentów z SSC waha się w zakresie 5–12% [46, 325, 330, 331]. U tych pacjentów PH może się rozwinąć na podłożu włóknienia śródmiąższowego płuc lub w wyniku izolowanej arteriopatii płucnej, która może dotyczyć tętniczek przedwłośniczkowych (PAH) lub pozawłośniczkowych (PVOD) [326, 332]. Może też wystąpić żylne PH związane z zajęciem lewego serca [76, 326, 333]. Należy koniecznie ustalić, jaki jest dominujący mechanizm, ponieważ od tego zależy celowane leczenie.

7.3.1. Rozpoznanie

W porównaniu z IPAH, na PAH w przebiegu CTD zapadają głównie kobiety (stosunek kobiet do mężczyzn 4:1) w starszym wieku (średni wiek w chwili rozpoznania wynosi 60 lat), mogą występować u nich inne choroby współistniejące (śródmiąższowe choroby płuc, LHD) i cechuje je krótszy

czas przeżycia [326, 330, 334–336]. Niestandaryzowane ryzyko zgonu w PAH w przebiegu SSc jest 2,9 razy większe niż w IPAH, a czynniki predykcyjne zgonu są takie same jak w IPAH [336]. Obraz kliniczny jest bardzo podobny do IPAH i u niektórych chorych z rozpoznaniem IPAH można ostatecznie rozpoznać współistniejącą CTD, wykonując przesiewowe testy immunologiczne. Współistnienie śródmiąższowej choroby płuc i/lub PVOD można zdiagnozować za pomocą CT o wysokiej rozdzielczości [326, 332, 337]. Izolowane zmniejszenie DLCO jest częstą nieprawidłowością w PAH w przebiegu SSc [327, 338].

Spoczynkowe przesiewowe badanie echokardiograficzne jest zalecane u bezobjawowych pacjentów ze SSc, a następnie wskazane są coroczne przesiewowe badanie echokardiograficzne, DLCO i oznaczenie biomarkerów [325]. W badaniu DETECT zaproponowano dwuetapową ocenę w celu zidentyfikowania pacjentów, którzy powinni być poddani RHC [327]. Szczegółowe zalecenia dotyczące badań przesiewowych/wczesnego wykrywania ujęto w dodatkowej tabeli 9. Nie ustalono jasno efektywności kosztów takiej strategii przesiewowej w porównaniu z strategią opartą na wystąpieniu objawów. Badanie echokardiograficzne jest zalecane w przypadku obecności objawów w innych CTD. Podobnie jak w innych postaciach PAH, zaleca się wykonanie RHC we wszystkich przypadkach podejrzenia PAH związanego z CTD w celu potwierdzenia rozpoznania, określenia nasilenia choroby i wykluczenia LHD.

7.3.2. Leczenie

Leczenie chorych z PAH w przebiegu CTD jest bardziej złożone niż IPAH. Leczenie immunosupresyjne obejmujące glikokortykoidy i cyklofosfamid może przynieść poprawę kliniczną u pacjentów z PAH w przebiegu tocznia trzewnego lub mieszanej CTD [339].

Długoterminową korzystną odpowiedź na leczenie CCB opisano u < 1% chorych [189]. W sklerodermii długoterminowy stosunek ryzyka do korzyści z doustnej terapii przeciwzakrzepowej jest mniej korzystny niż w IPAH powodu zwiększonego ryzyka krwawienia [175].

Leczenie pacjentów z CTD i PAH powinno przebiegać tak jak w przypadku IPAH (ryc. 2). Podstawą tego zalecenia jest fakt, że chorych z CTD kwalifikowano do większości dużych randomizowanych badań przeprowadzanych w celach rejestracji leków podawanych w PAH, również w leczeniu skojarzonym.

Analizy podgrup pacjentów z SSc uczestniczących w RCT, w których podawano bosentan, macitentan, sildenafil, riociguat i treprostynil w postaci podskórnej wykazały korzystny wpływ tych leków. W niektórych badaniach klinicznych stopień reakcji w podgrupach z PAH w przebiegu CTD był mniejszy niż w IPAH [340]. Wybór terapii PAH w przebiegu SSc i uogólnionej mikroangiopatii, która pojawia się w prze-

biegu tej choroby, musi uwzględniać obecność innych uszkodzeń naczyń, takich jak występujące obecnie lub ostatnio owrzodzenia palców.

W 3-miesięcznym RCT u pacjentów z chorobami z kręgu SSc udowodniono, że terapia ciągłym wlewem epoprostenolu *i.v.* poprawia wydolność fizyczną, objawy i parametry hemodynamiczne [222]. Analizy retrospektywne wykazują jednak, że wpływ podania epoprostenolu *i.v.* na przeżywalność chorych z IPAH był korzystniejszy niż u pacjentów z PAH w przebiegu SSc. Może to być przynajmniej częściowo wynikiem współistniejących chorób serca i płuc.

Obecność SSc nie jest *per se* przeciwwskazaniem do przeszczepienia płuc [341]. Zaleca się podejście wielodyscyplinarne, mające na celu optymalizację leczenia chorych ze sklerodermią przed zabiegiem transplantacji, w jego trakcie i po zabiegu [341]. Wskazania i przeciwwskazania do transplantacji muszą być dostosowane do specyfiki SSc ze szczególnym uwzględnieniem chorób przewodu pokarmowego (choroby refluksowej przełyku i choroby jelit), zająć serca, nerek i skóry.

Zalecenia dotyczące PAH w przebiegu CTD przedstawiono w tabeli 26.

Tabela 26. Zalecenia dotyczące PAH w przebiegu chorób tkanki łącznej

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo ^c
U chorych z PAH w przebiegu CTD zaleca się taki sam algorytm terapeutyczny, jak w IPAH	I	C	[46]
U bezobjawowych pacjentów z chorobą z kręgu sklerodermii zaleca się wykonanie przesiewowego spoczynkowego badania echokardiograficznego w kierunku PH, a następnie co roku badania echokardiograficznego, DLCO i biomarkerów	I	C	[46]
RHC jest wskazane we wszystkich przypadkach podejrzenia PAH w przebiegu CTD	I	C	[46, 327]
Leczenie doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi można rozważyć indywidualnie oraz w przypadku obecności predyspozycji do zakrzepicy	IIb	C	[175, 339]

CTD — choroba tkanki łącznej; DLCO — pojemność dyfuzyjna płuc dla tlenu węgla; IPAH — idiopatyczne PAH; PAH — tętnicze nadciśnienie płucne; RHC — cewnikowanie prawego serca

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

^cPiśmiennictwo potwierdzające zalecenia

7.4. TĘTNICZE NADCIŚNIENIE PŁUCNE ZWIĄZANE Z NADCIŚNIENIEM WROTNYM

Tętnicze nadciśnienie płucne związane z nadciśnieniem wrotnym jest powszechnie określane jako PoPH. Ta jednostka chorobowa nie powinna być mylona z zespołem płucno-wątrobowym, który charakteryzuje się nieprawidłowym poszerzeniem naczyń płuc i hipokseміą [342]. Jednak zdarzają się przypadki, gdy obie jednostki chorobowe zachodzą na siebie [343]. Jak wskazuje termin, PoPH jest związane z obecnością nadciśnienia wrotnego, a niekoniecznie z występowaniem choroby wątroby. Jednak z uwagi na fakt, że marskość wątroby jest zdecydowanie najczęstszą przyczyną nadciśnienia wrotnego, PoPH najczęściej spotykane jest u pacjentów z marskością wątroby. U około 1–5% pacjentów z nadciśnieniem wrotnym rozwija się PAH [344], a ryzyko wydaje się w znacznym stopniu niezależne od etiologii choroby wątroby oraz od zaburzeń czynności wątroby [345]. Chociaż opisano kilka genetycznie uwarunkowanych czynników ryzyka, [346], związek patogenetyczny między nadciśnieniem wrotnym i płucnym pozostaje niejasny.

7.4.1. Rozpoznanie

Objawy podmiotowe i przedmiotowe PoPH są podobne lub identyczne do tych występujących w większości innych form PAH, a głównym objawem jest postępująca duszność wysiłkowa. Obraz kliniczny może być zamaskowany obecnością choroby wątroby i zależy od jej ciężkości. Ocena diagnostyczna obejmuje te same zalecenia jak inne postaci PH, jednak należy pamiętać, że współistnienie nadciśnienia wrotnego i płucnego, nie oznacza, że ci pacjenci muszą cierpieć z powodu PoPH [344]. Konieczna jest pełna ocena diagnostyczna z RHC w celu oceny ciężkości choroby, profilu hemodynamicznego i innych potencjalnych przyczyn PH, w tym chorób płuc, chorób lewej części serca lub przewlekłej choroby zakrzepowo-zatorowej. Jako grupa, pacjenci z PoPH mają zazwyczaj wyższy CI i niższy PVR od u pacjentów z IPAHA [347], ale nie ma wyraźnego odgraniczenia tych wartości.

7.4.2. Leczenie

Ryzyko zgonu wśród pacjentów z PoPH jest co najmniej tak wysokie jak w IPAHA [347, 348], a pacjenci powinni być skierowani do ośrodków specjalistycznych posiadających doświadczenie zarówno w leczeniu PAH, jak i chorób wątroby. Zasadniczo PoPH należy leczyć podobnie jak inne postaci PAH, uwzględniając pewne odmienności. Należy unikać leczenia przeciwzakrzepowego u chorych ze zwiększonym ryzykiem krwawień. U pacjentów z PoPH należy unikać leków beta-adrenolitycznych, stosowanych często w nadciśnieniu wrotnym w celu jego obniżenia, ponieważ pogarszają one hemodynamikę i wydolność fizyczną w populacji chorych z PoPH [349].

Pacjentów z PoPH wykluczano z prawie wszystkich RCT prowadzonych w PAH (z wyjątkiem badania PATENT, które obejmowało 13 pacjentów z PoPH). Pojedyncze doniesienia sugerują, że ERA, inhibitory PDE-5, stymulatory rozpuszczalnej cykazy guanylowej i analogi prostacykliny mogą być stosowane w tej populacji chorych [214, 350–356]. Zalecenie to obejmuje potencjalnie hepatotoksyczne leki takie jak bosentan, ale należy zauważyć, że związek ten ma tendencję do gromadzenia się u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (tj. klasa B i C wg Child-Pugh) [356]. Nowsze ERA (ambrisentan, macitentan) mają teoretyczną przewagę nad bosentanem, a ryzyko uszkodzenia wątroby związane z lekiem jest niższe [194, 201, 357], ale oba leki nie zostały odpowiednio zbadane u pacjentów z PoPH.

Obecność PAH ma szczególnie znaczenie u pacjentów poddawanych przeszczepieniu wątroby [358]. Łagodne PH z prawidłowym lub jedynie nieznacznie podwyższonym PVR w obecności wysokiego CO jest zazwyczaj dobrze tolerowane i przeważnie odwracalne po transplantacji [359]. W przeciwieństwie do łagodnego PH, PAH zostało zidentyfikowane jako główny czynnik ryzyka przy przeszczepieniu wątroby. W badaniu z Mayo Clinic śmiertelność wynosiła 100% u chorych z PAPm ≥ 50 mm Hg i 50% u pacjentów z PAPm między 35 a 50 mm Hg i PVR ≥ 250 dyn·s·cm⁻⁵ [359]. Dlatego pacjentów zakwalifikowanych do przeszczepienia wątroby należy diagnozować pod kątem PH, nawet w przypadku braku odpowiednich objawów klinicznych. W przeszłości istotne PAH uznawano za przeciwwskazanie do transplantacji wątroby, ale pojedyncze doniesienia sugerują, że wstępne leczenie tych pacjentów lekami swoistymi dla PAH może poprawić wynik transplantacji wątroby [360–363]. Nie ma jeszcze wystarczających dowodów, aby określić ogólne zalecenia i decyzja o przeszczepieniu powinna być wykonywana przez zespół wielodyscyplinarny w ośrodku eksperckim.

Kilka wyspecjalizowanych ośrodków oferuje połączone przeszczepienie wątroby i płuc lub wątroby, serca i płuc dla starannie wyselekcjonowanych chorych [364].

Zalecenia dotyczące PAH związanego z nadciśnieniem wrotnym podano w tabeli 27.

7.5. TĘTNICZE NADCIŚNIENIE PŁUCNE ZWIĄZANE Z ZAKAŻENIEM HIV

Zastosowanie wysoce aktywnej terapii antyretrowirusowej (HAART) i agresywnego leczenia zakażeń oportunistycznych przyczyniło się do wydłużenia oczekiwanego okresu przeżycia u pacjentów zakażonych HIV [366, 367]. W związku z tym spektrum powikłań przesunęło się w kierunku schorzeń występujących później, w tym PAH. Jest prawdopodobne, że nowoczesne leczenie HIV z zastosowaniem HAART również doprowadziło do poprawy przeżycia i zmniejszenia częstości występowania PAH związanego z HIV [368]. Biorąc pod uwagę wszystkie wymienione czynniki oraz ich wpływ na przeżywalność i zapadalność, obecnie

Tabela 27. Zalecenia dotyczące tętniczego nadciśnienia płucnego związanego z nadciśnieniem wrotnym

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo ^c
U pacjentów z objawową chorobą wątroby lub nadciśnieniem wrotnym oraz u kandydatów do przeszczepienia wątroby zaleca się wykonanie badania echokardiograficznego w kierunku PH	I	B	[344]
Zaleca się kierowanie pacjentów z PAH związanym z nadciśnieniem wrotnym do ośrodków z doświadczeniem w leczeniu obydwu chorób	I	C	[344]
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	C	[214, 350–356]
Nie zaleca się leczenia przeciwzakrzepowego u chorych z PAH związanym z nadciśnieniem wrotnym	III	C	[365]
Można rozważyć przeszczepienie wątroby u wybranych chorych skutecznie leczonych terapią PAH	IIb	C	[361–363]
Przeszczepienie wątroby jest przeciwwskazane u chorych z wysokim i niekontrolowanym PAH	III	C	[361–363]

PAH — tętnicze nadciśnienie płucne; PH — nadciśnienie płucne

^aKlasa zaleceń^bPoziom wiarygodności danych^cPiśmiennictwo potwierdzające zalecenia

częstość występowania PAH u pacjentów zakażonych wirusem HIV w ciągu ostatnich dziesięcioleci ustabilizowała się. W badaniach populacyjnych wykazano, że minimalna zapadalność na PAH związane z zakażeniem HIV wynosiła 0,46% i jest bardzo podobna do obserwowanej w erze przed wprowadzeniem HAART [369]. Patogeneza PAH w przebiegu zakażenia HIV pozostaje niewyjaśniona. Brak cząstek wirusa w pobranych od chorych biopsjach ze złożonymi zmianami splotowatymi sugeruje, że pośrednie działanie wirusa poprzez proces zapalny i czynniki wzrostu może być mechanizmem spustowym u predysponowanych chorych.

7.5.1. Rozpoznanie

Tętnicze nadciśnienie płucne w przebiegu zakażenia HIV ma obraz kliniczny podobny do IPA. W chwili rozpoznania większość chorych znajduje się w zaawansowanej klasie czyn-

nościowej (WHO-FC III–IV). U pacjentów mogą występować inne czynniki ryzyka PAH, na przykład choroba wątroby (przewlekłe zapalenie wątroby typu B lub C), ekspozycja na leki i toksyny lub zatorowość płucna wskutek nadużywania podawanych dożylnie substancji uzależniających. Pacjenci z PAH w przebiegu zakażenia HIV częściej są osobami płci męskiej i osobami uzależnionymi, wstrzykującymi sobie dożylnie narkotyki. Badania na zwierzętach potwierdzają pogląd, że addytywny efekt kokainy na zakażenie HIV może odgrywać rolę w rozwoju arteriopatii płuc. Ze względu na niską częstość występowania nie zaleca się wykonywania badań przesiewowych w kierunku PAH u bezobjawowych pacjentów zakażonych HIV. Jednak należy wykonać badanie echokardiograficzne u chorych z niewyjaśnioną dusznością w celu wykrycia powikłań sercowo-naczyniowych związanych z zakażeniem HIV, takich jak zapalenie mięśnia sercowego, kardiomiopatia lub PAH. Konieczne jest RHC, aby potwierdzić rozpoznanie PAH w przebiegu zakażenia HIV i wykluczyć LHD [369]. Tętnicze nadciśnienie płucne jest niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu pacjentów zakażonych HIV.

7.5.2. Leczenie

Wobec braku szczególnych zaleceń, leczenie PAH w przebiegu zakażenia HIV podlega tym samym wytycznym jak leczenie IPA z zastosowaniem terapii HAART. W analizie wieloczynnikowej CI > 2,8 l/min/m² i odsetek limfocytów CD4 > 200/ml są niezależnymi predyktorami przeżycia [225]. Nie zaleca się rutynowej antykoagulacji z uwagi na zwiększone ryzyko krwawień, przewidywane trudności w przestrzeganiu zaleceń i interakcje lekowe. Wydaje się, że chorzy z PAH w przebiegu zakażenia HIV nie reagują dodatnio w testach wazoreaktywności i dlatego też nie powinni otrzymywać CCB (jako leczenia PAH) [189]. Na podstawie kilku niekontrolowanych badań sugeruje się, że prostanoidy mogą poprawiać tolerancję wysiłku, parametry hemodynamiczne i zmniejszać objawy u chorych z PAH w przebiegu zakażenia HIV [218]. W otwartym badaniu oceniającym efekt działania bosentanu u pacjentów z PAH w przebiegu zakażenia HIV wykazano poprawę w zakresie wszystkich ocenianych parametrów, to jest dystansu pokonanego w 6MWT i wskaźników hemodynamicznych mierzonych inwazyjnie [370]. W sporadycznych przypadkach chorzy ci byli włączani do RCT z zastosowaniem ambrisentanu [194]. Tolerancja leczenia pod względem hepatotoksyczności była podobna do obserwowanej uprzednio w innych postaciach PAH. Interpretacja tych badań jest ograniczona małą liczebnością próby i otwartym typem badania. W przypadku leczenia sildenafilem, dawka powinna być zmniejszona, jeśli jednocześnie podaje się ritonawir i sakwinawir z uwagi na interakcję lekową. Powszechnie uważa się, że zakażenie HIV stanowi kryterium wykluczające z przeszczepienia płuc, nawet jeśli w niektórych ośrodkach wprowadzono takie specjalne programy leczenia. Warto zauważyć, że opisano przypadki

Tabela 28. Zalecenia dotyczące tętniczego nadciśnienia płucnego związanego z zakażeniem HIV

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo ^c
Nie zaleca się przesiewowego badania echokardiograficznego u bezobjawowych chorych z HIV w celu wykrycia PAH	III	C	[369]
U chorych z PAH związanym z zakażeniem HIV należy rozważyć ten sam algorytm terapeutyczny jak w IPAH, uwzględniając współistniejące zaburzenia oraz interakcje między lekami	IIa	C	[194, 367]
Nie zaleca się antykoagulacji z powodu braku danych dotyczących stosunku korzyści do ryzyka	III	C	[175, 367]

HIV — ludzki wirus zespołu nabytego braku odporności; IPAH — idiopatyczne PAH; PAH — tętnicze nadciśnienie płucne

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

^cPiśmiennictwo potwierdzające zalecenia

odwracalnego PAH u pacjentów zakażonych HIV leczonych HAART i terapią swoistą dla PAH. To odkrycie, wraz z zmniejszeniem częstości PAH w przebiegu zakażenia HIV w epoce nowoczesnej terapii, może wskazywać, że agresywne leczenie poprawia przeżywalność w tej grupie pacjentów. Konieczne są dalsze badania, aby zrozumieć przyczyny leżące u podstaw lepszych wyników u tych pacjentów.

Zalecenia dotyczące leczenia PAH związanego z zakażeniem HIV przedstawiono w tabeli 28.

7.6. ZAROSTOWA CHOROBA ŻYŁ PŁUCNYCH I KAPILARNA HEMANGIOMATOZA PŁUCNA

Zarówno PVOD, jak i PCH są rzadkimi schorzeniami, ale coraz częściej rozpoznaje się je jako przyczyny PAH [92, 371]. Zmiany patologiczne charakterystyczne dla PCH występują u 73% pacjentów z PVOD i odwrotnie, cechy patologiczne PVOD obecne są u 80% chorych z PCH [372]. Podobieństwa dotyczące zmian patologicznych i charakterystyki klinicznej oraz ryzyka polekowego obrzęku płuc pod wpływem terapii PAH [371, 373] sugerowałyby, że te dwie jednostki chorobowe pokrywają się i zaproponowano, że PCH może być wtórnym procesem angioproliferacyjnym spowodowanym zawłósniczkową obliteracją związaną z PVOD, a nie odrębną jednostką chorobową [6, 372]. Zatem PVOD i PCH zostały zaklasyfikowane razem w odrębnej podgrupie klasyfikacji klinicznej obok PAH (tab. 4, grupa 1') ze względu na podobieństwa patologiczne, genetyczne i kliniczne oraz odmienności z PAH [6]. Prawdziwa częstość występowania PVOD/PCH pozostaje nieznana, ponieważ wiele przypadków

nadal jest błędnie zaklasyfikowana jako PAH [374]. Odsetek samoistnych przypadków PAH, które w rzeczywistości spełniają kryteria PVOD/PCH wynosi prawdopodobnie około 10% (najniższe szacunki częstości występowania PVOD/PCH wynoszą < 1 przypadek/mln) [92, 374]. W przeciwieństwie do IPAH, częstość występowania PVOD jest wyższa u mężczyzn, a rokowanie wydaje się gorsze [371]. Opisano rodzinne występowanie PVOD, lecz rzadko wykrywane są mutacje *BMPR2* w tej jednostce chorobowej [28, 371, 375]. Podczas gdy PAH spowodowane mutacją *BMPR2* dziedziczy się jako cecha autosomalna dominująca z niepełną penetracją, rodzinne przypadki PVOD/PCH typowo występują u rodzeństwa w młodym wieku z jednego pokolenia przy zdrowych rodzicach, co wskazuje, że choroba dziedziczy się w sposób recesywny [28]. W tych rodzinach PVOD/PCH jest spowodowane przez mutację dwóch alleli w *EIF2AK4* [28]. Podobnie jak w PAH, PVOD/PCH może stanowić powikłanie innych chorób (SSC, zakażenia HIV itp.) oraz ekspozycji na leki lub toksyny (cyklofosfamid, mitomycyna itp.).

7.6.1. Rozpoznanie

Rozpoznanie PVOD/PCH można ustalić z dużym prawdopodobieństwem na podstawie podejrzenia klinicznego, wywiadu i badania przedmiotowego, bronchoskopii i zmian radiologicznych [371]. Takie nieinwazyjne podejście diagnostyczne pozwala w większości przypadków na uniknięcie biopsji płuca (metoda referencyjna potwierdzająca PVOD) [371]. W dziedzicznych przypadkach identyfikacja biallicznej mutacji *EIF2AK4* jest wystarczająca do potwierdzenia diagnozy PVOD/PCH bez badania histologicznego [28, 376]. Większość chorych skarży się na duszność wysiłkową i męczliwość — cechy kliniczne nie do odróżnienia od występujących w IPAH [371, 374]. Badanie kliniczne może ujawnić palce w kształcie pałeczek dobosza i obustronne rzężenia w trakcie osłuchiwania płuc — są to odchylenia bardzo rzadko spotykane w innych postaciach PAH [371]. Z opisów grup pacjentów wynika, że chorzy z PVOD/PCH mają cięższą hipoksemię, znacznie mniejszą DLCO niż w innych postaciach PAH [92, 371]. Można to wyjaśnić przewlekłym śródmiąższowym obrzękiem płuc i proliferacją kapilar płucnych — cech typowych dla PVOD/PCH.

Radiogram klatki piersiowej może ujawnić linie Kerleya B, powiększenie węzłów chłonnych śródpiersia i obwodowe nacieki śródmiąższowe, oprócz innych typowych cech PAH [92, 371]. Badaniem z wyboru jest CT o wysokiej rozdzielczości. Typowe odchylenia sugerujące PVOD/PCH to podopłucnowe pogrubienie przegród międzyzrakowych, śródzrakowe zagęszczenia o typie matowej szyby oraz powiększenie węzłów chłonnych śródpiersia [92, 371]. Stwierdzono, że łączne występowanie tych trzech zmian jest w 100% swoiste dla PVOD w przypadkach PAH, przy czułości 66%. Ponadto wydaje się, że ich obecność ściśle koreluje z ryzykiem obrzęku płuc w trakcie podania leków swoistych dla PAH. Scyntygrafia

V/Q płuc nie jest pomocna w odróżnianiu PVOD/PCH od IPAHA [377].

Ponieważ PVOD/PCH może przebiegać z niemymi klinicznie krwawieniami do pęcherzyków płucnych, bronchoskopia z płukaniem oskrzelowo-pęcherzykowym może być przydatnym narzędziem diagnostycznym. W retrospektywnym badaniu przeanalizowano wyniki płukania oskrzelowo-pęcherzykowego wykonanego u 19 chorych z podejrzeniem IPAHA. W porównaniu z IPAHA w 8 przypadkach PVOD stwierdzono istotnie większe liczby komórek, wyższy odsetek makrofagów obładowanych hemosyderyną i znacznie podwyższoną punktację Golde [378].

Zmiany hemodynamiczne w PVOD są podobne jak w IPAHA [92, 371]. Należy podkreślić, że PAWP jest prawie zawsze prawidłowe, ponieważ do zmian patologicznych dochodzi w małych żyłkach i kapilarach i nie dotyczą one większych żył płucnych [92, 371]. Badanie wazoreaktywności może być powikłane ostrym obrzękiem płuc [92, 371].

7.6.2. Leczenie

Nie ma ustalonej farmakoterapii PVOD/PCH [92]. Co ważne, leki wazodylatoryjne, a zwłaszcza epoprostenol, należy stosować z największą ostrożnością ze względu na ryzyko obrzęku płuc [92, 373]. Istnieją jednak doniesienia o trwałej poprawie klinicznej u poszczególnych chorych otrzymujących wymienione leki [379]. Zaleca się stosowanie dużych dawek leków moczopędnych, tlenoterapię i powolne zwiększanie w dawek epoprostenolu [379]. W związku z tym leczenie PVOD/PCH należy podejmować jedynie w ośrodkach z dużym doświadczeniem w leczeniu PH, a chorych należy poinformować o zagrożeniach. Rozważano podawanie u tych pacjentów inhibitorów angiogenezy, takich jak interferon alfa-2a, ale obecnie nie są one zalecane [379]. Jedyną metodą pozwalającą na wyleczenie PVOD i PCH jest przeszczepienie płuc. Podobnie jak w przypadku IPAHA, nie ma doniesień o nawrotach choroby po przeszczepieniu. Chorych z PVOD/PCH należy kierować już w momencie ustalenia rozpoznania do ośrodka transplantacyjnego w celu dalszej oceny [379].

Zalecenia dotyczące PVOD/PCH podsumowano w tabeli 29.

8. Nadciśnienie płucne w przebiegu chorób lewego serca (grupa 2)

Nadciśnienie płucne jest powszechnym powikłaniem chorób lewego serca (PH-LHD), często występującym jako „objaw” choroby podstawowej [4, 380] i wiąże się z zaawansowaniem choroby; może być powikłaniem każdej LHD, w tym choroby zastawek serca i wady wrodzonej. Jednak najczęściej PH-LHD było badane u pacjentów z niewydolnością

Tabela 29. Zalecenia dotyczące zarostowej choroby żył płucnych i kapilarnej hemangiomatozy płucnej

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo ^c
Rozpoznanie PVOD/PCH można ustalić, oceniając łącznie objawy kliniczne, badanie przedmiotowe, bronchoskopię i zmiany radiologiczne	I	C	[92, 371, 378]
W celu potwierdzenia rozpoznania dziedzicznej postaci PVOD/PCH bez potwierdzenia w badaniu histologicznym należy zidentyfikować bi-alleliczną mutację <i>EIF2AK4</i>	I	B	[28, 376]
Wskazane jest, niezwłocznie po ustaleniu rozpoznania, kierowanie chorych z PVOD/PCH do ośrodka transplantacyjnego w celu odpowiedniej oceny	I	C	[371]
Chorych z PVOD/PCH należy leczyć tylko w ośrodkach o rozległym doświadczeniu w leczeniu PAH ze względu na zagrożenie obrzękiem płuc po rozpoczęciu terapii swoistej dla PAH	Ila	C	[371, 373, 379]

PAH — tętnicze nadciśnienie płucne; PCH — kapilarna hemangiomatoza płucna; PH — nadciśnienie płucne; PVOD — zarostowa choroba żył płucnych

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

^cPiśmiennictwo potwierdzające zalecenia

serca z zachowaną lub obniżoną frakcją wyrzutową [4, 380]. Jeśli jest obecne, PH-LHD powoduje większe nasilenie objawów i gorszą tolerancję wysiłku oraz wywiera negatywny wpływ na rokowanie [4, 380, 381]. W porównaniu z PAH, pacjenci z PH-LHD [szczególnie w przypadku niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową LV (HFrEF)] są często starsi, płci żeńskiej i częściej obecne są u nich współistniejące choroby układu krążenia [382] i większość, jeśli nie wszystkie, cechy zespołu metabolicznego [383].

Prawdziwa częstość występowania PH-LHD w niewydolności serca pozostaje nieznana, głównie dlatego, że definicja PH w badaniach epidemiologicznych została oparta na badaniu echokardiograficznym, z różnymi punktami odcięcia [4, 384]. Inwazyjne pomiary hemodynamiczne odnotowano w ograniczonej liczbie badań z pojedynczych ośrodków [4]. W retrospektywnej analizie wykonanej w dużym centrum leczenia PH, LHD została zidentyfikowana jako przyczyna PH u 36% wszystkich kierowanych pacjentów, z których u 55% obecne było „bierne” PH, zdefiniowane jako TPG < 12 mm Hg [151, 385].

W przypadku LHD PH rozwija się na skutek biernego wstecznego przeniesienia ciśnienia napełniania, co jest głównie uzależnione od funkcji rozkurczowej LV, wzmocnione niedomykalnością mitralną indukowaną wysiłkiem i utratą podatności LA [4]. U niektórych pacjentów te czysto mechaniczne elementy zastoję żylnego mogą wyzwoić kolejną komponentę, złożoną ze skurczu naczyń płucnych, zmniejszonej podaży NO, zwiększonej ekspresji endoteliny, desensytyzację na wazodylatację zależną od peptydów natriuretycznych i remodeling naczyń [4, 380, 386]. Powoduje to dalszy wzrost PAPm przekraczający stopień wzrostu PAWP, co może prowadzić do choroby naczyń płuc, do zwiększenia obciążenia następczego RV i niewydolności RV [4].

Definicja PH i różnica między poza- i przedwłośniczkowym PH opierają się na punktach odcięcia dla wartości wskaźników ciśnieniowych. Wyjaśnia to, dlaczego TPG, czyli różnica między PAPm i PAWP została użyta do odróżnienia „biernego” PH ($TPG < 12$ mm Hg) od „reaktywnego” PH ($TPG \geq 12$ mm Hg) [151]. Jednak to określenie i terminologia były niezadowolające do takiego stopnia, że często używano określenia „*out-of-proportion*” PH-LHD do scharakteryzowania subpopulacji pacjentów ze znacznymi zmianami w krążeniu płucnym [4, 151]. Idealnie byłoby, gdyby to określenie zostało zdefiniowane parametrami hemodynamicznymi, które 1) były markerem choroby, 2) były jak najmniej zależne od zmian w PAWP i objętości wyrzutowej i 3) brały pod uwagę pulsacyjny charakter krążenia płucnego [4, 81]. Przezpłucny gradient ciśnienia jest uzależniony od wszystkich czynników wpływających na PAPm, czyli od przepływu, oporu i ciśnienia napełniania lewego serca [4, 81, 82]. Natomiast na rozkurczowe PAP w porównaniu z PASP i PAPm w mniejszym stopniu wpływa PAWP przy każdym poziomie objętości wyrzutowej [4, 81]. Dlatego DPG (zdefiniowany jako różnica rozkurczowego PAP i PAWP) najlepiej spełnia wymagania potrzebne do zidentyfikowania choroby naczyń płucnych [4, 81]. U osób zdrowych DPG mieści się w zakresie 1–3 mm Hg, a u pacjentów ocenianych z powodu choroby serca (bez przetok) DPG pozostaje w większości przypadków ≤ 5 mm Hg [4, 81, 387].

Ostatnio oceniono znaczenie DPG i TPG w prognozowaniu przeżycia w niewydolności serca [83, 385, 388]. W jednośrodkowym badaniu z udziałem 3107 pacjentów wartość $DPG > 7$ mm Hg była związana z gorszym rokowaniem w podgrupie pacjentów z podwyższonym $TPG > 12$ mm Hg [385]. W innym badaniu obejmującym 463 pacjentów z frakcją wyrzutową $LV < 40\%$ ryzyko zgonu było wyższe u pacjentów z PH, gdy definicję oparto na PVR ($p < 0,01$), z wyższą śmiertelnością u pacjentów z $PVR \geq 3$ WU [387]. Jednak rokowanie nie różniło się w zależności, czy TPG był mniejszy czy większy niż 12 mm Hg [83], co sugeruje, że gradient ten w mniejszym stopniu dyskryminuje chorych, aniżeli PVR, jeśli obecne jest PH. Co ciekawe, autorzy wskazywali, że podatność tętnic płucnych była niezależnym markerem rokowania. Inni badacze również potwierdzają tę obserwację, co wskazuje, że podatność PA jest

nieprawidłowa w niewydolności serca [389], nawet w przypadku braku PH [390]. Wśród 25 450 pacjentów, u których przeszczepiono serce w Stanach Zjednoczonych, u 22,6% obecne było $TPG > 12$ mm Hg [83]. W tej szczególnej sytuacji nie potwierdzono, aby DPG było wskaźnikiem gorszego rokowania. W innym niedawno opublikowanym badaniu wykazano brak wartości prognostycznej DPG, mimo istotnych ograniczeń metodologicznych badania [391]. Ograniczeniem tych badań jest ich retrospektywny charakter, jednak mimo wszystko nie dają one jednoznacznej odpowiedzi na pytanie, która zmienna najlepiej przewiduje rokowanie w PH-LHD. W związku z tym, w celu zachowania spójności z ogólną definicją PH, zaleca się stosowanie kombinacji DPG i PVR do definiowania różnych typów PH-LHD, czyli izolowanego pozawłośniczkowego nadciśnienia płucnego (lpc-PH) i złożonego poza- i przedwłośniczkowego nadciśnienia płucnego (Cpc-PH) (tab. 3).

8.1. ROZPOZNANIE

Przy LHD, a zwłaszcza w niewydolności LV, łatwo można podejrzewać PH poprzez połączenie objawów klinicznych, szczególnych cech echokardiograficznych i innych badań, takich jak EKG i inne techniki obrazowania. Chociaż żadna pojedyncza zmienna nie różnicuje PH-LHD z przedwłośniczkowym PH, to obecność wielu czynników ryzyka i objawów powinna wzbudzić podejrzenie PH-LHD (tab. 30). Nadciśnienie płucne należy podejrzewać u pacjentów, u których występują objawy, których nie można wytłumaczyć innymi przyczynami, cechy niewydolności prawokomorowej i współistniejących chorób związanych z PH, takich jak zespół bezdechu sennego, COPD, przebytą PE i czynniki ryzyka PAH.

Klinicyście nie zaleca się obecnie wykonywania próby obciążenia płynami lub cewnikowania wysiłkowego w celu wykrycia PH-LHD u pacjentów z HFpEF — pierwsze badanie nie jest wystandaryzowane, a w próbie wysiłkowej nieznane są wartości prawidłowe. Ponadto, sugeruje się, że u pacjentów z diagnozą PAH może wystąpić nieprawidłowy wzrost PAWP w odpowiedzi na obciążenie płynami [77].

Wskazania do RHC u pacjentów z PH-LHD, najlepiej w trybie planowym w stanie stabilnym, podano w tabeli 10.

8.2. LECZENIE

Podstawowym celem terapii PH-LHD powinno być optymalne leczenie choroby podstawowej przed rozważeniem zastosowania terapii specyficznej dla PH. Obejmuje to korekcję wady zastawkowej serca, jeśli jest wskazana i agresywne leczenie niewydolności serca z obniżoną funkcją skurczową [4, 392]. Niektórzy pacjenci mogą również skorzystać z niespecyficznych leków rozszerzających naczynia, takich jak azotany i hydralazyne, choć istnieje niewiele dowodów popierających tę strategię [4, 392]. W ciężkiej niewydolności serca, optymalizacja stanu nawodnienia ma kluczowe znaczenie i może wymagać monitorowania inwazyjnego [4, 393]. Ponadto wykazano, że wszczepienie urządzenia wspomagającego LV prowadzi do

Tabela 30. Główne czynniki przemawiające za rozpoznaniem nadciśnienia płucnego w przebiegu choroby lewego serca (grupy 2)

Cechy kliniczne	Zmiany echokardiograficzne	Inne
Wiek > 65 lat	Choroby strukturalne lewego serca - Choroba zastawkowa lewego serca - Powiększenie lewego przedsionka (> 4,2 cm) - Uwypuklenie IAS w prawo - Dysfunkcja LV - Przerost koncentryczny LV i/lub wzrost masy LV	EKG - LVH i/lub LAH - Migotanie/ /trzepotanie przedsionków - LBBB - Obecność załamków Q
Objawy niewydolności lewej komory	Obecność parametrów dopplerowskich wskazujących na podwyższone ciśnienie napełniania LV - Podwyższony stosunek E/e' - Zaburzenia napływu mitralnego większe niż typu 2–3	Inne badania obrazowe - Linie Kerleya B - Płyn w opłucnej - Obrzęk płuc - Powiększenie lewego przedsionka
Cechy zespołu metabolicznego	Brak - Dysfunkcji RV - Śródskurczowego przymknięcia wyrzutu płucnego - Płynu w osierdziu	
Choroba serca w wywiadzie (obecnie lub w przeszłości)		
Przetrwale migotanie przedsionków		

EKG — elektrokardiogram; IAS — przegroda międzyprzedsionkowa; LAH — przerost/powiększenie lewego przedsionka; LBBB — blok lewej odnogi pęczka Hisa; LV — lewa komora; LVH — przerost lewej komory; PA — tętnica płucna; RV — prawa komora

obniżenia ciśnienia w płucach poprzez odciążenie LV bez zwiększenia ryzyka wystąpienia niewydolności RV w okresie po implantacji urządzenia [4, 394, 395]. Należy kontrolować czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego i cechy zespołu metabolicznego [4, 392]. Wskazane jest zidentyfikowanie i leczenie zaburzeń współistniejących prowadzących do PH, czyli COPD, zespół bezdechu sennego i PE. Przeciwnie, nie ma silnych zaleceń opartych dowodach, że należy leczyć HFpEF [392].

Uzasadnieniem do wykorzystania terapii PAH w leczeniu PH-LHD są wyniki badań przeprowadzonych na ostro lub badań krótkoterminowych, w których zastosowano prostanoidy, ERA i inhibitory PDE-5. W większości z tych badań konsekwentnie wykazywano poprawę hemodynamiki, wydolności wysiłkowej i objawów [4, 396]. Jednak badania te obarczone są istotnymi ograniczeniami metodologicznymi (mały rozmiar próbki, badania jednoosrodkowe, niejasny lub brak procesu randomizacji) i w związku z tym nie zapewniają wystarczającej ilości dowodów na poparcie stosowania tych leków w leczeniu klinicznym chorych [4]. Ponadto, nie ma dowodów wskazujących, że ostre zmiany w krążeniu płucnym mogą mieć znaczenie poza okresem poważnej operacji serca, takiej jak przeszczepienie serca i/lub implantacja urządzenia wspomagającego pracę LV [4, 380].

W ostatnim wieloośrodkowym badaniu, kontrolowanym placebo [397], 201 pacjentów z PH w przebiegu skurczowej niewydolności serca przydzielono losowo do 4 ramion porównujących 3 dawki riociguatu (0,5, 1 i 2 mg 3 ×/d.) z placebo przez 16 tygodni. Nie obserwowano wpływu na główny punkt końcowy (zmiana PAPm po 16 tyg.) przy żadnej dawce riociguatu w porównaniu z placebo [397].

Obecnie prowadzone są dwa wieloośrodkowe badania kliniczne w PH-LHD z sildenafilem [SilHF (NCT01616381)] i macitentanem [Melody-1 (NCT02070991)], przy czym jedynie w ostatnim badaniu wymagana jest walidacja w RHC.

Dotychczas nie ma nowych dowodów potwierdzających stosowanie swoistej terapii PAH w PH-LHD, częściowo ze względu na brak badań ze specyficzną stratyfikacją pacjentów z PH i/lub ukierunkowanych na tę szczególną cechę. Takie badania są niezbędne, a pacjenci z Cpc-PH powinni być uwzględnieni w badaniach klinicznych. Zalecenia dotyczące postępowania w PH-LHD wymieniono w tabeli 31.

9. Nadciśnienie płucne w przebiegu chorób płuc i/lub hipoksji (grupa 3)

Patomorfologię, patofizjologię i epidemiologię tych chorób przedstawiono wcześniej (*patrz* punkt 4). Najczęstszymi chorobami płuc związanymi z PH są COPD, śródmiąższowa choroba płuc i jednocześnie występowanie włókienienia płuc i rozedmy (CPFE). Rzadkie choroby, takie jak ziarniniak z komórek Langerhansa lub sarkoidozę uwzględniono w dodatkowej tabeli 8. W jakiegokolwiek chorobie płuc rozwojowi PH towarzyszy pogorszenie wydolności wysiłkowej, nasilenie niedotlenienia i krótszy okres przeżycia [398–400]. Ciężkość PH wykazuje zwykle słaby związek z nasileniem z choroby płuc [401, 402]. Najczęstszym wskaźnikiem obecności PH u tych pacjentów są niewspółmiernie niskie wartości DLCO i niski pCO₂ [401, 402].

Tabela 31. Zalecenia dotyczące postępowania w nadciśnieniu płucnym w przebiegu chorób lewego serca

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo ^c
Zaleca się optymalne leczenie podstawowej choroby serca (np. strukturalnej choroby lewego serca) przed rozważeniem oceny PH-LHD	I	B	[396]
Należy zidentyfikować inne przyczyny PH (np. COPD, zespół bezdechu sennego, PE, CTEPH) i leczyć je, jeśli są takie wskazania, przed rozważeniem oceny PH-LHD	I	C	[396]
Zaleca się przeprowadzanie badań inwazyjnych oceniających PH w okresie optymalnego nawodnienia pacjenta	I	C	
Chorych z PH-LHD i dużą komponentą przedwłośniczkową, na którą wskazuje wysoki DPG i/lub PVR należy kierować do ośrodka specjalistycznego PH w celu przeprowadzenia pełnej diagnostyki i podjęcia indywidualnej decyzji terapeutycznej	IIa	C	
Wartość diagnostyczna testu reaktywności naczyń płucnych nie jest określona u chorych z PH-LHD, z wyjątkiem chorych kierowanych na transplantację serca i/lub wszczepienie urządzenia wspomagającego pracę LV	III	C	[396]
Stosowanie farmakoterapii swoistej dla PAH nie jest zalecane u pacjentów z PH-LHD w przebiegu choroby lewego serca	III	C	[396]

COPD — przewlekła obturacyjna choroba płuc; CTEPH — przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne; DPG — rozkurczowy gradient przezpłucny; LHD — choroba lewego serca; LV — lewa komora; PE — zatorowość płucna; PH — nadciśnienie płucne; PVR — naczyniowy opór płucny

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

^cPiśmiennictwo potwierdzające zalecenia

Klasyfikację hemodynamiczną PH w przebiegu chorób płuc podano w tabeli 32 [20]. W przypadku ciężkiego PH należy wykluczyć inne potencjalne przyczyny, takie jak LHD lub CTEPH. U niektórych pacjentów z chorobami płuc i PH, w szczególności u pacjentów z łagodnymi chorobami płuc, ale ciężkim PH, trudno określić, czy PH jest spowodowane chorobą płuc, czy pacjent cierpi z powodu dwóch chorób,

Tabela 32. Klasyfikacja hemodynamiczna nadciśnienia płucnego w przebiegu chorób płuc [9]

Nazewnictwo	Hemodynamika (cewnikowanie prawego serca)
COPD/IPF/CPFE bez PH	PAPm < 25 mm Hg
COPD/IPF/CPFE z PH	PAPm ≥ 25 mm Hg
COPD/IPF/CPFE z ciężkim PH	PAPm > 35 mm Hg lub PAPm ≥ 25 mm Hg przy niskim rzucie serca (CI < 2,5 l/min, którego nie można wytłumaczyć innymi przyczynami)

CI — wskaźnik sercowy; COPD — przewlekła obturacyjna choroba płuc; CPFE — jednoczesne występowanie włókienia płuc i rozedmy; IPF — idiopatyczne włókienie płuc; PAPm — średnie ciśnienie w tętnicy płucnej; PH — nadciśnienie płucne

czyli PAH i przewlekłej choroby płuc. Takich pacjentów należy przekazać do ośrodka leczącego PH, mającego również doświadczenie w chorobach płuc.

9.1. ROZPOZNANIE

Rozpoznanie PH na podstawie objawów klinicznych może być trudne u osób z chorobą układu oddechowego. Ponadto w COPD obrzęki nie muszą oznaczać niewydolności RV, ponieważ mogą wynikać z wpływu hipoksemii i hiperkapnii na układ renina–angiotensyna–aldosteron. W dodatku współistniejąca LHD, często towarzysząca przewlekłym chorobom układu oddechowego, może przyczyniać się do podwyższenia PAP. Należy przyjąć ogólną zasadę, iż pacjentów z objawami, które są bardziej nasilone niż oczekiwane na podstawie wyników badań czynnościowych płuc powinno się dalej diagnozować, w szczególności za pomocą echokardiografii, aby wykluczyć jednoczesne występowanie LHD lub PH.

Echokardiografia pozostaje najczęściej stosowanym nieinwazyjnym narzędziem diagnostycznym do oceny PH. Wskazania do echokardiografii u pacjentów z chorobami płuc obejmują kliniczne podejrzenie istotnego PH lub ocenę jednocześnie występującej LHD. Należy jednak zauważyć, że wartość diagnostyczna echokardiografii u pacjentów z zaawansowaną chorobą układu oddechowego jest niska [403–405]. Pacjentów z cechami ciężkiego PH ustalonymi na podstawie badania klinicznego lub echokardiografii i/lub z ciężką niewydolnością RV należy przekazać do ośrodka wyspecjalizowanego w leczeniu PH.

Ostateczne rozpoznanie PH ustala się na podstawie pomiarów uzyskanych w RHC. Potencjalne wskazania do RHC w zaawansowanych chorobach płuc obejmują: 1) właściwe rozpoznanie lub wykluczenie PH u kandydatów do leczenia operacyjnego (transplantacja, zmniejszenie objętości płuc), 2) podejrzenie PAH lub CTEPH, 3) epizody niewydolności RV oraz 4) niediagnostyczne badanie echokardiograficzne przy silnym podejrzeniu PH i potencjalnych implikacjach terapeutycznych.

9.2. LECZENIE

Obecnie nie ma swobodnego leczenia PH w przebiegu chorób płuc. Wykazano, że długoterminowe podawanie tlenu częściowo zmniejsza postęp PH w COPD. W toku takiego leczenia PAP rzadko jednak powraca do wartości prawidłowych, a nieprawidłowości strukturalne naczyń płucnych pozostają niezmienione [169]. W chorobach śródmiąższowych płuc rola długotrwałego podawania tlenu w hamowaniu progresji PH jest mniej jasna.

Nie zaleca się leczenia konwencjonalnymi środkami rozszerzającymi naczynia, takimi jak CCB, gdyż mogą one upośledzać wymianę gazową wskutek hamowania skurczu naczyń płucnych w odpowiedzi na hipoksję [406–408] oraz z powodu braku skuteczności w długotrwałym stosowaniu [409, 410].

Liczba badań dotyczących stosowania farmakoterapii swoistej dla PAH jest niewielka, a do tej pory nie ma dowodów pochodzących z RCT, które wskazywałyby, że leki stosowane w PAH poprawiają objawy lub rokowanie u pacjentów z chorobami płuc [411–416].

Podsumowując, pacjenci z chorobami płuc i PH, u których obecna jest hipoksemia powinni otrzymać długoterminowe leczenie tlenem, dostosowane do ogólnych zaleceń dla chorych na COPD. Należy dążyć do optymalizacji terapii podstawowej choroby płuc. Stosowanie leków zatwierdzonych do leczenia PAH nie jest zalecane u pacjentów z PH w przebiegu chorób płuc. Pacjentów z podejrzeniem PAH współistniejącym z ich chorobą płuc (charakteryzujących się łagodnymi nieprawidłowościami w miąższu płuc oraz objawami niewspółmiernymi do zaburzeń w badaniach czynnościowych płuc, a także zmianami hemodynamicznymi charakterystycznymi dla „fenotypu PAH”, tj. ciężkie PH o wysokim PVR i niskim CO) można leczyć zgodnie z zaleceniami PAH, mając na uwadze potencjalny wpływ współistniejącej choroby płuc na objawy i odpowiedź na leczenie.

Zalecenia dotyczące PH w przebiegu chorób płuc podano w tabeli 33.

Tabela 33. Zalecenia dotyczące postępowania w nadciśnieniu płucnym w przebiegu chorób płuc

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo ^c
Zaleca się badanie echokardiograficzne w celu diagnostyki nieinwazyjnej PH w przebiegu chorób płuc	I	C	[403, 405]
Zaleca się kierowanie pacjentów z echokardiograficznymi cechami wysokiego PH i/lub cechami istotnej niewydolności RV do ośrodków specjalistycznych ^d	I	C	
U chorych z PH w przebiegu chorób płuc zaleca się optymalne leczenie podstawowej choroby układu oddechowego, w tym długoterminową tlenoterapię u pacjentów z przewlekłą hipokseją	I	C	[169]
Należy rozważyć skierowanie pacjenta z cechami wysokiego PH/istotnej niewydolności RV do ośrodka specjalistycznego PH w celu zastosowania indywidualnej terapii	IIa	C	
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	C	[169]
U chorych z PH w przebiegu chorób płuc nie zaleca się podawania leków swoistych dla PAH	III	C	[411–416]

CTEPH — przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne; PAH — tętnicze nadciśnienie płucne; PH — nadciśnienie płucne; RHC — cewnikowanie prawego serca; RV — prawa komora

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

^cPiśmiennictwo potwierdzające zalecenia

^dTo zalecenie nie dotyczy chorych w końcowym stadium choroby płuc, u których nie rozważa się transplantacji płuc

10. Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (grupa 4)

Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (CTEPH) jest chorobą prowadzącą do remodelingu PA na skutek przewlekłej niedrożności dużych tętnic płucnych. Skumulowana częstość występowania CTEPH w ciągu pierwszych 2 lat po objawowym incydencie PE wynosi 0,1–9,1% [417]. Duży margines błędów jest prawdopodobnie spowodowany zafałszowaniem związanym z różną częstością kierowania chorych po ostrej PE na badanie mające wykryć CTEPH, brakiem wczesnych objawów i trudnością w różnicowaniu prawdziwie ostrej PE z epizodem ostrej PE nałożonej na wcze-

śniej istniejące CTEPH [418]. Chociaż częstość występowania i dokładna zapadalność roczna na CTEPH jest nieznana, dane wskazują, że choroba ta może wystąpić u około 5 osób na milion mieszkańców na rok [419].

W diagnostyce różnicowej CTEPH należy brać pod uwagę następujące jednostki chorobowe i leczyć je według

aktualnego stanu wiedzy. Te jednostki chorobowe obejmują: naczyniakomięsaka PA, zator komórkami nowotworowymi, pasożyty (torbiel bąblowca), zator ciałem obcym oraz wrodzone lub nabyte zwężenie PA (tab. 4).

10.1. ROZPOZNANIE

Obecnie nie wykonuje się rutynowych badań przesiewowych w kierunku CTEPH po epizodzie PE, znaczna liczba przypadków CTEPH rozwija się bez wcześniejszego ostrego incydentu PE.

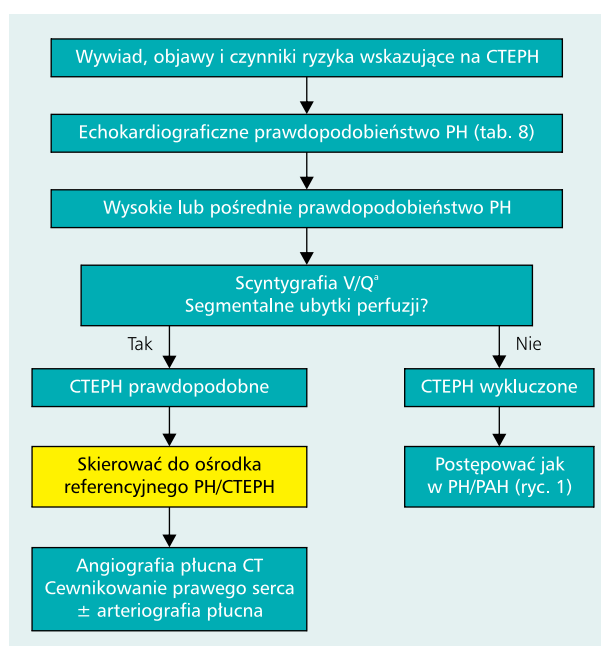
Średni wiek chorych w momencie rozpoznania CTEPH wynosi 63 lata, a częstość występowania u obu płci jest jednakowa [25], chorobę rzadko stwierdza się u dzieci [287, 420]. Objawy podmiotowe i przedmiotowe są niespecyficzne lub nieobecne na początku CTEPH, a objawy niewydolności prawego serca pojawiają się dopiero w zaawansowanym stadium choroby, dlatego też wczesna diagnoza pozostaje wyzwaniem, z medianą czasu 14 miesięcy między wystąpieniem objawów i diagnostyką w wyspecjalizowanym ośrodku [421]. Jeśli występują objawy kliniczne, mogą one przypominać ostrą PE lub IPAH, w tym ostatnim przypadku, obrzęk i krwioplucie występują częściej w CTEPH, a omdlenia są bardziej powszechne w IPAH [422].

Rozpoznanie CTEPH opiera się na wynikach uzyskanych po upływie co najmniej 3 miesięcy skutecznego leczenia przeciwkrzepliwego, w celu odróżnienia tego stanu od podostrego epizodu PE. Obejmują one średnie ciśnienie w PA ≥ 25 mm Hg, z PAWP ≤ 15 mm Hg, co najmniej jedno (segmentowe) zaburzenie perfuzji wykryte podczas scyntygrafii perfuzyjnej płuc i cechy charakterystyczne dla CTEPH obecne w angiografii MDCT, obrazowaniu serca za pomocą CMR lub konwencjonalnej arteriografii płucnej, takie jak zwężenia obrączkowe, siatki wewnątrznacyniowe i przewlekłe całkowite zamknięcia (zmiany stożkowe lub kieszonkowe).

U niektórych pacjentów, zwłaszcza tych z całkowitą jednostronną niedrożnością, hemodynamika płuc w spoczynku może być prawidłowa, mimo objawowej choroby. Postępowanie w tej grupie chorych powinno być takie samo jak w CTEPH. Wciąż brakuje odpowiedniej terminologii, aby określić ten rodzaj przewlekłej zakrzepowo-zatorowej choroby naczyń płucnych.

Na rycinie 3 przedstawiono algorytm diagnozowania CTEPH. Podczas gdy badaniem z wyboru w diagnostyce ostrej PE jest angiografia MDCT, scyntygrafia V/Q płuc pozostaje najważniejszym badaniem obrazowym w rozpoznawaniu CTEPH, ponieważ charakteryzuje się czułością wynoszącą 96–97% i swoistością 90–95% [47]. Tymczasem w IPAH i w PVOD skany perfuzji są albo prawidłowe, albo wykazują ubytki subsegmentalne [377].

Ostatnie prace sugerują, że zarówno scyntygrafia perfuzyjna płuc, jak i nowoczesna angiografia płucna CT są dokładnymi metodami do wykrywania CTEPH, o doskonałej skuteczności diagnostycznej w doświadczonych rękach



Rycina 3. Algorytm diagnostyczny dotyczący przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego; CT — tomografia komputerowa; CTEPH — przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne; PAH — tętnicze nadciśnienie płucne; PH — nadciśnienie płucne; scyntygram V/Q — scyntygrafia wentylacyjno-płucna
*Sama angiografia płucna za pomocą CT może nie wykazać rozpoznania przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego

(czułość 100%, swoistość 93,7% i dokładność 96,5% dla scyntygrafii płuc i odpowiednio 96,1%, 95,2% i 95,6%, dla angiografii płucnej CT) [93, 423, 424].

Angiografia MDCT jest jednym z podstawowych badań w diagnostyce CTEPH [93], ale nie można jedynie za jej pomocą wykluczyć choroby [47]. Angiografia CT może pomóc zidentyfikować powikłania choroby, takie jak poszerzenie PA, powodujące kompresję pnia lewej tętnicy wieńcowej lub kolaterale poszerzonych tętnic oskrzelowych, które mogą prowadzić do krwioplucia.

Tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości obrazuje miąższ płuc i na podstawie tego badania można rozpoznać rozedmę płuc, choroby oskrzeli lub choroby śródmiąższowe płuc, a także zawały, wrodzone deformacje naczyńiowe, osierdziowe lub w obrębie ściany klatki piersiowej. Nierówności perfuzji miąższu płuc ujawniają się jako objaw tak zwanej mozaiki perfuzyjnej, w której ciemne obszary świadczą o względnie zmniejszonym przepływie krwi. Chociaż obraz mozaiki jest częsty w CTEPH, to może on również występować u niemal 12% pacjentów z PAH [425]. Wciąż uważa się, że obrazowanie naczyń płucnych za pomocą MR jest gorsze od CT [426], ale badanie to można stosować zgodnie z lokalną praktyką i doświadczeniem, podobnie jak optyczną koherentną tomografię [427], ultrasonografię wewnątrznacyniową lub angioskopię [428].

Cewnikowanie prawego serca jest podstawowym narzędziem diagnostycznym. U kandydatów do zabiegu chirurgicznego i u chorych bezpośrednio po zabiegu PVR ma znaczenie rokownicze [429]. Ostatnim krokiem na ścieżce diagnostycznej jest selektywna angiografia płuc w projekcji przednio-tylnej i bocznej w celu uwidocznienia obrączkowatych zwężeń, siatek wewnątrznaczyniowych, zachyłków, nierówności ścian, całkowitej obliteracji naczyń, jak również krążenia obocznego oskrzeli. Badanie to jest pomocne w ocenie możliwości technicznych operacji.

10.2. LECZENIE

10.2.1. Leczenie chirurgiczne

Leczeniem z wyboru w tej chorobie jest PEA (ryc. 4). Śmiertelność wewnątrzszpitalna w Europie w ośrodkach specjalistycznych wynosi obecnie jedynie 4,7% [430], a nawet jest niższa w pojedynczych ośrodkach wykonujących dużą liczbę takich zabiegów [431]. U większości pacjentów po zabiegu następuje znaczne złagodzenie objawów i prawie całkowita normalizacja parametrów hemodynamicznych [430–432]. W przeciwieństwie do embolektomii chirurgicznej w ostrej PE, leczenie CTEPH wymaga endarterektomii w środkowej warstwie ściany tętnic płucnych, którą wykonuje się w głębokiej hipotermii i po całkowitym zatrzymaniu krążenia pozaustrojowego [431], bez konieczności zastosowania dodatkowej perfuzji mózgowej [433].

Możliwość przeprowadzenia operacji u pacjentów z CTEPH zależy od wielu czynników, których nie można łatwo

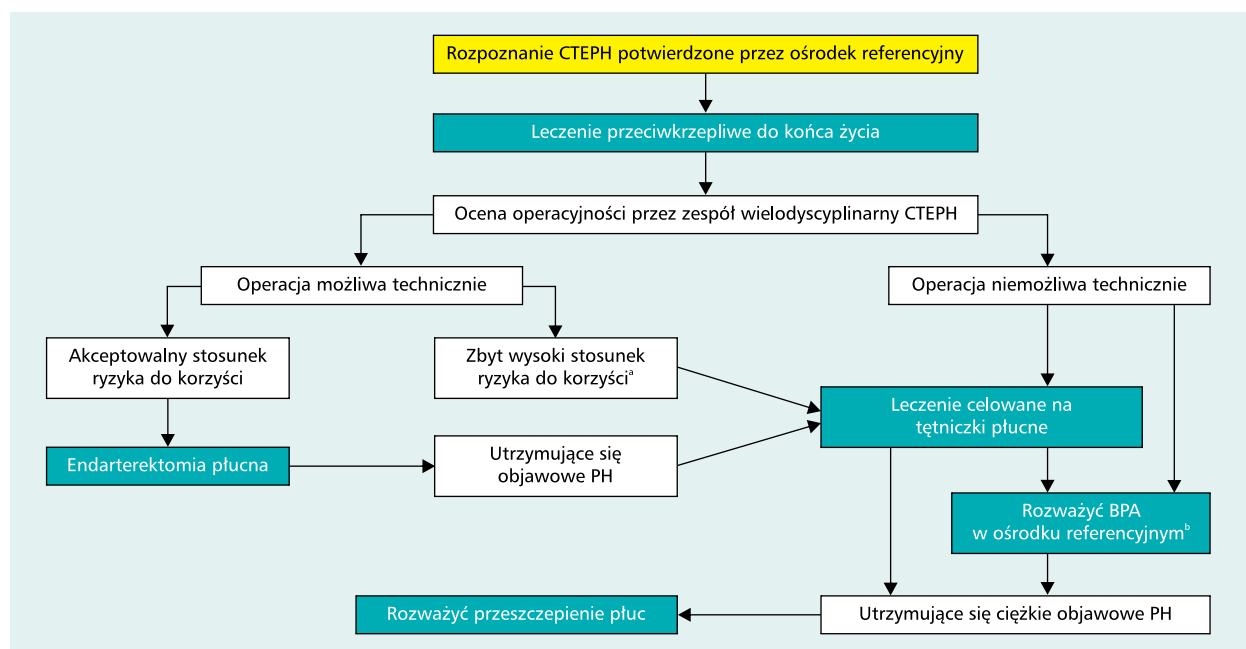
wystandaryzować — obejmują one stan samego pacjenta, wiedzę zespołu chirurgicznego i dostępność oprzyrządowania. Kryteria ogólne obejmują przedoperacyjną II–IV klasę czynnościową WHO-FC i dostępność chirurgiczną skrzeplin w tętnicach głównych, płatowych i segmentowych płuc. Zaawansowany wiek *per se* nie stanowi przeciwwskazania do zabiegu. Nie ma wartości granicznej PVR lub parametru określającego stopień dysfunkcji RV absolutnie wykluczających PEA.

W ciężkich przypadkach zalecany standardem leczenia w ośrodkach wykonujących PEA jest zastosowanie ECMO w okresie pooperacyjnym [434–436]. Wczesny pooperacyjny obrzęk reperfuzyjny może wymagać zastosowania żyłno-tętniczego ECMO, a utrzymywanie się ciężkiego uporczywego PH może stanowić wskazanie do zastosowania żyłno-żylnego ECMO w ramach terapii pomostowej do przeszczepienia płuc w trybie nagłym.

Pacjenci, którzy nie są poddawani operacji lub występuje u nich przetrwałe lub nawracające PH po zabiegu PEA, charakteryzują się złym rokowaniem.

10.2.2. Leczenie zachowawcze

Optymalne leczenie CTEPH składa się z podawania leków przeciwkrzepliwych, moczopędnych i tlenu w przypadku występowania niewydolności RV i hipoksemii. Zaleca się leczenie przeciwkrzepliwie przez całe życie, nawet po PEA. Nie ma żadnych danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa



Rycina 4. Algorytm terapeutyczny dotyczący przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego; BPA — balonowa angioplastyka płucna; CTEPH — przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne; PH — nadciśnienie płucne

^aU pacjentów z operacją technicznie możliwą do wykonania, ale ze zbyt wysokim stosunkiem ryzyka do korzyści można rozważyć wykonanie BPA; ^bW niektórych ośrodkach terapia farmakologiczna i BPA są rozpoczynane jednocześnie

nowych leków przeciwzakrzepowych (NOAC, *non-vitamin K antagonist oral anticoagulants*) w CTEPH. Choć stanowisko to nie jest jednomyślne, obecne dane nie uzasadniają rutynowego umieszczania filtra w IVC. Choroba mikrokrazenia płuc w CTEPH stała się przesłanką do stosowania leków dopuszczonych do leczenia PAH [25]. W kilku nierandomizowanych badaniach wykazano poprawę wydolności fizycznej i parametrów hemodynamicznych [437–439]. Stosowanie tych leków u chorych z CTEPH może być uzasadnione u pacjentów nieoperacyjnych oraz przy zbyt wysokim stosunku ryzyka do korzyści związanym z zabiegiem chirurgicznym (ryc. 2). U pacjentów z przetrwałym lub nawracającym PH po PEA również można zastosować leki dopuszczone do leczenia PAH. Zastosowanie terapii celowanej u chorych operacyjnych w okresie dekompensacji hemodynamicznej w ramach leczenia pomostowego do PEA nie zostało jeszcze poparte dowodami naukowymi.

Stosowanie podwójnego antagonisty endoteliny — bosentanu przez 16 tygodni u 157 pacjentów z nieoperacyjnym CTEPH lub przetrwałym/nawracającym PH po PEA nie wpływało na pierwotny złożony punkt końcowy, jakim był spadek PVR i wzrost dystansu 6-minutowego marszu [440]. Riociguat, rozpuszczalny doustny sGC, podawano 261 spośród 446 pacjentów z nieoperacyjnym CTEPH lub przetrwałym/nawrotowym PH po zabiegu PEA, przez 16 tygodni, co doprowadziło do średniego wzrostu dystansu 6-minutowego marszu o 39 metrów ($p < 0,001$; pierwotny punkt końcowy) oraz zmniejszenia PVR o 246 $\text{dyn}\cdot\text{cm}\cdot\text{s}^{-5}$ ($p < 0,001$; wtórny punkt końcowy), czas do pogorszenia stanu klinicznego nie zmienił się [441].

Przedoperacyjne zastosowanie leczenia farmakologicznego nie jest obecnie zalecane, ponieważ w jednym RCT jego skuteczność była niewielka [442]. W jednym badaniu retrospektywnym nie wykazano żadnej różnicy w przeżyciu, ale u pacjentów leczonych farmakologicznie termin zabiegu ulegał opóźnieniu [442]. Potrzebne są prospektywne badania RCT u chorych mogących potencjalnie odnieść korzyści z leczenia, na przykład u pacjentów z wysokim PVR i technicznie trudną anatomią.

Po PEA pacjenci powinni być kontrolowani w ośrodkach wyspecjalizowanych w leczeniu CTEPH, z co najmniej jedną ocenę hemodynamiczną w okresie 6–12 miesięcy po interwencji.

10.2.3. Leczenie interwencyjne

W 2001 roku Feinstein et al. [443] opublikowali serię opisów 18 pacjentów z nieoperacyjną postacią CTEPH, u których wykonano poszerzenie tętnic płucnych przy pomocy balonu. Mimo znaczącego spadku PAPm u 11 pacjentów wystąpił reperfuzyjny obrzęk płucny, a 3 chorych wymagało zastosowania wentylacji mechanicznej. Ostatnio japońscy badacze udoskonaili BPA poprzez zastosowanie mniejszych balonów, ograniczenie liczby inflacji balonu podczas zabiegu do jednego lub dwóch segmentów naczyniowych płuc oraz

przez zastosowanie obrazowania wewnątrznaczyniowego [444–446]. Średnia liczba sesji na pacjenta potrzebna do uzyskania poprawy parametrów funkcji RV wynosiła 4,8 [57]. Ostrożne podejście polegające na wykonywaniu poszerzania naczyń płucnych tylko w obrębie jednego płata podczas każdej sesji i bardzo ostrożne zastosowanie balonu o niewielkim rozmiarze zmniejszyło częstość występowania reperfuzyjnego obrzęku płuc do 2% w pojedynczych ośrodkach [447]. Podczas gdy BPA wciąż nie jest powszechnie stosowane [448], szybko zyskuje uwagę na całym świecie. Balonowa angioplastyka płucna powinna być wykonywana tylko w doświadczonych ośrodkach i leczących dużą liczbę chorych z CTEPH.

Zalecenia dotyczące CTEPH zestawiono w tabeli 34.

11. Nadciśnienie płucne o niejasnym i/lub wieloczynnikowym mechanizmie (grupa 5)

Nadciśnienie płucne o niejasnym i/lub wieloczynnikowym mechanizmie (grupa 5, tab. 4) obejmuje kilka chorób z różnej patofizjologii. Wspólną cechą tych chorób jest to, że mechanizmy prowadzące do PH są słabo poznane i mogą obejmować skurcz naczyń płucnych, waskulopatię proliferacyjną, ucisk zewnętrzny, niewydolność serca z wysoką CO, obliterację naczyń i niewydolność LV (dodatkowa tab. 8).

Pacjenci ci wymagają starannej diagnozy. Leczenie jest dostosowane do tego rozpoznania, a terapia PH jest drugorzędna. Aksjomat powinien brzmieć „lecz płuca, a nie nadciśnienie”. Brakuje RCT dotyczących stosowania leków zatwierdzonych do leczenia PAH w grupie 5 [450]. Szczególnie ważne jest to, że niektóre z chorób opisanych w dodatkowej tabeli 7 mogą mieć składową żylną (PVOD), która może ulec pogorszeniu przez stosowanie leków rozszerzających tętniczki płucne.

12. Definicja ośrodka referencyjnego zajmującego się leczeniem nadciśnienia płucnego

Tętnicze nadciśnienie płucne jest rzadką chorobą. Ponieważ zasadniczo ośrodki leczące dużą liczbę pacjentów uzyskują najlepsze wyniki, ustanowienie ośrodka referencyjnego jest klinicznie i ekonomicznie bardzo pożądane i wspierane przez organizacje pacjentów. Celem działania takiego ośrodka referencyjnego jest ocena i badanie wszystkich przypadków PH, rutynowe postępowanie u odpowiednio wybranych chorych z PAH i CTEPH obejmujące farmakoterapię swoistą dla PAH, współpraca z innymi zakładami opieki zdrowotnej mająca na celu uzyskanie najlepszych wyników leczenia,

Tabela 34. Zalecenia dotyczące postępowania w przewlekłym zatorowo-zakrzepowym nadciśnieniu płucnym

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo ^c
U pacjentów z dusznością wysiłkową utrzymującą się po incydencie PE należy rozważyć diagnostykę CTEPH	IIa	C	[449]
U wszystkich pacjentów z CTEPH zaleca się leczenie przeciwkrzepliwe do końca życia	I	C	[91]
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	C	[91]
U pacjentów z CTEPH zaleca się chirurgiczną PEA z zatrzymaniem krążenia w głębokiej hipotermii	I	C	[91]
Riociguat zaleca się u objawowych pacjentów, którzy zostali wykluczeni z zabiegu operacyjnego przez zespół CTEPH, w tym co najmniej jednego chirurga doświadczonego w zakresie PEA lub występuje u nich trwałe/nawracające CTEPH po leczeniu chirurgicznym	I	B	[441]
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	B	[437–440]
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	C	[57, 444–446, 448]
Obecnie nie zaleca się wykonywania badań przesiewowych w kierunku CTEPH u bezobjawowych pacjentów po incydencie PE	III	C	[417]

BPA — balonowa angioplastyka płucna; CTEPH — przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne; PAH — tętnicze nadciśnienie płucne; PE — zatorowość płucna; PEA — endarterektomia płucna

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

^cPiśmiennictwo potwierdzające zalecenia

prorowadzenie audytów, badań naukowych i działalności edukacyjnej.

Ośrodki referencyjne będą potrzebowały dostatecznej liczby chorych leczonych długotrwale i nowo kierowanych pacjentów, aby utrzymać swój status. Do ośrodka referencyjnego powinno być kierowanych co najmniej 200 chorych rocznie, przy czym ostatecznie u połowy powinno zostać potwierdzone PAH. W krajach o populacji > 10 milionów, ośrodki dla osób dorosłych powinny najlepiej przyjmować > 300 pacjentów rocznie. Zaleca się, aby pod opieką ośrodka referencyjnego znajdowało się co najmniej 50 chorych z PAH lub CTEPH i ośrodek ten powinien przyjmować na miesiąc co najmniej 2 nowych chorych z udokumentowanym PAH lub CTEPH. Zaleca się, aby w ośrodkach pediatrycznych było przyjmowanych 30–50 pacjentów rocznie. Liczby te mogą być zmodyfikowane zgodnie z charakterystyką kraju (rozkład populacji, utrudnienia geograficzne itp.).

12.1. ZAPLECZE I UMIEJĘTNOŚCI OŚRODKA REFERENCYJNEGO

- Opiekę w ośrodku referencyjnym zapewnia zespół wielospecjalistyczny, obejmujący co najmniej [451–456]:
 - dwóch lekarzy konsultantów (zwykle jeden lub obaj są kardiologami lub pneumonologami) zajmujących się szczególnie PH, zapewniających opiekę ambulatoryjną, szpitalną oraz możliwość zwoływania zebrań zespołu wielospecjalistycznego;
 - wyspecjalizowaną pielęgniarkę kliniczną;
 - radiologa umiejącego prawidłowo oceniać badania obrazowe stosowane w PH;
 - kardiologa lub specjalistę PH z doskonałą znajomością echokardiografii;
 - kardiologa lub specjalistę PH doświadczonego w wykonywaniu oraz interpretacji RHC i testu wazoreaktywności;
 - wsparcie psychologiczne i socjalne;
 - możliwość dojazdu specjalistów na telefon.
- Ośrodek referencyjny musi mieć następujące zaplecze:
 - oddział z personelem o szczególnie dużym doświadczeniu w postępowaniu z chorymi z PH;
 - oddział intensywnej opieki medycznej z odpowiednim doświadczeniem i umiejętnościami;
 - specjalistyczną przychodnię;
 - oddział ratunkowy/izbę przyjęć przypadków nagłych;
 - dostępną diagnostykę laboratoryjną, w tym echokardiografię, badania CT, obrazowe badania radioizotopowe, obrazowanie MR, ultrasonografię, próby wysiłkowe, próby czynnościowe układu oddechowego i pracownię cewnikowania serca;
 - dostęp do pełnego zakresu swoistych dla PAH metod leczenia w danym kraju.
- Ustalone sposoby komunikowania się (np. kryteria kierowania chorych, ścieżka kierowania chorych i protokoły

Tabela 35. Zalecenia dotyczące ośrodka referencyjnego w zakresie nadciśnienia płucnego

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
W ośrodkach referencyjnych wymagane jest, aby opiekę nad chorymi sprawował zespół wielodyscyplinarny (kardiolog, pulmonolog, wyspecjalizowana pielęgniarka kliniczna, radiolog, zespół wsparcia psychologicznego i socjalnego, ekspert dostępny na telefon)	I	C
Ośrodek referencyjny musi mieć zapewnioną bezpośrednią komunikację i ustalone sposoby kierowania pacjentów do innych jednostek opieki zdrowotnej (np. oddział/klinika leczący CTD, poradnia planowania rodziny, oddział/klinika wykonujący PEA, oddział/klinika przeszczepiający płuca, poradnia wrodzonych wad serca u dorosłych)	I	C
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	C
Ośrodek referencyjny powinien przeprowadzać co najmniej 20 testów wazoreaktywności rocznie u chorych z IPAH, HPAH lub DPAH	IIa	C
Ośrodek referencyjny powinien uczestniczyć w wieloośrodkowych badaniach klinicznych dotyczących PAH, w tym w badaniach klinicznych fazy II i III	IIa	C

CTD — choroby tkanki łącznej; CTEPH — przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne; DPAH — PAH wywołane lekami; HPAH — dziedziczne PAH; IPAH — idiopatyczne PAH; PAH — tętnicze nadciśnienie płucne; PEA — endarterektomia płucna

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

- postępowania klinicznego) z innymi klinikami/oddziałami, które nie muszą mieścić się w tym samym ośrodku [452]:
- a) zakład genetyki (dla celów naukowych);
 - b) kliniki/oddziały leczące choroby tkanki łącznej;
 - c) zakład/poradnia planowania rodziny;
 - d) kliniki/oddziały wykonujące PEA;
 - e) kliniki/oddziały przeszczepiające płuca;
 - f) poradnia wrodzonych wad serca u dorosłych.
4. Od ośrodka referencyjnego wymaga się prowadzenia programu audytu klinicznego, oceniającego zgodność postępowania z obowiązującymi wytycznymi, wyniki postępowania i obejmującego analizę przeżywalności. Audyty powinny również obejmować porównanie wyników leczenia w obrębie kraju, jeśli znajduje się w nim więcej niż jeden ośrodek referencyjny.
 5. Ośrodki referencyjne powinny brać udział w zespołowych badaniach naukowych w dziedzinie PAH, w tym w badaniach klinicznych fazy II i III.
 6. Ośrodki referencyjne powinny zapewnić regularne szkolenie w zakresie wszystkich aspektów klinicznych PAH, skierowane do właściwych pracowników ochrony zdrowia. Szkolenie powinno być skierowane zwłaszcza do młodych lekarzy w trakcie specjalizacji oraz lekarzy starszych.
 7. Ośrodki referencyjne powinny wziąć udział w tworzeniu sieci ośrodków leczących PH wewnątrz kraju.
 8. Ośrodki referencyjne powinny nawiązać współpracę z krajowymi i/lub europejskimi stowarzyszeniami chorych z PH.
Zalecenia dotyczące referencyjnego ośrodka PH podsumowano w tabeli 35.

13. Główne przesłania wytycznych

	Klasa ^a	Poziom ^b
Rozpoznanie nadciśnienia płucnego		
Zaleca się wykonanie cewnikowania prawego serca, w celu potwierdzenia rozpoznania tętniczego nadciśnienia płucnego (PAH — grupa 1) oraz do wspierania decyzji terapeutycznych	I	C
U pacjentów z IPAH, HPAH i PAH wywołanym przez leki zaleca się wykonanie badania reaktywności naczyń płucnych w celu zidentyfikowania chorych, którzy mogą być leczeni wysokimi dawkami antagonistów wapnia	I	C
Nasilenie tętniczego nadciśnienia płucnego		
Zaleca się, aby oceniać zaawansowanie choroby u pacjentów z PAH na podstawie danych uzyskanych z panelu badań w tym oceny klinicznej, testów wysiłkowych, markerów biochemicznych, oceny hemodynamicznej i echokardiograficznej (tab. 13 i 14) oraz wykonywać regularne badania kontrolne co 3–6 miesięcy u stabilnych pacjentów (tab. 14)	I	C
Zalecenia dotyczące postępowania ogólnego		
Zaleca się unikania ciąży przez kobiety z tętniczym nadciśnieniem płucnym	I	C
Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego		
W ośrodkach referencyjnych wymagane jest, aby opiekę nad chorymi sprawował zespół wielodyscyplinarny (kardiolog, pulmonolog, wyspecjalizowana pielęgniarka kliniczna, radiolog, zespół wsparcia psychologicznego i socjalnego, ekspert dostępny na telefon)	I	C

→

U pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym niskiego lub pośredniego ryzyka dotychczas nieleczonych zaleca się początkowe leczenie za pomocą leków zarejestrowanych w monoterapii (tab. 19)	I	A
U pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym niskiego lub pośredniego ryzyka dotychczas nieleczonych zaleca się początkową doustną terapię skojarzoną za pomocą zarejestrowanych leków (tab. 20)	I	B
U pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym z niedostateczną odpowiedzią na leczenie początkową monoterapią lub podwójną terapią skojarzoną zaleca się sekwencyjne leczenie skojarzone (tab. 21)	I	B
Zalecenia dotyczące chorób lewego serca i chorób płuc		
Nie zaleca się stosowania terapii zarejestrowanych do leczenia PAH u pacjentów z nadciśnieniem płucnym w przebiegu choroby lewego serca lub chorób płuc	III	C
Zalecenia dotyczące przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego		
U pacjentów z CTEPH i zaleca się chirurgiczną endarterektomię płucną w głębokiej hipotermii przy zatrzymaniu krążenia oraz zaleca się, aby decyzje dotyczące zabiegu operacyjnego i innych metod leczenia (terapii farmakologicznej lub balonowej angioplastyki płucnej) były podejmowane przez wielodyscyplinarny zespół specjalistów	I	C

CTEPH — przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne; HPAH — dziedziczne PAH; IPAH — idiopatyczne PAH; PAH — tętnicze nadciśnienie płucne

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

14. Dodatek

Komisja ESC do spraw Wytycznych Postępowania (CPG): Jose Luis Zamorano, przewodniczący (Hiszpania), Victor Aboyans (Francja), Stephan Achenbach (Niemcy), Stefan Agewall (Norwegia), Lina Badimon (Hiszpania), Gonzalo Barón-Esquivias (Hiszpania), Helmut Baumgartner (Niemcy), Jeroen J. Bax (Holandia), Héctor Bueno (Hiszpania), Scipione Carerj (Włochy), Veronica Dean (Francja), Çetin Erol (Turcja), Donna Fitzsimons (Wielka Brytania), Oliver Gaemperli (Szwajcaria), Paulus Kirchhof (Niemcy/Wielka Brytania), Philippe Kolh (Belgia), Patrizio Lancellotti (Belgia), Gregory Y.H. Lip (Wielka Brytania), Petros Nihoyannopoulos (Wielka Brytania), Massimo F. Piepoli (Włochy), Piotr Ponikowski (Polska), Marco Roffi (Szwajcaria), Adam Torbicki (Polska), Antonio Vaz Carneiro (Portugalia), Stephan Windecker (Szwajcaria).

Narodowe towarzystwa kardiologiczne wchodzące w skład ESC, które były aktywnie zaangażowane w proces recenzowania „Wytycznych ESC/ERS dotyczących rozpoznawania i leczenia nadciśnienia płucnego w 2015 roku”:

Albania: Albanian Society of Cardiology, Sokol Myftiu; **Austria:** Austrian Society of Cardiology, Diana Bonderman; **Azerbejdżan:** Azerbaijan Society of Cardiology, Ibrahimov Firdovsi; **Białoruś:** Belorussian Scientific Society of Cardiologists, Irina Lazareva; **Belgia:** Belgian Society of Cardiology, Michel De Pauw; **Bośnia i Hercegowina:** Association of Cardiologists of Bosnia & Herzegovina, Šekib Sokolović; **Bulgaria:** Bulgarian Society of Cardiology, Vasil Velchev; **Chorwacja:** Croatian Cardiac Society, Maja Čikeš; **Cypr:** Cyprus Society of Cardiology, Josef Antoniou Moutiris; **Dania:** Danish Society of Cardiology, Jens Erik Nielsen-Kudsk; **Estonia:** Estonian Society of Cardiology, Ly Anton; **Finlandia:** Finnish Cardiac Society, Pertti Jääskeläinen; **Francja:** French Society of Cardiology, Fabrice Bauer; **Grecja:** Hellenic Cardiological

Society, George Giannakoulas; **Gruzja:** Georgian Society of Cardiology, Archil Chukhrukidze; **Holandia:** Netherlands Society of Cardiology, Arie P.J. van Dijk; **Islandia:** Icelandic Society of Cardiology, Hjörtur Oddsson; **Irlandia:** Irish Heart Foundation, Sean Gaine; **Izrael:** Israel Heart Society, Doron Menachemi; **Kirgistan:** Kyrgyz Society of Cardiology, Talant Sooronbaev; **Litwa:** Lithuanian Society of Cardiology, Lina Gumbiene; **Luksembourg:** Luxembourg Society of Cardiology, Frederic Lebrun; **Łotwa:** Latvian Society of Cardiology, Ainars Rudzitis; **Macedonia (FYROM):** Macedonian FYR Society of Cardiology, Elizabeta Srbinska-Kostovska; **Malta:** Maltese Cardiac Society, Josef Micallef; **Maroko:** Moroccan Society of Cardiology, Latifa Oukerraj; **Moldawia:** Moldavian Society of Cardiology, Victor Botnaru; **Niemcy:** German Cardiac Society, Christian Opitz; **Norwegia:** Norwegian Society of Cardiology, Arne K. Andreassen; **Polska:** Polish Cardiac Society, Marcin Kurzyński; **Portugalia:** Portuguese Society of Cardiology, Maria João Ribeiro Leite Baptista; **Republika Czeska:** Czech Society of Cardiology, Pavel Jansa; **Rosja:** Russian Society of Cardiology, Olga Moiseeva; **Rumunia:** Romanian Society of Cardiology, Ioan Mircea Coman; **Serbia:** Cardiology Society of Serbia, Branislav S. Stefanović; **Słowacja:** Slovak Society of Cardiology, Iveta Šimková; **Szwajcaria:** Swiss Society of Cardiology, Markus Schwerzmann; **Szwecja:** Swedish Society of Cardiology, Gerhard Wikström; **Tunezja:** Tunisian Society of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Abdallah Mahdhaoui; **Turcja:** Turkish Society of Cardiology, Cihangir Kaymaz; **Ukraina:** Ukrainian Association of Cardiology, Yuriy Sirenko; **Węgry:** Hungarian Society of Cardiology, Kristóf Karlócai; **Wielka Brytania:** British Cardiovascular Society, Gerry Coghlan; **Włochy:** Italian Federation of Cardiology, Michele Emdin.

15. Dodatek internetowy

Wszystkie tabele z dodatku internetowego są dostępne pod adresem: <http://www.escardio.org/Guidelines-&-Education/Clinical-Practice-Guidelines/Pulmonary-Hypertension-Guidelines-on-Diagnosis-and-Treatment-of>.

PATOMORFOLOGIA NADCIŚNIENIA PŁUCNEGO

Różne cechy patomorfologiczne są charakterystyczne dla poszczególnych grup klinicznych nadciśnienia płucnego (PH) [51, 52].

- Grupa 1, tętnicze nadciśnienie płucne (PAH): zmiany patologiczne dotyczą głównie dystalnych tętnic płucnych ($< 500 \mu\text{m}$), w których dochodzi do przerostu błony środkowej, proliferacji i włóknienia błony wewnętrznej, pogrubienia przydanki z łagodnymi lub umiarkowanymi okołonaczyniowymi naciekami zapalnymi i neogenezą limfoidalną, zmian złożonych (splotowate z poszerzeniem naczyń) i zmian zakrzepowych. W formie klasycznej nie dochodzi do zmian w żyłach płucnych.
- Grupa 1': obejmuje głównie zarostową chorobę żył płucnych (PVOD), która dotyczy żył przegrodowych i żyłek przedprzegrodowych z włókniejącymi zmianami zwężającymi światło, pogrubienia mięśniówki żył, niejednorodnej proliferacji kapilar z kapilarną hemangiomatozą płucną (PCH), obrzękiem płuc, bezobjawowymi krwotokami do pęcherzyków płucnych, poszerzeniem naczyń chłonnych, powiększeniem węzłów chłonnych (przekształcenie naczyń zatok) i naciekami zapalnymi. W obrębie dystalnych tętnic płucnych dochodzi do przerostu błony środkowej i włóknienia błony wewnętrznej.
- Grupa 1'': przetrwałe nadciśnienie płucne noworodków (PPHN) charakteryzujące się zmianą reaktywności i budowy naczyń oraz zmniejszeniem gęstości naczyń płucnych i liczby pęcherzyków płucnych.
- Grupa 2: PH w przebiegu choroby lewej części serca (LHD) charakteryzujące się poszerzeniem i pogrubieniem żył płucnych, poszerzeniem włóknicek płucnych, obrzękiem śródmiąższowym, krwotokami do pęcherzyków płucnych oraz poszerzeniem naczyń limfatycznych i powiększeniem węzłów chłonnych. Może dochodzić do zmian w dystalnych tętnicach płucnych polegających na przerostu błony środkowej i włóknieniu błony wewnętrznej.
- Grupa 3: PH w przebiegu chorób płuc i/lub hipoksji charakteryzujące się przerostem błony środkowej, proliferacją zwężającą błony wewnętrznej dystalnych tętnic płucnych i pogrubieniem mięśniówki tętniczek. W obrębie zmian rozedmowych i włókniejących może dochodzić do zniszczenia łożyska naczyniowego o różnym stopniu nasilenia.
- Grupa 4: PH w przebiegu przewlekłej niedrożności PA — w przewlekłym zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniu

Dodatkowa Tabela 1. Skrócona klasyfikacja kliniczna nadciśnienia płucnego (uaktualniono na podstawie Simonneau i wsp. [1])

1. Tętnicze nadciśnienie płucne (PAH)
1.1. Idiopatyczne
1.2. Dziedziczne 1.2.1. Mutacje <i>BMPT2</i> 1.2.2. Inne mutacje
1.3. Wywołane przez leki lub toksyny
1.4. PAH związane z: 1.4.1. Choroby tkanki łącznej 1.4.2. Zakażenie HIV 1.4.3. Nadciśnienie wrotne 1.4.4. Wad wrodzonych serca (tab. 6) 1.4.5. Schistosomatoza
1'. Choroba zarostowa żył płucnych i/lub kapilarna hemangiomatoza płucna
1''. Przetrwałe nadciśnienie płucne noworodków
2. Nadciśnienie płucne spowodowane chorobą lewej części serca
2.1. Zaburzenia czynności skurczowej lewej komory
2.2. Zaburzenia czynności rozkurczowej lewej komory
2.3. Wady zastawkowe
2.4. Wrodzone/nabyte zawężenie drogi napływu/odpływu lewej komory lub kardiomiopatie wrodzone
2.5. Inne
3. Nadciśnienie płucne w przebiegu chorób płuc i/lub hipoksji
3.1. Przewlekła obturacyjna choroba płuc
3.2. Śródmiąższowa choroba płuc
3.3. Inne choroby płuc z mieszanymi zmianami restrykcyjnymi i obturacyjnymi
3.4. Zaburzenia oddychania w czasie snu
3.5. Zaburzenia wentylacji pęcherzykowej
3.6. Przewlekła ekspozycja na duże wysokości
3.7. Wady rozwojowe płuc (dodatkowa tab. 3)
4. Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne i inne zawężenia tętnic płucnych
4.1. Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne
4.2. Inne zawężenia tętnic płucnych
5. Nadciśnienie płucne o niewyjaśnionym i/lub wieloczynnikowym patomechanizmie
5.1. Choroby układu krwiotwórczego
5.2. Choroby układowe
5.3. Zaburzenia metaboliczne
5.4. Inne

płucnym (CTEPH) dochodzi do powstania zorganizowanych skrzeplin mocno przytwierdzonych do błony środkowej tętnic płucnych w obrębie tętnic płucnych sprężystych, zastępując prawidłową błonę środkową. Te zmiany mogą zamykać światło naczynia lub powodować zwężenia różnego stopnia, prowadzą do powstania

„przepon” i pasm w świetle naczyń [53]. W obszarach z zachowanym przepływem może rozwinąć się arteriopatía płucna podobna do PAH (z wyjątkiem zmian spłotowatych, które rzadko występują w CTEPH) oraz może wystąpić niejednorodna (rozproszona) przebudowa postkapilar związana z żylnym przeciekiem oskrzelowo-płucnym [54, 55]. Mogą wzrastać naczynia krążenia obocznego (od tętnic oskrzelowych, międzyżebrowych, przeponowych i wieńcowych), które zapewniają ukrwienie obszarów umiejscowionych dystalnie od miejsca całkowitej niedrożności.

- Grupa 5: PH o nieustalonym bądź wieloczynnikowym patomechanizmie obejmująca kilka niejednorodnych stanów chorobowych o rozmaitych obrazach klinicznych, których etiologia pozostaje niejasna lub jest wieloczynnikowa.

PATOFIZJOLOGIA NADCIŚNIENIA PŁUCNEGO

Rozmaite grupy kliniczne PH [56–58] charakteryzujące się odmiennymi cechami patofizjologicznymi.

- Grupa 1: PAH charakteryzuje się wieloczynnikową patofizjologią. Nadmierna wazokonstrykcja jest związana z zaburzeniami czynności lub ekspresji kanałów potasowych w komórkach mięśni gładkich i dysfunkcją śródbłónka prowadzącą do przewlekłego zaburzenia wytwarzania czynników antyproliferacyjnych i rozszerzających naczynia, takich jak tlenek azotu (NO) i prostacykliny, wraz z nadmiernym wytwarzaniem czynników zwężających naczynia i substancji proliferacyjnych, takich jak tromboksan A2 i endotelina 1. Wiele z tych zaburzeń prowadzi do wzrostu napięcia naczyniowego i sprzyja przebudowie naczyń, prowadząc do proliferacji komórek śródbłónka i mięśni gładkich oraz fibroblastów i pericytów. Czynniki wzrostu, takie jak płytkowy czynnik wzrostu, czynnik wzrostu fibroblastów, transformujący czynnik wzrostu β (TGF- β) i białka morfogenetyczne kości odgrywają rolę w procesie przebudowy. Zmniejszona ekspresja receptora 2 dla białka morfogenetycznego kości (BMPR2) przyczynia się do patofizjologii dziedzicznego i innych form PAH. Inne typy komórek (komórki zapalne i płytki krwi) oraz mediatory (cytokiny, chemokiny, serotonina itp.) odgrywają rolę w PAH. U pacjentów z PAH wykazano zaburzenia prozakrzepowe, a skrzepliny występują zarówno w małych dystalnych tętnicach płucnych, jak i w proksymalnych sprężystych tętnicach płucnych. Autoimmunizacja jest obecna w podgrupach pacjentów z PAH, na co wskazuje obecność krążących autoprzeciwciał rozpoznających komórki naczyń płucnych i wykrycie neogenezy limfoidalnej w płucach chorych z idiopatycznym PAH (IPAH).
- Grupa 1': W PVOD bi-allelowa mutacja *EIF2AK4*, proces zapalny i narażenie na czynniki toksyczne prowadzą do uszkodzenia oksydacyjnego i zapalnego.

Dodatkowa Tabela 2. Klasyfikacja anatomiczno-patofizjologiczna wrodzonych przecieków systemowo-płucnych związanych z tętniczym nadciśnieniem płucnym (zmodyfikowano na podstawie Simonneau i wsp. [2])

1. Rodzaj
1.1. Przecieki proste zlokalizowane przed zastawką trójdzielną
1.1.1. Ubytek przegrody międzyprzedsionkowej (ASD)
1.1.1.1. Typu otworu wtórnego
1.1.1.2. Typu zatoki żyłnej
1.1.1.3. Typu otworu pierwotnego
1.1.2. Całkowity lub częściowy nieprawidłowy spływ żył płucnych, bez zawężenia
1.2. Proste przecieki dystalne od zastawki trójdzielnej
1.2.1. Ubytek przegrody międzykomorowej (VSD)
1.2.2. Drożny przewód tętniczy
1.3. Przecieki złożone
Należy je opisać i określić dominujący efekt
1.4. Złożone wady wrodzone serca
1.4.1. Całkowity wspólny kanał przedsionkowo-komorowy
1.4.2. Wspólny pień tętniczy
1.4.3. Wady równoważne fizjologii pojedynczej komory bez utrudnienia przepływu płucnego
1.4.4. Przełożenie wielkich pni tętniczych z VSD (bez zawężenia płucnego) i/lub drożny przewód tętniczy
1.4.5. Inne
2. Pomiary (określić dla każdego ubytku, jeśli istnieje więcej niż jeden)
2.1. Hemodynamiczne (określić Qp/Qs)^a
2.1.1. Ubytek restrykcyjny (gradient ciśnienia przez ubytek)
2.1.2. Nierestrykcyjny
2.2. Anatomiczne^b
2.2.1. Mały lub umiarkowany (ASD $\leq$ 2,0 cm i VSD $\leq$ 1,0 cm)
2.2.2. Duży (ASD $>$ 2,0 cm i VSD $>$ 1,0 cm)
3. Kierunek przecieku
3.1. Głównie systemowo-płucny
3.2. Głównie płucno-systemowy
3.3. Dwukierunkowy
4. Towarzyszące wady/nieprawidłowości dotyczące serca i poza nim
5. Określić, czy wykonano operacyjną korektę
5.1. Nie operowano
5.2. Po operacji paliatywnej (określić rodzaj operacji i wiek, kiedy ją wykonano)
5.3. Po operacji naprawczej (określić rodzaj operacji i wiek, kiedy ją wykonano)

^aStosunek przepływu płucnego (Qp) do systemowego (Qs)

^bWielkość ubytku odnosi się do osób dorosłych

- Grupa 1'': W PPHN dysfunkcja komórek śródbłónka (ze zmniejszeniem produkcji i aktywności NO) i zaburzenia mechanizmów naczyniotwórczych są podłożem zaburzeń wzrostu naczyń krwionośnych płuc.

- Grupa 2: PH w przebiegu LHD — mechanizmy odpowiedzialne za wzrost ciśnienia w tętnicy płucnej (PAP) obejmują wsteczne bierne przenoszenie podwyższonego ciśnienia żylnego (izolowane pozawłósniczkowe PH, tab. 3). W tych przypadkach opór naczyniowy płuc (PVR), mieści się w normalnym zakresie. W innych przypadkach PAP rośnie bardziej niż ciśnienie zaklinowania w tętnicy (PAWP), co prowadzi do wzrostu PVR (złożone poza- i przedwłósniczkowe PH, tab. 3). Podwyższenie PVR jest spowodowane zwiększeniem napięcia naczynioruchowego tętnic płucnych i/lub utrwaloną przebudową oporowych tętnic płucnych [59] — pierwsza składowa odczynowego PH jest odwracalna w warunkach ostrych prób farmakologicznych, natomiast druga, charakteryzująca się przerostem błony środkowej i proliferacją błony wewnętrznej tętniczek płucnych, nie reaguje na ostre podanie leków [60].
- Grupa 3: PH w przebiegu chorób płuc i/lub hipoksji — mechanizmy odpowiedzialne obejmują wazokonstrykcję naczyń związaną z hipoksją, napężenie mechaniczne związane z nadmiernym upowietrznieniem płuc, zanik naczyń włosowatych oraz działanie zapalne i toksyczne dymu papierosowego. Istnieją również dane wskazujące na zaburzenie równowagi między śródbłonkowymi czynnikami wazokonstrykcyjnymi i wazodylatacyjnymi.
- Grupa 4: PH w przebiegu przewlekłej niedrożności PA — uważa się, że ważnym procesem patofizjologicznym CTEPH jest brak rezolucji ostro nagromadzonych zmian zakrzepowych, które później ulegają zwłóknieniu i prowadzą do mechanicznego zwężenia tętnic płucnych. Jednak teoria mechanistyczna, zakładająca, że CTEPH jest chorobą spowodowaną wyłącznie obliteracją centralnych tętnic płucnych przez zatory płuc jest zbyt uproszczona. Po zatorowości płucnej (PE) może dochodzić do przebudowy naczyń płucnych modyfikowanej przez zakażenie, procesy immunologiczne, zapalne i związane z krążącymi oraz naczyniowymi komórkami progenitorowymi. Istotny statystycznie związek z CTEPH stwierdzono jedynie dla kilku specyficznych czynników prozakrzepowych, takich jak przeciwciała antyfosfolipidowe, antykoagulant toczeniowy i podwyższenie czynnika VIII, natomiast nie wykazano jednoznacznie zaburzeń fibrynolizy. Choroba mikronaczyniowa może być związana ze zwiększoną siłą ścinającą (*shear stress*) w obszarach z zachowanym przepływem, przebudową pozawłósniczkową spowodowaną żylnym przeciekiem oskrzelowo-płucnym, podwyższonym ciśnieniem, procesem zapalnym oraz uwalnianiem cytokin i mediatorów wazotroficznych [55].
- Grupa 5: Z definicji, patofizjologia w tej grupie jest albo niewyjaśniona albo wieloczynnikowa.

Dodatkowa Tabela 3. Wady rozwojowe płuc związane z nadciśnieniem płucnym (zmodyfikowano na podstawie Ivy i wsp. [3])

1. Wrodzona przepuklina przepony
2. Dysplazja oskrzelowo-płucna
3. Dysplazja włósniczek płucnych (ACD)
4. ACD z nieprawidłowym położeniem żył
5. Hipoplazja płuc („pierwotna” lub „wtórna”)
6. Nieprawidłowości dotyczące białka surfaktantu
a) Niedobór białka B surfaktantu
b) Niedobór białka C surfaktantu
c) Mutacja transportera ABCA3
d) Mutacja tarczycowego czynnika transkrypcyjnego <i>l/Nkx2.1 homeobox</i>
7. Glikogenoza śródmiąższowa płuc
8. Proteinoza pęcherzykowa płuc
9. Limfangiektazja płucna

Dodatkowa Tabela 4. Droga podania, okres półtrwania, zakres dawek, sposób zwiększania dawek i czas podawania leków najczęściej stosowanych w testach reaktywności naczyń płucnych

Lek	Droga podania	Okres półtrwania	Zakres dawek ^d	Zwiększanie dawki ^e	Czas podawania ^f	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo ^c
tlenek azotu	inh	15–30 s	10–20 ppm	—	5 min ^g	I	C	[4, 5]
epoprostenol	i.v.	3 min	2–12 ng/kg/min	2 ng/kg/min	10 min	I	C	[4, 6]
adenozyna	i.v.	5–10 s	50–350 µg/kg/min	50 µg/kg/min	2 min	IIa	C	[7]
iloprost	inh	30 min	5–20 µg	—	15 min	IIb	C	[8]

inh — wziewnie; i.v. — dożylnie; NO — tlenek azotu; ppm — jednostki na milion

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

^cPiśmiennictwo potwierdzające zalecenia

^dPodano sugerowaną dawkę wstępną i maksymalną tolerowaną

^eZwiększanie dawek na poszczególnych etapach podawania leku

^fCzas trwania każdego etapu podawania leku

^gDla NO sugeruje się tylko jeden etap podawania w ramach podanych dawek

Dodatkowa Tabela 5. Klasyfikacja czynnościowa w nadciśnieniu płucnym, zmodyfikowana na podstawie klasyfikacji czynnościowej NYHA, zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia z 1998 roku [9]

Klasa I — Chorzy z nadciśnieniem płucnym bez ograniczeń aktywności fizycznej. Zwykła aktywność fizyczna nie powoduje (nadmiernej) duszności ani zmęczenia, bólu w klatce piersiowej ani stanu przedmldeniowego
Klasa II — Chorzy z nadciśnieniem płucnym powodującym niewielkie ograniczenie aktywności fizycznej. Bez dolegliwości w spoczynku. Zwykła aktywność fizyczna powoduje (nieproporcjonalną) duszność lub zmęczenie, ból w klatce piersiowej lub stan przedmldeniowy
Klasa III — Chorzy z nadciśnieniem płucnym powodującym znaczne ograniczenie aktywności fizycznej. Bez dolegliwości w spoczynku. Aktywność mniejsza od zwykłej powoduje duszność, zmęczenie, ból w klatce piersiowej lub stan przedmldeniowy
Klasa IV — Chorzy z nadciśnieniem płucnym niezdolni do podejmowania jakiegokolwiek aktywności fizycznej bez pojawienia się objawów. Mają objawy niewydolności RV. Duszność i/lub zmęczenie mogą występować już w spoczynku. Wszelka aktywność fizyczna nasila objawy

NYHA — *New York Heart Association*; RV — prawa komora

PROGRAM BADAŃ PRZESIEWOWYCH W TĘNICZYM NADCIŚNIENIU PŁUCNYM

Rokowanie u pacjentów z PAH jest znacznie gorsze w zaawansowanym stadium choroby [61, 62]. Leczenie swoiste PAH opóźnia moment pogorszenia stanu klinicznego [63] i coraz więcej danych wskazuje, że wczesne rozpoczęcie leczenia poprawia rokowanie długoterminowe [13, 63, 64]. Badania przesiewowe polegają na systematycznym przeprowadzaniu testu w celu identyfikacji osób z grupy o wystarczająco podwyższonym ryzyku konkretnego schorzenia i przeprowadzenia u nich dalszych badań lub bezpośrednich działań prewencyjnych, chociaż osoby te nie zgłosiły się do lekarza z powodu objawów związanych z tą chorobą [65]. Dlatego badania przesiewowe dla PH/PAH odnoszą się do bezobjawowych osób należących do grup, w których PH/PAH jest bardzo rozpowszechnione, takich jak pacjentów z twardziną układową (SSC) [66, 67], osób z mutacją *BMPR2* lub krewnych chorych z dziedzicznym PAH (HPAH) [68], pacjentów z anemią sierpowatą i chorych z nadciśnieniem wrotnym kierowanych na transplantację wątroby [69].

Badanie przesiewowe powinno być nieinwazyjne, powtarzalne, związane z wysoką ujemną wartością predykcyjną dla danej jednostki chorobowej i opłacalne [61]. W PH/PAH metody te obejmują badania czynnościowe płuc (PFT), echokardiografię i stężenie krążących biomarkerów. W sklerodermii PFT, a zwłaszcza zmiana pojemności dyfuzyjnej płuc dla tlenu węgla (DLCO), jest od dawna stosowane jako badanie przesiewowe [70, 71]. Wykazano zwiększone ryzyko PAH u dorosłych chorych z SSC z DLCO < 60% war-

tości przewidywanej [67]. Istnieje teraz dodatkowy dowód wskazujący, że markery [N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP)] [72, 73], samodzielnie lub w połączeniu z PFT [74], mogą identyfikować pacjentów z wyższym ryzykiem wystąpienia SSC-PAH. Wynik ostatniego badania u pacjentów poddawanych cewnikowaniu prawego serca (RHC) w ramach oceny SSC wskazuje, że w przypadku braku PH, wzrost gradientu ciśnienia przezpłucnego (TPG) związany był z większym ryzykiem rozwoju przedwłośniczkowego PH w dalszej obserwacji [75]. Echokardiografia w spoczynku pozostaje najlepszym sposobem na oszacowanie podwyższonego ciśnienia płucnego. Badanie to zostało wykorzystane w dużych programach przesiewowych u chorych z SSC-PAH [67, 76] ze stratyfikacją pacjentów w zależności od wartości skurczowego PAP oszacowanego na podstawie prędkości fali zwrotnej trójdzielnej (TRV). Zalecenia dotyczące postępowania diagnostycznego według echokardiograficznego prawdopodobieństwa PH u bezobjawowych pacjentów, z czynnikami ryzyka dla PAH lub CTEPH lub bez tych czynników przedstawiono w dodatkowej tabeli 9. Natomiast echokardiografia wysiłkowa wiąże się z wieloma ograniczeniami technicznymi oraz metodologicznymi i nie jest zalecana jako badanie przesiewowe w PH/PAH [77–81].

W ostatnich badaniach w SSC oraz u pacjentów z anemią sierpowatą wykazano, że bezobjawowi pacjenci z PAH mogą nie zostać wykryci w badaniach przesiewowych z zastosowaniem echokardiografii dopplerowskiej (wynik fałszywie ujemny), podkreślając potrzebę podejścia wieloetapowego. W badaniu DETECT u chorych z SSC zaproponowano złożony schemat wykrywania PAH [67]. W tym badaniu u dorosłych pacjentów z SSC z 3-letnim czasem trwania choroby i DLCO < 60% wartości przewidywanej wykonano badania nieinwazyjne i RHC. Zaproponowano stopniowane podejście w celu wykrycia PAH oparte na 6 prostych parametrach klinicznych i biologicznych, które w 1. kroku algorytmu określały wskazania do skierowania pacjenta na badanie echokardiograficzne. W kroku 2. na podstawie wyniku parametrów klinicznych i biologicznych oraz dwóch zmiennych z badania echokardiograficznego określano wskazania do wykonania RHC. Na podstawie algorytmu DETECT zalecono RHC u 62% pacjentów (odsetek skierowań) i nie wykryto 4% pacjentów z PAH (wyniki fałszywie ujemne). Spośród chorych skierowanych na RHC u 19% potwierdzono PAH [67]. Takie podejście przesiewowe jest interesujące, ale obecnie nie ma informacji na temat długotrwałych efektów u bezobjawowych pacjentów z SSC-PAH biorących udział w badaniu DETECT. Warto zauważyć, że w badaniu DETECT nie przedstawiono zaleceń dotyczących pacjentów z DLCO ≥ 60% wartości przewidywanej, a wyniki badania muszą zostać zweryfikowane w innej grupie chorych. Poza początkowym badaniem przesiewowym nieznana jest częstotliwość wykonywania badań nieinwazyjnych u bezobjawowych pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia PAH. Zaproponowano wykonywanie przesiewowego bada-

Dodatkowa Tabela 6A. Charakterystyka kontrolowanych randomizowanych klinicznych badań w tętniczym nadciśnieniu płucnym z zastosowaniem leków wpływających na szlak endoteliny (antagoniści receptora endoteliny)

Badany lek	Badanie	Liczba pacjentów	Czas trwania (tyg.)	Leczenie towarzyszące	Pierwotny punkt końcowy	Główny wynik
ambrisentan	ARIES-1 [10]	202	12	Brak	6MWD	Poprawa 6MWD, brak poprawy TTCW
	ARIES-2 [10]	192	12	Brak	6MWD	Poprawa 6MWD, poprawa TTCW
bosentan	Study-351 [11]	32	12	Brak	6MWD	Poprawa 6MWD, poprawa TTCW
	BREATHE-1 [12]	213	16	Brak	6MWD	Poprawa 6MWD, poprawa TTCW
	EARLY [13]	185	24	Brak lub sildenafil (16%)	PVR, 6MWD	Poprawa PVR, poprawa TTCW, brak poprawy 6MWD
	BREATHE-5 [14]	54	12	Brak	SaO ₂ , PVR	Poprawa PVR, poprawa 6MWD
	COMPASS-2 [15]	334	99	sildenafil	TTCW	Brak poprawy TTCW, poprawa 6MWD, poprawa NT-proBNP
macitentan	SERAPHIN [16]	742	115	Brak lub sildenafil, lub iloprost wziewnie	TTCW	Poprawa TTCW w monoterapii i w terapii łączonej

6MWD — dystans w teście 6-minutowego marszu; NT-proBNP — N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B; PVR — naczyniowy opór płucny; SaO₂ — saturacja krwi tlenem; TTCW — czas do pogorszenia klinicznego

Dodatkowa Tabela 6B. Charakterystyka kontrolowanych randomizowanych klinicznych badań w tętniczym nadciśnieniu płucnym z zastosowaniem leków wpływających na szlak tlenu azotu (rozpuszczalne stymulatory cykazy guanylowej, inhibitory fosfodiesterazy typu 5)

Badany lek	Badanie	Liczba pacjentów	Czas trwania (tyg.)	Leczenie towarzyszące	Pierwotny punkt końcowy	Główny wynik
riociguat	PATENT [17]	443	12	Brak lub bosentan, lub prostanoidy	6MWD	Poprawa 6MWD, poprawa parametrów hemodynamicznych
	PATENT plus [18]	30	18	sildenafil	SBP w pozycji leżącej	Zakończona z powodu nadmiaru SAE w grupie aktywnie leczonej
sildenafil	SUPER-I [19]	227	12	Brak	6MWD	Poprawa 6MWD, brak poprawy TTCW
	Sastry [20]	22	12	Brak	TT	Poprawa TT
	Singh [21]	20	6	Brak	6MWD	Poprawa 6MWD
	PACES [22]	264	16	epoprostenol	6MWD	Poprawa 6MWD, poprawa parametrów hemodynamicznych oraz TTCW
	Iversen [23]	20	12	bosentan	6MWD	Brak poprawy 6MWD
	Pfizer study A1481243	103	12	bosentan	6MWD	Brak poprawy 6MWD
tadalafil	PHIRST [24]	405	16	Brak lub bosentan (54%)	6MWD	Poprawa 6MWD (w grupie leczonej bosentanem +23 m, 95% CI: od -2 do 48 m), poprawa TTCW
wardenafil ^a	EVALUATION [25]	66	12	Brak	6MWD	Poprawa 6MWD, poprawa TTCW

6MWD — dystans w teście 6-minutowego marszu; SAE — poważne zdarzenie niepożądane; SBP — systemowe skurczowe ciśnienie tętnicze; TTCW — czas do pogorszenia klinicznego; TT — test wysiłkowy na bieżni

^aLek ten nie jest zatwierdzony przez *European Medicines Agency* w chwili publikacji niniejszego dokumentu

Dodatkowa Tabela 6C. Charakterystyka kontrolowanych randomizowanych klinicznych badań w tętniczym nadciśnieniu płucnym z zastosowaniem leków wpływających na szlak prostacyklinowy (analogi prostacyklin i agoniści receptora prostacyklinowego)

Badany lek	Badanie	Liczba pacjentów	Czas trwania (tyg.)	Leczenie towarzyszące	Pierwotny punkt końcowy	Główny wynik
beraprost ^a	ALPHABET [26]	130	12	Brak	6MWD	Poprawa 6MWD, brak poprawy parametrów hemodynamicznych
	Barst [27]	116	52	Brak	CW	CW
epoprostenol	Rubin [28]	23	12	Brak	6MWD	Poprawa 6MWD, poprawa parametrów hemodynamicznych
	Barst [29]	81	12	Brak	6MWD	Poprawa 6MWD, poprawa parametrów hemodynamicznych, poprawa przeżycia
	Badesch [30]	111	12	Brak	6MWD	Poprawa 6MWD
iloprost wziewny	AIR [31]	203	12	Brak	6MWD i FC	Poprawa 6MWD i WHO-FC, poprawa parametrów hemodynamicznych na szczycie działania leku
	STEP [32]	67	12	bosentan	6MWD	Poprawa 6MWD ($p = 0,051$), poprawa TTCW
	COMBI [33]	40	12	bosentan	6MWD	Zakończona z powodu braku efektu, brak poprawy 6MWD, brak poprawy klinicznej
treprostinil	SC-Pivotal study [34]	470	12	Brak	6MWD	Poprawa 6MWD, poprawa parametrów hemodynamicznych, ból w miejscu wkłucia (podawania leku)
	Wziewnie ^a TRIUMPH [35]	235	12	bosentan lub sildenafil	6MWD	Poprawa 6MWD (+20 m na szczycie dawki, +12 m przy stężeniu minimalnym leku), brak poprawy TTCW
	<i>p.o.</i> ^a Freedom M [36]	185	16	Brak	6MWD	Poprawa 6MWD (+26 m na szczycie dawki, +17 m przy stężeniu minimalnym leku), brak poprawy TTCW
	<i>p.o.</i> ^a Freedom C1 [37]	354	16	ERA i/lub inhibitor PDE-5	6MWD	Brak poprawy 6MWD, brak poprawy TTCW
	<i>p.o.</i> ^a Freedom C2 [38]	310	16	ERA i/lub inhibitor PDE-5	6MWD	Brak poprawy 6MWD, brak poprawy TTCW
selexipag ^a	Phase-2 [39]	43	17	ERA i/lub inhibitor PDE-5	PVR	Poprawa PVR, brak poprawy 6MWD
	GRIPHON [40]	1156	74	ERA i/lub inhibitor PDE-5	TTCW	Poprawa TTCW

6MWD — dystans w teście 6-minutowego marszu; CW — pogorszenie kliniczne; ERA — antagonist receptoru endoteliny; PDE-5 — fosfodiesteraza typu 5; PVR — naczyniowy opór płucny; TTCW — czas do pogorszenia klinicznego

^aLek ten nie jest zatwierdzony przez *European Medicines Agency* w chwili publikacji niniejszego dokumentu

Dodatkowa Tabela 6D. Charakterystyka kontrolowanych randomizowanych klinicznych badań w tętniczym nadciśnieniu płucnym z zastosowaniem terapii łączonej od początku leczenia

Badany lek	Badanie	Liczba pacjentów	Czas trwania (tyg.)	Leczenie towarzyszące	Pierwotny punkt końcowy	Główny wynik
epoprostenol v. epoprostenol + bosentan	BREATHE-2 [41]	33	12	Brak	PVR	Brak poprawy PVR, brak poprawy 6MWD
ambrisentan lub tadalafil v. ambrisentan + tadalafil	AMBITION [42]	500	78	Brak	TTCF	Poprawa TTCF, poprawa 6MWD

6MWD — dystans w teście 6-minutowego marszu; TTCF — czas do pogorszenia klinicznego; PVR — naczyniowy opór płucny

Dodatkowa Tabela 7. Istotne interakcje leków celowanych stosowanych w tętniczym nadciśnieniu płucnym^a

Lek	Mechanizm interakcji	Lek wchodzący w interakcję	Interakcja
ambrisentan	?	cyklosporyna, ketokonazol	Zaleca się ostrożność w podawaniu ambrisentanu z ketokonazolem i cyklosporyną
bosentan	induktor CYP3A4	sildenafil	Stężenie sildenafilu obniża się o 50%, stężenie bosentanu wzrasta o 50%. Modyfikacja dawek każdego z leków nie musi być konieczna
	substrat CYP3A4	cyklosporyna	Stężenie cyklosporyny obniża się o 50%, stężenie bosentanu zwiększa się 4-krotnie. Przeciwwskazane podawanie łączne obu leków
	substrat CYP3A4	erytromycyna	Stężenie bosentanu zwiększa się. Modyfikacja dawki bosentanu może nie być konieczna przy krótkotrwałym podawaniu erytromycyny
	substrat CYP3A4	ketokonazol	Stężenie bosentanu wzrasta 2-krotnie
	substrat CYP3A4 i inhibitor pompy soli żółciowych	glibenklamid	Częstszy wzrost aktywności aminotransferaz. Możliwe zmniejszenie efektu hipoglikemicznego glibenklamidu. Przeciwwskazane podawanie łączne
	substrat CYP2C9 i CYP3A4	flukonazol, amiodaron	Istotne zwiększenie stężenia bosentanu. Przeciwwskazane podawanie łączne
	induktory CYP2C9 i CYP3A4	rifampicyna, fenytoina	Stężenie bosentanu zmniejsza się o 58%. Nie jest pewne, czy niezbędna jest modyfikacja dawki
	induktor CYP2C9	inhibitory reduktazy HMG CoA	Stężenie simwastatyny zmniejsza się o 50%, prawdopodobnie podobny efekt dotyczy atorwastatyny. Należy monitorować stężenie cholesterolu
	induktor CYP2C9	warfaryna	Nasilenie metabolizmu warfaryny, może zaistnieć potrzeba modyfikacji jej dawki. Po rozpoczęciu leczenia zaleca się częstsze monitorowanie efektu warfaryny, ale zwykle zmiana jej dawki nie jest konieczna
	induktory CYP2C9 i CYP3A4	hormonalne leki antykoncepcyjne	Zmniejszają się stężenia hormonów. Skuteczność antykoncepcji niepewna
macitentan			Do określenia
selexipag			Do określenia
sildenafil [43]	substrat CYP3A4	bosentan	Stężenie sildenafilu obniża się o 50%, stężenie bosentanu wzrasta o 50%. Modyfikacja dawek każdego z leków nie musi być konieczna
	substrat CYP3A4	inhibitory reduktazy HMG CoA	Może wzrosnąć stężenie simwastatyny/atorwastatyny wskutek konkurencji o metabolizm. Może wzrosnąć stężenie sildenafilu. Możliwe zwiększenie ryzyka rhabdomiolizy
	substrat CYP3A4	inhibitory proteaz HIV	ritonawir i sakwinawir znacznie podwyższają stężenie sildenafilu
	induktor CYP3A4	fenytoina	Stężenie sildenafilu może się obniżyć
	substrat CYP3A4	erytromycyna	Stężenie sildenafilu się zwiększa. Modyfikacja dawki sildenafilu może nie być konieczna przy krótkotrwałym podawaniu
	substrat CYP3A4	ketokonazol	Stężenie sildenafilu wzrasta. Modyfikacja dawki może nie być konieczna
	substrat CYP3A4	cimetidyna	Stężenie sildenafilu wzrasta. Modyfikacja dawki może nie być konieczna
	cGMP	azotany, nikorandil, molsidomina	Głębokie niedociśnienie tętnicze. Przeciwwskazane podawanie łączne
tadalafil [44]	substrat CYP3A4	bosentan	Stężenie tadalafilu w osoczu zmniejsza się o 42%. Stężenie bosentanu nie ulega istotnym zmianom [44]. Modyfikacja dawki może nie być konieczna
	cGMP	azotany, nikorandil	Głębokie niedociśnienie tętnicze. Przeciwwskazane podawanie łączne
riociguat [18]	cGMP	sildenafil, inne inhibitory PDE-5	Niedociśnienie, nasilone działania niepożądane, połączenie przeciwwskazane
	cGMP	azotany, nikorandil	Głębokie niedociśnienie tętnicze. Przeciwwskazane podawanie łączne

cGMP — cykliczny monofosforan guanozyny; PDE-5 — fosfodiesteraza typu 5

^aTabela zmodyfikowana wg *National Pulmonary Hypertension Centres of the UK and Ireland. Consensus Statement on the Management of Pulmonary Hypertension in Clinical Practice in the UK and Ireland*. Heart, 2008; 94 (suppl. I): i1–41. Uwzględnij również uaktualnione oficjalne zalecenia dotyczące przepisywania każdego z leków

nia echokardiograficznego, DLCO i NT-proBNP raz w roku u bezobjawowych pacjentów SSc [66, 82].

Przedwłośniczkowe PH jest znanym powikłaniem anemii sierpowatokrwinkowej, ale częstość PAH spowodowane go anemią sierpowatokrwinkową została przeszacowana

w badaniach opartych na echokardiografii [83]. W dwóch ostatnich badaniach [84, 85] zastosowano podobną metodykę i kierowano wszystkich pacjentów z $TRV \geq 2,5$ m/s w przesiewowym badaniu echokardiograficznym na RHC. Częstość PH wahała się w zakresie 6,2–10% (pozawłośniczkowe PH

Dodatkowa Tabela 8. Jednostki chorobowe wchodzące w skład grupy klinicznej 5, które mogą powodować nadciśnienie płucne

Zaburzenia hematologiczne	
a. Przewlekła niedokrwistość hemolityczna	Wspólną cechą niedokrwistości hemolitycznej jest to, że gdy dochodzi do wewnątrznaczyniowej hemolizy, następuje uwalnianie do osocza wolnej hemoglobiny, która wychwytuje tlenek azotu. Utrata tlenu azotu, fizjologicznego środka rozszerzającego naczynia krążenia płucnego, może powodować skurcz naczyń i zmiany patologiczne zawężające naczynia.
b. Niedokrwistość sierpowatokrwinkowa	Komórki zawierające hemoglobinę S (HbS) mają tendencję do rozpadu i mogą zostać wychwycone w mikrokrążeniu, co prowadzi do lokalnego utrudnienia przepływu. U tych pacjentów może występować funkcjonalna lub chirurgiczna asplenia, co jest dodatkowym czynnikiem prowadzącym do nadciśnienia płucnego (PH) i stanowi czynnik ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych i przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego (CTEPH). Istnieje kilka małych niekontrolowanych badań z zastosowaniem bosentanu lub sildenafilu, lecz wyniki tych badań są co najwyżej umiarkowane.
c. Beta-talasemia	Nadciśnienie płucne u pacjentów z talasemią ma charakter wieloczynnikowy, z udziałem hemolizy wewnątrznaczyniowej (patrz wyżej), zmian w układzie krzepnięcia i lokalnych procesów zapalnych.
d. Dziedziczna sferocytoza/stomatocytoza	Dziedziczna stomatocytoza jest rzadkim schorzeniem dziedziczonym autosomalnie dotyczącym błony komórkowej erytrocytów, w którym krwinki czerwone ulegają hemolizie. W tej jednostce chorobowej występuje wysokie ryzyko powikłań zakrzepowych, związane ze splenektomią, którą wykonuje się w celu zapobiegania hemolizie.
e. Choroba mieloproliferacyjna	Przewlekła choroba mieloproliferacyjna (CMPD) wiąże się z PH. Uważa się, że występują dwie główne etiologie: 1. w CMPD może występować podwyższone ryzyko zakrzepicy żyłnej; 2. w CMPD może być obecna przedwłośniczkowa waskulopatia proliferacyjna. Interesujące jest, że dasatinib, inhibitor kinazy tyrozynowej, który jest jednym z głównych leków w terapii przewlekłej białaczki szpikowej, wydaje się również powodować częściowo odwracalne PH [45, 46].
f. Splenektomia	Splenektomia powoduje zwiększone ryzyko CTEPH, a także idiopatycznego nadciśnienia płucnego.
Zaburzenia ogólnoustrojowe związane z nadciśnieniem płucnym	
Zaburzenia te obejmują sarkoidozę, histiocytozę i lymphangiomiomatozę.	
a. Sarkoidoza	U 5–15% chorych występuje PH [47]. Przyczyna PH u pacjentów z sarkoidozą jest wieloczynnikowa i obejmuje włóknienie płuc, ziarniniaki w tętnicach płucnych, włóknienie śródpiersia, zapalenie naczyń płucnych, nadciśnienie wrotno-płucne i chorobę zarostową żył płucnych [48].
b. Histiocytoza z komórek Langerhansa (LCH)	PH związane z chorobą miąższu płucnego, która z kolei ma związek z paleniem.
c. Lymphangiomiomatoza (LAM)	PH związane z chorobą miąższu płuc występuje u około 7% niewyselekcjonowanych pacjentów z LAM.
Zaburzenia metaboliczne	
a. Choroby tarczycy	PH związane z niedoczynnością lub nadczynnością tarczycy [50].
b. Zaburzenia spichrzania glikogenu	Patogeneza PH jest nieznana, ale może obejmować chorobę zarostową żył płucnych. Enzymatyczna terapia zastępcza wydaje się mieć niewielki wpływ, w przeciwieństwie do choroby Gauchera (patrz niżej).
c. Choroba Gauchera	U około 30% nieleczonych pacjentów z chorobą Gauchera wystąpi PH, które jest spowodowane kombinacją czynników, w tym zamknięciem naczyń nadmierną ilością makrofagów, nieprawidłową proliferacją komórek naczyń płucnych i asplenią (patrz wyżej). Leczenie enzymatyczną terapią zastępczą (ERT), która jest obecnie dominującą w terapii choroby Gauchera, może poprawić PH. Jednak rozpoczęcie ERT może zdemaskować istniejące PH.



Dodatkowa Tabela 8. (cd). Jednostki chorobowe wchodzące w skład grupy klinicznej 5, które mogą powodować nadciśnienie płucne

Inne zaburzenia
d. Przewlekła niewydolność nerek PH występuje bardzo często u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek, a etiologia jest wieloczynnikowa i obejmuje anemię, przetoki tętniczko-żylne (AV) używane do hemodializy — obydwa stany związane są z podwyższonym rzutem serca. Może to być spowodowane zaburzeniami proliferacyjnymi naczyń związanymi częściowo z mocnicą, o której wiadomo, że wpływa na naczynia systemowe. Większość badaczy zgadza się, że PH w przewlekłej niewydolności nerek jest głównie pochodzenia żylnego związanego z dysfunkcją lewej komory, która z kolei spowodowana jest uszkodzeniem mięśnia sercowego wywołanym procesem niewydolności nerek.
e. Włóknienie śródpiersia Główną patologią w PH związanym z włóknieniem śródpiersia jest zamknięcie głównych żył i tętnic przez proces włóknienia [47, 48].
f. Nowotwory U około 25% pacjentów umierających na raka występują zatory nowotworowe w krążeniu płucnym. Wydaje się, że guzami szczególnie związanymi z PH są nowotwory żołądka, piersi, jajników, płuc, nerek i jelita grubego. Komórki nowotworowe migrują do krążenia płucnego, gdzie — wydaje się — powodują mikroangiopatię.

Dodatkowa Tabela 9. Zalecane postępowanie diagnostyczne w zależności od prawdopodobieństwa echokardiograficznego nadciśnienia płucnego u chorych bezobjawowych z lub bez czynników ryzyka tętniczego nadciśnienia płucnego lub przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego

Echokardiograficzne prawdopodobieństwo PH	Bez czynników ryzyka lub stanów związanych z PAH lub CTEPH	Klasa ^a	Poziom ^b	Z czynnikami ryzyka lub stanami związanymi z PAH lub CTEPH ^{d, e}	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo ^c
Niskie	Nie zaleca się dalszej diagnostyki PAH	III	C	Można rozważyć kontrolę echokardiograficzną	IIb	C	
Pośrednie	Należy rozważyć kontrolę echokardiograficzną	IIa	C	Zaleca się kontrolę echokardiograficzną	I	B	[67, 76, 88]
				Jeśli występuje sklerodermia, należy rozważyć RHC ^f	IIa	B	[8, 17, 29]
Wysokie	Należy rozważyć RHC ^f	IIa	C	Zaleca się wykonanie RHC	I	C	

CTEPH — przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne; PAH — tętnicze nadciśnienie płucne; PH — nadciśnienie płucne; RHC — cewnikowanie prawego serca

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

^cPiśmiennictwo potwierdzające zalecenia

^dOdnosi się do przypadkowych wyników uzyskanych podczas echokardiografii wykonywanej ze wskazań innych niż podejrzenie PH. Zalecenia dotyczące prospektywnych programów badań przesiewowych dla PAH lub CTEPH są opisane w specjalnym rozdziale wytycznych

^eZalecenia te nie dotyczą pacjentów z rozległą chorobą mięszu płuc lub chorobą lewego serca

^fW zależności od obecności czynników ryzyka dla grupy PH 2, 3 lub 5

Dalsza strategia postępowania może różnić się w zależności od tego, czy czynniki ryzyka/choroby towarzyszące wskazują na większe prawdopodobieństwo PAH lub CTEPH — patrz algorytm diagnostyczny (ryc. 1)

3,3–6,2% i przedwłośniczkowe PH 2,9–3,8%). Analiza *post-hoc* wykazała, że kierowanie chorych z TRV $\geq 2,9$ m/s lub z TRV w zakresie 2,5–2,8 m/s oraz podwyższonym stężeniem NT-proBNP $> 164,5$ pg/ml albo z dystansem 6-minutowego marszu (6MWD) < 333 m zmniejszyłoby liczbę skierowań na RHC w porównaniu z uwzględnieniem pojedynczego progu TRV $\geq 2,5$ m/s [84].

U nosicieli mutacji *BMPT2* obecne jest do końca życia podwyższone ryzyko rozwoju PAH o około 20% [68, 86]. Obecnie nie można przewidzieć, u których chorych ostatecznie rozwinie się PAH, chociaż u kobiet ryzyko jest wyższe niż u mężczyzn [86]. Nieznana jest zalecana częstotliwość badań przesiewowych u pacjentów z mutacją *BMPT2*. Obecnie u bezobjawowych osób, które mają dodatni wynik badania w kie-

runku mutacji powodujących PAH oraz u krewnych pierwszego stopnia pacjentów z HPAH, u których nie zidentyfikowano mutacji charakterystycznych dla PAH proponuje się wykonywanie corocznego przesiewowego badania echokardiograficznego.

Trwające obecnie badanie powinno wyjaśnić kwestie dotyczące optymalnych strategii badań przesiewowych i czynników predykcyjnych progresji do PAH u bezobjawowych nosicieli *BMPT2* [DELPHI (NCT01600898)].

Zaleca się wykonywanie badań przesiewowych w kierunku PAH u pacjentów kierowanych na transplantację wątroby. Echokardiografia dopplerowska jest jedyną metodą, która była systematycznie wykorzystywana do oceny nadciśnienia wrotno-płucnego (PoPH) [87]. Zalecenia dotyczące badań przesiewowych PAH podano w dodatkowej tabeli 10.

Dodatkowa Tabela 10. Zalecenia dotyczące badań przesiewowych w nadciśnieniu płucnym

Zalecenie	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo ^c
U chorych bezobjawowych z twardziną układową zaleca się echokardiografię spoczynkową w ramach badania przesiewowego	I	B	[66, 76]
U nosicieli mutacji <i>BMPT2</i> , u krewnych pierwszego stopnia chorych z HPAH oraz u pacjentów z PoPH kierowanych na transplantację wątroby zaleca się echokardiografię spoczynkową w ramach badania przesiewowego	I	C	[69, 89]
W twardzinie układowej należy rozważyć metodę połączoną (w tym ocenę biomarkerów, PFT i echokardiografii) w celu przewidywania wystąpienia PH	IIa	B	[66, 67]
Chorych z twardziną układową ze średnim PAP wynoszącym 21–24 mm Hg należy ściśle monitorować ze względu na wyższe ryzyko PAH	IIa	B	[75]
Początkowe badanie przesiewowe przy użyciu stopniowego algorytmu DETECT można rozważyć u chorych dorosłych z twardziną układową z czasem trwania choroby > 3 lat i DLCO < 60% wartości należnej	IIb	B	[67]
U chorych z twardziną układową można rozważyć wykonanie raz w roku przesiewowego badania echokardiograficznego, PFT i biomarkerów	IIb	B	[66, 90]
U osób z dodatnim wynikiem badania w kierunku mutacji powodującej PAH i u krewnych pierwszego stopnia chorych z HPAH można rozważyć wykonanie przesiewowego badania echokardiograficznego raz w roku	IIb	C	[68]
Nie zaleca się wykonywania echokardiografii wysiłkowej w celu przewidywania wystąpienia PH w populacji wysokiego ryzyka	III	C	[79]

DLCO — pojemność dyfuzyjna płuc dla tlenu węgla; HPAH — dziedziczne PAH; PAP — ciśnienie w tętnicy płucnej; PAH — tętnicze nadciśnienie płucne; PFT — badania czynnościowe płuc; PH — nadciśnienie płucne; PoPH — nadciśnienie wrotno-płucne

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności

^cPiśmiennictwo potwierdzające zalecenia

OCENA JAKOŚCI ŻYCIA

Ocena jakości życia opisuje postrzeganie stanu zdrowia przez samego pacjenta i wpływu choroby na jego życie. Ta informacja stanowi uzupełnienie do typowych danych klinicznych zebranych przez pracowników służby zdrowia. Ogólne ankiety jakości życia okazały się użyteczne u chorych z PAH, w tym kwestionariusz *Short Form Health Survey* (SF-36) obejmujący 36 zagadnień [91], którego część *Physical Component Score* potwierdziła wartość prognostyczną w jednym badaniu [92].

Ponieważ wiele generycznych ankiet jakości życia może nie odzwierciedlać stanu klinicznego w PAH [93], opracowano i zatwierdzono kwestionariusze dla specyficznych chorób. Należą do nich kwestionariusz: *Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review* (CAMPHOR) [94–96], *emPHasis-10* [97], *Minnesota Living with Heart Failure-PH* [98, 99] oraz *Pulmonary Arterial Hypertension Symptom Scale* (PAHSS) [100]. Ponieważ nie ma badań bezpośrednio porównujących poszczególne kwestionariusze, niemożliwe jest polecenie konkretnego testu.

Tekst „Wytycznych ESC/ERS dotyczących rozpoznawania i leczenia nadciśnienia płucnego w 2015 roku” uzyskał akredytację Europejskiej Rady ds. Akredytacji w Kardiologii (EBAC, *European Board for Accreditation in Cardiology*) jako materiał programu kształcenia ustawicznego (podyplomowego) w medycynie (CME, *Continuing Medical Education*). Europejska Rada ds. Akredytacji w Kardiologii działa zgodnie ze standardami jakości Europejskiej Rady Akredytacyjnej ds. Kształcenia Ustawicznego w Medycynie (EACCME, *European Accreditation Council for Continuing Medical Education*), będącej instytucją Europejskiej Unii Lekarzy Specjalistów (UEMS, *European Union of Medical Specialists*). Zgodnie z wytycznymi EBAC/EACCME wszyscy autorzy uczestniczący w tym programie ujawnili potencjalne konflikty interesów, które mogłyby wpłynąć na ich nastawienie do niniejszej publikacji. Komitet Organizacyjny (*Organizing Committee*) jest odpowiedzialny za to, aby wszystkie potencjalne konflikty interesów odnoszące się do programu zostały ujawnione uczestnikom przed podjęciem działań w ramach programu CME. Pytania sprawdzające do tego artykułu, które umożliwiają uzyskanie punktów programu CME, są dostępne na stronach internetowych czasopisma *European Heart Journal* (<http://www.oxforde-learning.com/eurheartj>) oraz ESC (<http://www.escardio.org/guidelines>).

Piśmiennictwo

- Hoepfer MM, Bogaard HJ, Condliffe R et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2013; 62 (suppl.): D42–D50.
- Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects A systematic review. *Eur Respir J*, 2009; 34: 888–894.
- Herve P, Lau E, Sitbon O et al. Criteria for diagnosis of exercise pulmonary hypertension. *Eur Respir J*, 2015; 46: 728–737.
- Vachieri JL, Adir Y, Barbera JA et al. Pulmonary hypertension due to left heart disease. *J Am Coll Cardiol*, 2013; 62: D100–D108.
- Simonneau G, Galie N, Rubin LJ et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2004; 43 (suppl. 1): S5–S12.
- Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2013; 62: D34–D41.

7. Dhillon R. The management of neonatal pulmonary hypertension. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2012; 97: F223–F228.
8. Porta NF, Steinhorn RH. Pulmonary vasodilator therapy in the NICU: inhaled nitric oxide, sildenafil, and other pulmonary vasodilating agents. *Clin Perinatol*, 2012; 39: 149–164.
9. Ivy DD, Abman SH, Barst RJ et al. Pediatric pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2013; 62: D117–D126.
10. 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: 1023–1030.
11. Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJV et al. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*, 2007; 30: 104–109.
12. McGoon MD, Benza RL, Escribano-Subias P et al. Pulmonary arterial hypertension: epidemiology and registries. *J Am Coll Cardiol*, 2013; 62 (suppl.): D51–D59.
13. Simonneau G, Robbins I, Beghetti M et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2009; 54 (suppl.): S43–S54.
14. Montani D, Bergot E, Günther S et al. Pulmonary arterial hypertension in patients treated by dasatinib. *Circulation*, 2012; 125: 2128–2137.
15. Savale L, Chaumais MC, Cottin V et al. Pulmonary hypertension associated with benfluorex exposure. *Eur Respir J*, 2012; 40: 1164–1172.
16. Savale L, Sattler C, Gunther S et al. Pulmonary arterial hypertension in patients treated with interferon. *Eur Respir J*, 2014; 44: 1627–1634.
17. Badesch BD, Champion HC, Gomez-Sanchez MA et al. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2009; 54 (suppl.): S55–S56.
18. Oudiz RJ. Pulmonary hypertension associated with left-sided heart disease. *Clin Chest Med*, 2007; 28: 233–241.
19. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J*, 2012; 33: 2451–2496.
20. Seeger W, Adir Y, Barberà JA et al. Pulmonary hypertension in chronic lung diseases. *J Am Coll Cardiol*, 2013; 62 (suppl.): D109–D116.
21. Hurdman J, Condliffe R, Elliot CA et al. Pulmonary hypertension in COPD: results from the ASPIRE registry. *Eur Respir J*, 2013; 41: 1292–1301.
22. Cottin V, Nunes H, Brillet PY et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur Respir J*, 2005; 26: 586–593.
23. Escribano-Subias P, Blanco I, Lopez-Meseguer M et al. Survival in pulmonary hypertension in Spain: insights from the Spanish registry. *Eur Respir J*, 2012; 40: 596–603.
24. Pengo V, Lensing AW, Prins MH et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med*, 2004; 350: 2257–2264.
25. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation*, 2011; 124: 1973–1981.
26. Soubrier F, Chung WK, Machado R et al. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2013; 62 (suppl.): D13–D21.
27. Ma L, Roman-Campos D, Austin ED et al. A novel channelopathy in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*, 2013; 369: 351–361.
28. Eyries M, Montani D, Girerd B et al. EIF2AK4 mutations cause pulmonary veno-occlusive disease, a recessive form of pulmonary hypertension. *Nat Genet*, 2014; 46: 65–69.
29. Eddahibi S, Chaouat A, Morrell N et al. Polymorphism of the serotonin transporter gene and pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation*, 2003; 108: 1839–1844.
30. Bonderman D, Wexberg P, Martischnig AM et al. A noninvasive algorithm to exclude pre-capillary pulmonary hypertension. *Eur Respir J*, 2011; 37: 1096–1103.
31. 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: 669–676.
32. Sun PY, Jiang X, Gombert-Maitland M et al. Prolonged QRS duration: a new predictor of adverse outcome in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Chest*, 2012; 141: 374–380.
33. Olsson KM, Nickel NP, Tongers J, Hoeper MM. Atrial flutter and fibrillation in patients with pulmonary hypertension. *Int J Cardiol*, 2013; 167: 2300–2305.
34. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM et al. Primary pulmonary hypertension: a national prospective study. *Ann Intern Med*, 1987; 107: 216–223.
35. Milne EN. Forgotten gold in diagnosing pulmonary hypertension: the plain chest radiograph. *Radiographics*, 2012; 32: 1085–1087.
36. Trip P, Nossent EJ, de Man FS et al. Severely reduced diffusion capacity in idiopathic pulmonary arterial hypertension: patient characteristics and treatment responses. *Eur Respir J*, 2013; 42: 1575–1585.
37. Sun XG, Hansen JE, Oudiz RJ, Wasserman K. Pulmonary function in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2003; 41: 1028–1035.
38. Hoeper MM, Pletz MW, Golpon H, Welte T. Prognostic value of blood gas analyses in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*, 2007; 29: 944–950.
39. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J*, 2005; 26: 948–968.
40. Holverda S, Bogaard HJ, Groepenhoff H et al. Cardiopulmonary exercise test characteristics in patients with chronic obstructive pulmonary disease and associated pulmonary hypertension. *Respiration*, 2008; 76: 160–167.
41. Jilwan FN, Escourrou P, Garcia G et al. High occurrence of hypoxemic sleep respiratory disorders in precapillary pulmonary hypertension and mechanisms. *Chest*, 2013; 143: 47–55.
42. Rafanan AL, Golish JA, Dinner DS et al. Nocturnal hypoxemia is common in primary pulmonary hypertension. *Chest*, 2001; 120: 894–899.
43. 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: 685–713.
44. 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. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2015; 16: 233–271.
45. Foale R, Nihoyannopoulos P, McKenna W et al. Echocardiographic measurement of the normal adult right ventricle. *Br Heart J*, 1986; 56: 33–44.
46. 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: 3792–3800.
47. 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: 680–684.
48. Meng JJ, Zhang LJ, Wang Q et al. A comparison of ventilation/perfusion single photon emission CT and CT pulmonary angiography for diagnosis of pulmonary embolism. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*, 2013; 36: 177–181.
49. Rajaram S, Swift AJ, Telfer A et al. 3D contrast-enhanced lung perfusion MRI is an effective screening tool for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from the ASPIRE Registry. *Thorax*, 2013; 68: 677–678.
50. Rajaram S, Swift AJ, Condliffe R et al. CT features of pulmonary arterial hypertension and its major subtypes: a systematic CT evaluation of 292 patients from the ASPIRE Registry. *Thorax*, 2015; 70: 382–387.
51. Shen Y, Wan C, Tian P et al. CT-base pulmonary artery measurement in the detection of pulmonary hypertension: a meta-analysis and systematic review. *Medicine (Baltimore)*, 2014; 93: e256.
52. Tan RT, Kuzo R, Goodman LR et al. Utility of CT scan evaluation for predicting pulmonary hypertension in patients with parenchymal lung disease. *Chest*, 1998; 113: 1250–1256.
53. Resten A, Maitre S, Humbert M et al. Pulmonary hypertension: CT of the chest in pulmonary venoocclusive disease. *Am J Roentgenol*, 2004; 183: 65–70.

54. Dartevelle P, Fadel E, Mussot S et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*, 2004; 23: 637–648.
55. Reichelt A, Hoepfer MM, Galanski M, Keberle M. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: evaluation with 64-detector row CT versus digital subtraction angiography. *Eur J Radiol*, 2008; 71: 49–54.
56. Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med*, 2001; 345: 1465–1472.
57. Fukui S, Ogo T, Morita Y et al. Right ventricular reverse remodeling after balloon pulmonary angioplasty. *Eur Respir J*, 2014; 43: 1394–1402.
58. Castaner E, Alguersuari A, Andreu M et al. Imaging findings in pulmonary vasculitis. *Semin Ultrasound CT MR*, 2012; 33: 567–579.
59. Nawaz A, Litt HI, Stavropoulos SW et al. Digital subtraction pulmonary arteriography versus multidetector CT in the detection of pulmonary arteriovenous malformations. *J Vasc Interv Radiol*, 2008; 19: 1582–1588.
60. Peacock AJ, Vonk Noordegraaf A. Cardiac magnetic resonance imaging in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev*, 2013; 22: 526–534.
61. Swift AJ, Rajaram S, Condliffe R et al. Diagnostic accuracy of cardiovascular magnetic resonance imaging of right ventricular morphology and function in the assessment of suspected pulmonary hypertension results from the ASPIRE registry. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2012; 14: 40–50.
62. Swift AJ, Rajaram S, Hurdman J et al. Noninvasive estimation of PA pressure, flow, and resistance with CMR imaging: derivation and prospective validation study from the ASPIRE registry. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2013; 6: 1036–1047.
63. Ley S, Kauczor HU, Heussel CP et al. Value of contrast-enhanced MR angiography and helical CT angiography in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Radiol*, 2003; 13: 2365–2371.
64. van Wolferen SA, Marcus JT, Boonstra A et al. Prognostic value of right ventricular mass, volume, and function in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*, 2007; 28: 1250–1257.
65. Peacock AJ, Crawley S, McLure L et al. Changes in right ventricular function measured by cardiac magnetic resonance imaging in patients receiving pulmonary arterial hypertension-targeted therapy: the EURO-MR Study. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2014; 7: 107–114.
66. van de Veerdonk MC, Kind T, Marcus JT et al. Progressive right ventricular dysfunction in patients with pulmonary arterial hypertension responding to therapy. *J Am Coll Cardiol*, 2011; 58: 2511–2519.
67. Albrecht T, Blomley MJ, Cosgrove DO et al. Non-invasive diagnosis of hepatic cirrhosis by transit-time analysis of an ultrasound contrast agent. *Lancet*, 1999; 353: 1579–1583.
68. Naeije R. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension. *Swiss Med Wkly*, 2003; 133: 163–169.
69. Hoepfer MM, Lee SH, Voswinckel R et al. Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers. *J Am Coll Cardiol*, 2006; 48: 2546–2552.
70. Kovacs G, Avian A, Pienn M 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: 252–257.
71. Hoepfer MM, Maier R, Tongers J et al. Determination of cardiac output by the Fick method, thermodilution, and acetylene rebreathing in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999; 160: 535–541.
72. Frost AE, Farber HW, Barst RJ et al. Demographics and outcomes of patients diagnosed with pulmonary hypertension with pulmonary capillary wedge pressures 16 to 18 mm Hg: insights from the REVEAL Registry. *Chest*, 2013; 143: 185–195.
73. Abraham WT, Adamson PB, Bourge RC et al. Wireless pulmonary artery haemodynamic monitoring in chronic heart failure: a randomised controlled trial. *Lancet*, 2011; 377: 658–666.
74. Prasad A, Hastings JL, Shibata S et al. Characterization of static and dynamic left ventricular diastolic function in patients with heart failure with a preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail*, 2010; 3: 617–626.
75. Fujimoto N, Borlaug BA, Lewis GD et al. Hemodynamic responses to rapid saline loading: the impact of age, sex, and heart failure. *Circulation*, 2013; 127: 55–62.
76. Fox BD, Shimony A, Langleben D et al. High prevalence of occult left heart disease in scleroderma-pulmonary hypertension. *Eur Respir J*, 2013; 42: 1083–1091.
77. Robbins IM, Hemnes AR, Pugh ME et al. High prevalence of occult pulmonary venous hypertension revealed by fluid challenge in pulmonary hypertension. *Circ Heart Fail*, 2014; 7: 116–122.
78. Borlaug BA, Nishimura RA, Sorajja P et al. Exercise hemodynamics enhance diagnosis of early heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail*, 2010; 3: 588–595.
79. Hager WD, Collins I, Tate JP et al. Exercise during cardiac catheterization distinguishes between pulmonary and left ventricular causes of dyspnea in systemic sclerosis patients. *Clin Respir J*, 2013; 7: 227–236.
80. Halpern SD, Taichman DB. Misclassification of pulmonary hypertension due to reliance on pulmonary capillary wedge pressure rather than left ventricular enddiastolic pressure. *Chest*, 2009; 136: 37–43.
81. Naeije R, Vachiery JL, Yerly P, Vanderpool R. The transpulmonary pressure gradient for the diagnosis of pulmonary vascular disease. *Eur Respir J*, 2013; 41: 217–223.
82. Provencher S, Herve P, Sitbon O et al. Changes in exercise haemodynamics during treatment in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*, 2008; 32: 393–398.
83. Tedford RJ, Beatty CA, Mathai SC et al. Prognostic value of the pre-transplant diastolic pulmonary artery pressure-to-pulmonary capillary wedge pressure gradient in cardiac transplant recipients with pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant*, 2014; 33: 289–297.
84. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension [see comments]. *N Engl J Med*, 1992; 327: 76–81.
85. Sitbon O, Humbert M, Jaïs X et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation*, 2005; 111: 3105–3111.
86. Barst R, McGoon M, Torbicki A et al. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2004; 43(suppl. 1): S40–S47.
87. Morgan JM, McCormack DG, Griffiths MJ et al. Adenosine as a vasodilator in primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1991;84:1145–1149.
88. Nootens M, Schrader B, Kaufmann E et al. Comparative acute effects of adenosine and prostacyclin in primary pulmonary hypertension. *Chest*, 1995; 107: 54–57.
89. 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. *J Am Coll Cardiol*, 2000; 35: 176–182.
90. Opitz CF, 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: 356–365.
91. Kim NH, Delcroix M, Jenkins DP et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2013; 62: D92–D99.
92. Montani D, Price LC, Dorfmueller P et al. Pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J*, 2009; 33: 189–200.
93. 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: 459–463.
94. Cottin V, Le Pavec J, Prevot G et al. Pulmonary hypertension in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome. *Eur Respir J*, 2010; 35: 105–111.
95. Taichman DB, McGoon MD, Harhay MO et al. Wide variation in clinicians' assessment of New York Heart Association/World Health Organization functional class in patients with pulmonary arterial hypertension. *Mayo Clin Proc*, 2009; 84: 586–592.
96. Sitbon O, Humbert M, Nunes H et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol*, 2002; 40: 780–788.
97. Nickel N, Golpon H, Greer M et al. The prognostic impact of follow-up assessments in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*, 2012; 39: 589–596.

98. Barst RJ, Chung L, Zamanian RT et al. Functional class improvement and 3-year survival outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension in the REVEAL Registry. *Chest*, 2013; 144: 160–168.
99. Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M 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: 164–172.
100. McLaughlin VV, Sitbon O, Badesch DB et al. Survival with first-line bosentan in patients with primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J*, 2005; 25: 244–249.
101. Sachdev A, Villarraga HR, Frantz RP et al. Right ventricular strain for prediction of survival in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest*, 2011; 139: 1299–1309.
102. Raymond RJ, Hinderliter AL, Willis PW et al. Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2002; 39: 1214–1219.
103. Bustamante-Labarta M, Perrone S, De La Fuente RL et al. Right atrial size and tricuspid regurgitation severity predict mortality or transplantation in primary pulmonary hypertension. *J Am Soc Echocardiogr*, 2002; 15: 1160–1164.
104. Forfia PR, Fisher MR, Mathai SC et al. Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006; 174: 1034–1041.
105. Thenappan T, Shah SJ, Rich S et al. Survival in pulmonary arterial hypertension: a reappraisal of the NIH risk stratification equation. *Eur Respir J*, 2010; 35: 1079–1087.
106. Wensel R, Opitz CF, Anker SD et al. Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension: importance of cardiopulmonary exercise testing. *Circulation*, 2002; 106: 319–324.
107. McLaughlin VV, Shillington A, Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation*, 2002; 106: 1477–1482.
108. Fine NM, Chen L, Bastiansen PM et al. Outcome prediction by quantitative right ventricular function assessment in 575 subjects evaluated for pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2013; 6: 711–721.
109. Shimada YJ, Shiota M, Siegel RJ, Shiota T. Accuracy of right ventricular volumes and function determined by three-dimensional echocardiography in comparison with magnetic resonance imaging: a meta-analysis study. *J Am Soc Echocardiogr*, 2010; 23: 943–953.
110. Smith BC, Dobson G, Dawson D et al. Three-dimensional speckle tracking of the right ventricle: toward optimal quantification of right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2014; 64: 41–51.
111. Grunig E, Tiede H, Enyimayew EO et al. Assessment and prognostic relevance of right ventricular contractile reserve in patients with severe pulmonary hypertension. *Circulation*, 2013; 128: 2005–2015.
112. Swift AJ, Rajaram S, Marshall H et al. Black blood MRI has diagnostic and prognostic value in the assessment of patients with pulmonary hypertension. *Eur Radiol*, 2012; 22: 695–702.
113. Swift AJ, Rajaram S, Campbell MJ et al. Prognostic value of cardiovascular magnetic resonance imaging measurements corrected for age and sex in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2014; 7: 100–106.
114. Sitbon O, McLaughlin VV, Badesch DB et al. Survival in patients with class III idiopathic pulmonary arterial hypertension treated with first line oral bosentan compared with an historical cohort of patients started on intravenous epoprostenol. *Thorax*, 2005; 60: 1025–1030.
115. Rich JD, Archer SL, Rich S. Noninvasive cardiac output measurements in patients with pulmonary hypertension. *Eur Respir J*, 2013; 42: 125–133.
116. Savarese G, Paolillo S, Costanzo P 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: 1192–1201.
117. Gabler NB, French B, Strom BL et al. Validation of 6-minute walk distance as a surrogate end point in pulmonary arterial hypertension trials. *Circulation*, 2012; 126: 349–356.
118. Fritz JS, Blair C, Oudiz RJ et al. Baseline and follow-up 6-min walk distance and brain natriuretic peptide predict 2-year mortality in pulmonary arterial hypertension. *Chest*, 2013; 143: 315–323.
119. Paciocco G, Martinez F, Bossone E et al. Oxygen desaturation on the six-minute walk test and mortality in untreated primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J*, 2001; 17: 647–652.
120. Provencher S, Chemla D, Herve P et al. Heart rate responses during the 6-minute walk test in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*, 2006; 27: 114–120.
121. Sun XG, Hansen JE, Oudiz RJ, Wasserman K. Exercise pathophysiology in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation*, 2001; 104: 429–435.
122. Wensel R, Francis DP, Meyer FJ et al. Incremental prognostic value of cardiopulmonary exercise testing and resting haemodynamics in pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol*, 2013; 167: 1193–1198.
123. Blumberg FC, Arzt M, Lange T et al. Impact of right ventricular reserve on exercise capacity and survival in patients with pulmonary hypertension. *Eur J Heart Fail*, 2013; 15: 771–775.
124. Diller GP, Dimopoulos K, Okonko D et al. Exercise intolerance in adult congenital heart disease: comparative severity, correlates, and prognostic implication. *Circulation*, 2005; 112: 828–835.
125. Arena R, Lavie CJ, Milani RV et al. Cardiopulmonary exercise testing in patients with pulmonary arterial hypertension: an evidence-based review. *J Heart Lung Transplant*, 2010; 29: 159–173.
126. Pullamsetti S, Kiss L, Ghofrani HA et al. Increased levels and reduced catabolism of asymmetric and symmetric dimethylarginines in pulmonary hypertension. *FASEB J*, 2005; 19: 1175–1177.
127. Kielstein JT, Bode-Boger SM, Hesse G et al. Asymmetrical dimethylarginine in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005; 25: 1414–1418.
128. Kielstein JT, Impraime B, Simmel S et al. Cardiovascular effects of systemic nitric oxide synthase inhibition with asymmetrical dimethylarginine in humans. *Circulation*, 2004; 109: 172–177.
129. Kawut SM, Horn EM, Bereckashvili KK et al. von Willebrand factor independently predicts long-term survival in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest*, 2005; 128: 2355–2362.
130. Kumpers P, Nickel N, Lukasz A et al. Circulating angiopoietins in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*, 2010; 31: 2291–2300.
131. Rubens C, Ewert R, Halank M et al. Big endothelin-1 and endothelin-1 plasma levels are correlated with the severity of primary pulmonary hypertension. *Chest*, 2001; 120: 1562–1569.
132. Quarck R, Nawrot T, Meyns B, Delcroix M. C-reactive protein: a new predictor of adverse outcome in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2009; 53: 1211–1218.
133. Balabanian K, Foussat A, Dorfmueller P et al. CX(3)C chemokine fractalkine in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002; 165: 1419–1425.
134. Dorfmueller P, Zarka V, Durand-Gasselin I et al. Chemokine RANTES in severe pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002; 165: 534–539.
135. Humbert M, Monti G, Brenot F et al. Increased interleukin-1 and interleukin-6 serum concentrations in severe primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*, 1995; 151: 1628–1631.
136. Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M et al. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation*, 2000; 102: 865–870.
137. Leuchte HH, El NM, Tuerpe JC et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and renal insufficiency as predictors of mortality in pulmonary hypertension. *Chest*, 2007; 131: 402–409.
138. Fijalkowska A, Kurzyrna M, Torbicki A et al. Serum N-terminal brain natriuretic peptide as a prognostic parameter in patients with pulmonary hypertension. *Chest*, 2006; 129: 1313–1321.
139. Torbicki A, Kurzyrna M, Kuca P et al. Detectable serum cardiac troponin T as a marker of poor prognosis among patients with chronic precapillary pulmonary hypertension. *Circulation*, 2003; 108: 844–848.
140. Nickel N, Kempf T, Tapken H et al. Growth differentiation factor-15 in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008; 178: 534–541.
141. Nagaya N, Uematsu M, Satoh T et al. Serum uric acid levels correlate with the severity and the mortality of primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999; 160: 487–492.
142. Lorenzen JM, Nickel N, Kramer R et al. Osteopontin in patients with idiopathic pulmonary hypertension. *Chest*, 2011; 139: 1010–1017.

143. Warwick G, Thomas PS, Yates DH. Biomarkers in pulmonary hypertension. *Eur Respir J*, 2008; 32: 503–512.
144. Hoepfer MM, Markevych I, Spiekerkoetter E et al. Goal-oriented treatment and combination therapy for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*, 2005; 26: 858–863.
145. McLaughlin VV, Gaine SP, Howard LS et al. Treatment goals of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2013; 62 (suppl.): D73–D81.
146. Galiè N, Manes A, Negro L et al. A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*, 2009; 30: 394–403.
147. Bai Y, Sun L, Hu S, Wei Y. Combination therapy in pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis. *Cardiology*, 2011; 120: 157–165.
148. Galiè N, Simonneau G. The Fifth World Symposium on Pulmonary Arterial Hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2013; 62 (suppl.): D1–D3.
149. Galiè N, Corris P, Frost A et al. Updated treatment algorithm of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2013; 62 (suppl.): D60–D72.
150. Löwe B, Gräfe K, Ufer C et al. Anxiety and depression in patients with pulmonary hypertension. *Psychosom Med*, 2004; 66: 831–836.
151. Galiè N, Hoepfer M, Humbert M et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology and of the European Respiratory Society. *Eur Heart J*, 2009; 30: 2493–2537.
152. Mereles D, Ehlken N, Kreuscher S et al. Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Circulation*, 2006; 114: 1482–1489.
153. de Man FS, Handoko ML, Groepenhoff H et al. Effects of exercise training in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*, 2009; 34: 669–675.
154. Grunig E, Ehlken N, Ghofrani A et al. Effect of exercise and respiratory training on clinical progression and survival in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Respiration*, 2011; 81: 394–401.
155. Grunig E, Maier F, Ehlken N et al. Exercise training in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue diseases. *Arthritis Res Ther*, 2012; 14: R148.
156. Grunig E, Lichtblau M, Ehlken N et al. Safety and efficacy of exercise training in various forms of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*, 2012; 40: 84–92.
157. Becker-Grunig T, Klose H, Ehlken N et al. Efficacy of exercise training in pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Int J Cardiol*, 2013; 168: 375–381.
158. Weinstein AA, Chin LMK, Keyser RE et al. Effect of aerobic exercise training on fatigue and physical activity in patients with pulmonary arterial hypertension. *Respir Med*, 2013; 107: 778–784.
159. Chan L, Chin LM, Kennedy M et al. Benefits of intensive treadmill exercise training on cardiorespiratory function and quality of life in patients with pulmonary hypertension. *Chest*, 2013; 143: 333–343.
160. Jais X, Olsson KM, Barbera JA et al. Pregnancy outcomes in pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Eur Respir J*, 2012; 40: 881–885.
161. Duarte AG, Thomas S, Safdar Z et al. Management of pulmonary arterial hypertension during pregnancy: a retrospective, multi-center experience. *Chest*, 2013; 143: 1330–1336.
162. Thorne S, Nelson-Piercy C, MacGregor AJ et al. Pregnancy and contraception in heart disease and pulmonary arterial hypertension. *J Fam Plann Reprod Health Care*, 2006; 32: 75–81.
163. Bendayan D, Hod M, Oron G et al. Pregnancy outcome in patients with pulmonary arterial hypertension receiving prostacyclin therapy. *Obstet Gynecol*, 2005; 106: 1206–1210.
164. Bonnini M, Mercier FJ, Sitbon O et al. Severe pulmonary hypertension during pregnancy: mode of delivery and anesthetic management of 15 consecutive cases. *Anesthesiology*, 2005; 102: 1133–1137.
165. Meyer S, McLaughlin VV, Seyfarth HJ et al. Outcomes of noncardiac, nonobstetric surgery in patients with PAH: an international prospective survey. *Eur Respir J*, 2013; 41: 1302–1307.
166. Olofsson C, Bremme K, Forsell G, Ohqvist G. Cesarean section under epidural ropivacaine 0.75% in a parturient with severe pulmonary hypertension. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2001; 45: 258–260.
167. Raines DE, Liberthson RR, Murray JR. Anesthetic management and outcome following noncardiac surgery in nonparturients with Eisenmenger's physiology. *J Clin Anesth*, 1996; 8: 341–347.
168. Guillemin L, Armstrong I, Aldrighetti R et al. Understanding the impact of pulmonary arterial hypertension on patients' and carers' lives. *Eur Respir Rev*, 2013; 22: 535–542.
169. Weitzenblum E, Sautegau 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: 493–498.
170. Frydman N, Steffann J, Girerd B et al. Pre-implantation genetic diagnosis in pulmonary arterial hypertension due to BMPR2 mutation. *Eur Respir J*, 2012; 39: 1534–1535.
171. Fuster V, Steele PM, Edwards WD et al. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation*, 1984; 70: 580–587.
172. Herve P, Humbert M, Sitbon O et al. Pathobiology of pulmonary hypertension: the role of platelets and thrombosis. *Clin Chest Med*, 2001; 22: 451–458.
173. Hoepfer MM, Sosada M, Fabel H. Plasma coagulation profiles in patients with severe primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J*, 1998; 12: 1446–1449.
174. Huber K, Beckmann R, Frank H et al. Fibrinogen, t-PA, and PAI-1 plasma levels in patients with pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*, 1994; 150: 929–933.
175. Olsson KM, Delcroix M, Ghofrani HA et al. Anticoagulation and survival in pulmonary arterial hypertension: results from the Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension (COMPERA). *Circulation*, 2014; 129: 57–65.
176. Galiè N, Delcroix M, Ghofrani A et al. Anticoagulant therapy does not influence long-term outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH): insights from the randomised controlled SERAPHIN trial of macitentan. *Eur Heart J*, 2014; 35: 10.
177. Preston RJ, Roberts KE, Miller DP 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). *Am J Respir Crit Care Med*, 2014; 189: A2464.
178. Cohn JN. Optimal diuretic therapy for heart failure. *Am J Med*, 2001; 111: 577.
179. Sandoval J, Aguirre JS, Pulido T et al. Nocturnal oxygen therapy in patients with the Eisenmenger syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001; 164: 1682–1687.
180. Rich S, Seidlitz M, Dodin E et al. The short-term effects of digoxin in patients with right ventricular dysfunction from pulmonary hypertension. *Chest*, 1998; 114: 787–792.
181. Ruiter G, Lankhorst S, Boonstra A et al. Iron deficiency is common in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*, 2011; 37: 1386–1391.
182. Ruiter G, Lanser IJ, de Man FS et al. Iron deficiency in systemic sclerosis patients with and without pulmonary hypertension. *Rheumatology (Oxford)*, 2014; 53: 285–292.
183. Broberg CS, Bax BE, Okonko DO et al. Blood viscosity and its relationship to iron deficiency, symptoms, and exercise capacity in adults with cyanotic congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol*, 2006; 48: 356–365.
184. Rhodes CJ, Howard LS, Busbridge M et al. Iron deficiency and raised hepcidin in idiopathic pulmonary arterial hypertension clinical prevalence, outcomes, and mechanistic insights. *J Am Coll Cardiol*, 2011; 58: 300–309.
185. Van De Bruaene A, Delcroix M et al. Iron deficiency is associated with adverse outcome in Eisenmenger patients. *Eur Heart J*, 2011; 32: 2790–2799.
186. 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: 233–239.
187. Galiè N, Ussia G, Passarelli P et al. Role of pharmacologic tests in the treatment of primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol*, 1995; 75: 55A–62A.
188. Mukerjee D, St George D, Coleiro B et al. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach. *Ann Rheum Dis*, 2003; 62: 1088–1093.

189. Montani D, Savale L, Natali D et al. Long-term response to calcium-channel blockers in nonidiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*, 2010; 31: 1898–1907.
190. Gaiad A, Yanagisawa M, Langleben D et al. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med*, 1993; 328: 1732–1739.
191. Stewart DJ, Levy RD, Cernacek P, Langleben D. Increased plasma endothelin-1 in pulmonary hypertension: marker or mediator of disease? *Ann Intern Med*, 1991; 114: 464–469.
192. Galiè N, Manes A, Branzi A. The endothelin system in pulmonary arterial hypertension. *Cardiovasc Res*, 2004; 61: 227–237.
193. Galiè N, Badesch BD, Oudiz R et al. Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2005; 46: 529–535.
194. Galiè N, Olschewski H, Oudiz RJ et al. 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: 3010–3019.
195. McGoon M, Frost A, Oudiz R et al. Ambrisentan therapy in patients with pulmonary arterial hypertension who discontinued bosentan or sitaxsentan due to liver function test abnormalities. *Chest*, 2009; 135: 122–129.
196. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O et al. Effects of the dual endothelinreceptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomized placebo-controlled study. *Lancet*, 2001; 358: 1119–1123.
197. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*, 2002; 346: 896–903.
198. Humbert M, Barst RJ, Robbins IM et al. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur Respir J*, 2004; 24: 353–359.
199. Galiè N, Rubin LJ, Hoepfer M et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomized controlled trial. *Lancet*, 2008; 371: 2093–2100.
200. Galiè N, Beghetti M, Gatzoulis MA et al. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation*, 2006; 114: 48–54.
201. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*, 2013; 369: 809–818.
202. Wharton J, Strange JW, Moller GMO et al. Antiproliferative effects of phosphodiesterase type 5 inhibition in human pulmonary artery cells. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005; 172: 105–113.
203. Tantini B, Manes A, Fiumana E et al. Antiproliferative effect of sildenafil on human pulmonary artery smooth muscle cells. *Basic Res Cardiol*, 2005; 100: 131–138.
204. Ghofrani HA, Voswinckel R, Reichenberger F et al. Differences in hemodynamic and oxygenation responses to three different phosphodiesterase-5 inhibitors in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized prospective study. *J Am Coll Cardiol*, 2004; 44: 1488–1496.
205. Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*, 2005; 353: 2148–2157.
206. Sastry BKS, Narasimhan C, Reddy NK, Raju BS. Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *J Am Coll Cardiol*, 2004; 43: 1149–1153.
207. Iversen K, Jensen AS, Jensen TV et al. Combination therapy with bosentan and sildenafil in Eisenmenger syndrome: a randomized, placebo-controlled, double-blinded trial. *Eur Heart J*, 2010; 31: 1124–1131.
208. Singh T, Rohit M, Grover A et al. A randomized, placebocontrolled, double-blind, crossover study to evaluate the efficacy of oral sildenafil therapy in severe pulmonary artery hypertension. *Am Heart J*, 2006; 151: 851.e1–851. e5.
209. Simonneau G, Rubin L, Galiè N et al. Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. *Ann Intern Med*, 2008; 149: 521–530.
210. Vachiery JL, Huez S, Gillies H et al. Safety, tolerability and pharmacokinetics of an intravenous bolus of sildenafil in patients with pulmonary arterial hypertension. *Br J Clin Pharmacol*, 2011; 71: 289–292.
211. Galiè N, Brundage BH, Ghofrani HA et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation*, 2009; 119: 2894–2903.
212. Jing ZC, Yu ZX, Shen JY et al. Vardenafil in pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011; 183: 1723–1729.
213. Gaiad A, Saleh D. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med*, 1995; 333: 214–221.
214. Ghofrani HA, Galiè N, Grimminger F et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*, 2013; 369: 330–340.
215. Galiè N, Muller K, Scalise AV, Grunig E. PATENT PLUS: a blinded, randomised and extension study of riociguat plus sildenafil in PAH. *Eur Respir J*, 2015; 45: 1314–1322.
216. Jones DA, Benjamin CW, Linseman DA. Activation of thromboxane and prostacyclin receptors elicits opposing effects on vascular smooth muscle cell growth and mitogen-activated protein kinase signaling cascades. *Mol Pharmacol*, 1995; 48: 890–896.
217. Galiè N, Manes A, Branzi A. Prostanoids for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Med*, 2003; 2: 123–137.
218. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL et al. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomised, double-blind placebocontrolled trial. *J Am Coll Cardiol*, 2002; 39: 1496–1502.
219. Barst RJ, McGoon M, McLaughlin VV et al. Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2003; 41: 2119–2125.
220. 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: 485–491.
221. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension [see comments]. *N Engl J Med*, 1996; 334: 296–302.
222. Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial [see comments]. *Ann Intern Med*, 2000; 132: 425–434.
223. Rosenzweig EB, Kerstein D, Barst RJ. Long-term prostacyclin for pulmonary hypertension with associated congenital heart defects. *Circulation*, 1999; 99: 1858–1865.
224. Krowka MJ, Frantz RP, McGoon MD et al. Improvement in pulmonary hemodynamics during intravenous epoprostenol (prostacyclin): a study of 15 patients with moderate to severe portopulmonary hypertension. *Hepatology*, 1999; 30: 641–648.
225. Nunes H, Humbert M, Sitbon O et al. Prognostic factors for survival in human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003; 167: 1433–1439.
226. Cabrol S, Souza R, Jaïs X et al. Intravenous epoprostenol in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant*, 2007; 26: 357–362.
227. Doran AK, Ivy DD, Barst RJ et al. Guidelines for the prevention of central venous catheter-related blood stream infections with prostanoid therapy for pulmonary arterial hypertension. *Int J Clin Pract Suppl*, 2008; 160: 5–9.
228. Sitbon O, Delcroix M, Bergot E 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: 210–217.
229. Olschewski H, Simonneau G, Galiè N et al. Inhaled iloprost in severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med*, 2002; 347: 322–329.
230. 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: 1257–1263.
231. Hoepfer M, Leuchte H, Halank M et al. Combining inhaled iloprost with bosentan in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*, 2006; 4: 691–694.
232. Higenbottam T, Butt AY, McMahon A et al. Long-term intravenous prostaglandin (epoprostenol or iloprost) for treatment of severe pulmonary hypertension. *Heart*, 1998; 80: 151–155.

233. Simonneau G, Barst RJ, Galie N et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002; 165: 800–804.
234. Hiremath J, Thanikachalam S, Parikh K et al. Exercise improvement and plasma biomarker changes with intravenous treprostinil therapy for pulmonary arterial hypertension: a placebo-controlled trial. *J Heart Lung Transplant*, 2010; 29: 137–149.
235. Tapson VF, Gomberg-Maitland M, McLaughlin VV et al. Safety and efficacy of IV treprostinil for pulmonary arterial hypertension: a prospective, multicenter, open-label, 12-week trial. *Chest*, 2006; 129: 683–688.
236. Sitbon O, Manes A, Jais X et al. Rapid switch from intravenous epoprostenol to intravenous treprostinil in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2007; 49: 1–5.
237. McLaughlin V, Rubin L, Benza RL et al. Addition of inhaled treprostinil to oral therapy for pulmonary arterial hypertension: a randomized controlled clinical trial. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 55: 1915–1922.
238. Tapson VF, Torres F, Kermeen F 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: 1383–1390.
239. Tapson VF, Jing ZC, Xu KF 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-C2 study): a randomized controlled trial. *Chest*, 2013; 144: 952–958.
240. 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: 624–633.
241. 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: 874–880.
242. 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: 1092–1100.
243. Galie N, Manes A. New treatment strategies for pulmonary arterial hypertension: hopes or hypes? *J Am Coll Cardiol*, 2013; 62: 1101–1102.
244. Galie N, Palazzini M, Manes A. Pulmonary arterial hypertension: from the kingdom of the near-dead to multiple clinical trial meta-analyses. *Eur Heart J*, 2010; 31: 2080–2086.
245. Kemp K, Savale L, O'Callaghan DS et al. Usefulness of first-line combination therapy with epoprostenol and bosentan in pulmonary arterial hypertension: an observational study. *J Heart Lung Transplant*, 2012; 31: 150–158.
246. Sitbon O, Jais X, Savale L et al. Upfront triple combination therapy in pulmonary arterial hypertension: a pilot study. *Eur Respir J*, 2014; 43: 1691–1697.
247. Galie N, Barbera JA, Frost A et al. Initial Use of Ambrisentan plus Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension. *New Engl J Med*, 2015; 379: 834–844.
248. McLaughlin VV, Channick R, Chin KM et al. Effect of selexipag on morbidity/mortality in pulmonary arterial hypertension: results of the GRIPHON study. *J Am Coll Cardiol*, 2015; 65 (suppl. A): A380.
249. Badesch BD, Feldman J, Keogh A et al. ARIES-3: ambrisentan therapy in a diverse population of patients with pulmonary hypertension. *Cardiovasc Ther*, 2012; 30: 93–99.
250. Provencher S, Sitbon O, Humbert M et al. Long-term outcome with first-line bosentan therapy in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*, 2006; 27: 589–595.
251. McLaughlin V, Channick RN, Ghofrani HA et al. Bosentan added to sildenafil therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*, 2015; 46: 405–413.
252. Dardi F, Manes A, Palazzini M et al. Combining bosentan and sildenafil in pulmonary arterial hypertension patients failing monotherapy: real-world insights. *Eur Respir J*, 2015; 46: 414–421.
253. Sandoval J, Gaspar J, Pulido T 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: 297–304.
254. Kurzyrna M, Dabrowski M, Bielecki D et al. Atrial septostomy in treatment of end-stage right heart failure in Patients with pulmonary hypertension. *Chest*, 2007; 131: 977–983.
255. Althoff TF, Knebel F, Panda A et al. Long-term follow-up of a fenestrated Amplatzer atrial septal occlude in pulmonary arterial hypertension. *Chest*, 2008; 133: 283–285.
256. Keogh A, Benza RL, Corris P et al. Interventional and surgical modalities of treatment in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2009; 54(suppl.): S67–S77.
257. Sztrymf B, Souza R, Bertoletti I et al. Prognostic factors of acute heart failure in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*, 2010; 35: 1286–1293.
258. Zamanian RT, Haddad F, Doyle RL, Weinacker AB. Management strategies for patients with pulmonary hypertension in the intensive care unit. *Crit Care Med*, 2007; 35: 2037–2050.
259. Price LC, Wort SJ, Finney SJ et al. Pulmonary vascular and right ventricular dysfunction in adult critical care: current and emerging options for management: a systematic literature review. *Crit Care*, 2010; 14: R169.
260. Hoeper MM, Granton J. Intensive care unit management of patients with severe pulmonary hypertension and right heart failure. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011; 184: 1114–1124.
261. Rosenzweig EB, Brodie D, Abrams DC et al. Extracorporeal membrane oxygenation as a novel bridging strategy for acute right heart failure in group 1 pulmonary arterial hypertension. *ASAIO J*, 2014; 60: 129–133.
262. Olsson KM, Simon A, Strueber M et al. Extracorporeal membrane oxygenation in nonintubated patients as bridge to lung transplantation. *Am J Transplant*, 2010; 10: 2173–2178.
263. Fuehner T, Kuehn C, Hadem J et al. Extracorporeal membrane oxygenation in awake patients as bridge to lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012; 185: 763–768.
264. de Perrot M, Granton JT, McRae K et al. Impact of extracorporeal life support on outcome in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension awaiting lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*, 2011; 30: 997–1002.
265. Strueber M, Hoeper MM, Fischer S et al. Bridge to thoracic organ transplantation in patients with pulmonary arterial hypertension using a pumpless lung assist device. *Am J Transplant*, 2009; 9: 853–857.
266. Trulock EP, Edwards LB, Taylor DO et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-third official adult lung and heart lung transplantation report — 2006. *J Heart Lung Transplant*, 2006; 25: 880–892.
267. Toyoda Y, Thacker J, Santos R et al. Long-term outcome of lung and heart-lung transplantation for idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Ann Thorac Surg*, 2008; 86: 1116–1122.
268. Fadel E, Mercier O, Mussot S et al. Long-term outcome of double-lung and heart2lung transplantation for pulmonary hypertension: a comparative retrospective study of 219 patients. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2010; 38: 277–284.
269. de Perrot M, Granton JT, McRae K et al. Outcome of patients with pulmonary arterial hypertension referred for lung transplantation: a 14-year single-center experience. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2012; 143: 910–918.
270. Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th adult lung and heart-lung transplant report — 2012. *J Heart Lung Transplant*, 2012; 31: 1073–1086.
271. Waddell TK, Bennett L, Kennedy R et al. Heart-lung or lung transplantation for Eisenmenger syndrome. *J Heart Lung Transplant*, 2002; 21: 731–737.
272. Choong CK, Sweet SC, Guthrie TJ et al. Repair of congenital heart lesions combined with lung transplantation for the treatment of severe pulmonary hypertension: a 13-year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2005; 129: 661–669.
273. Fleming TR, Powers JH. Biomarkers and surrogate endpoints in clinical trials. *Statistic Med*, 2012; 31: 2973–2984.
274. Fleming TR. Surrogate endpoints and FDA accelerated approval process. *Health Affairs*, 2005; 24: 67–78.

275. Tongers J, Schwerdtfeger B, Klein G et al. Incidence and clinical relevance of supraventricular tachyarrhythmias in pulmonary hypertension. *Am Heart J*, 2007; 153: 127–132.
276. Hoeper MM, Galìè N, Murali S et al. Outcome after cardiopulmonary resuscitation in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002; 165: 341–344.
277. Showkathali R, Tayebjee MH, Grapsa J et al. Right atrial flutter isthmus ablation is feasible and results in acute clinical improvement in patients with persistent atrial flutter and severe pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol*, 2011; 149: 279–280.
278. Zylkowska J, Kurzyna M, Pietura R et al. Recurrent hemoptysis: an emerging life-threatening complication in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Chest*, 2011; 139: 690–693.
279. Zylkowska J, Kurzyna M, Florczyk M et al. Pulmonary artery dilatation correlates with the risk of unexpected death in chronic arterial or thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest*, 2012; 142: 1406–1416.
280. Russo V, Zompatori M, Galìè N. Extensive right pulmonary artery dissection in a young patient with chronic pulmonary hypertension. *Heart*, 2012; 98: 265–266.
281. Demerouti EA, Manginas AN, Athanassopoulos GD, Karatasakis GT. Complications leading to sudden cardiac death in pulmonary arterial hypertension. *Respir Care*, 2013; 58: 1246–1254.
282. Lee MS, Oyama J, Bhatia R et al. Left main coronary artery compression from pulmonary artery enlargement due to pulmonary hypertension: a contemporary review and argument for percutaneous revascularization. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2010; 76: 543–550.
283. Barst RJ, Ertel SI, Beghetti M, Ivy DD. Pulmonary arterial hypertension: a comparison between children and adults. *Eur Respir J*, 2011; 37: 665–677.
284. Barst RJ, McGoon MD, Elliott CG et al. Survival in childhood pulmonary arterial hypertension. *Circulation*, 2012; 125: 113–122.
285. 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: 1755–1764.
286. Moledina S, Hislop AA, Foster H et al. Childhood idiopathic pulmonary arterial hypertension: a national cohort study. *Heart*, 2010; 96: 1401–1406.
287. Berger RM, Beghetti M, Humpl T et al. Clinical features of paediatric pulmonary hypertension: a registry study. *Lancet*, 2012; 379: 537–546.
288. Hansmann G, Hoeper MM. Registries for paediatric pulmonary hypertension. *Eur Respir J*, 2013; 42: 580–583.
289. Cerro MJ, Abman S, Diaz G et al. A consensus approach to the classification of pediatric pulmonary hypertensive vascular disease: report from the PVRI Pediatric Taskforce, Panama 2011. *Pulm Circ*, 2011; 1: 286–298.
290. Beghetti M, Berger RM, Schulze-Neick I et al. Diagnostic evaluation of paediatric pulmonary hypertension in current clinical practice. *Eur Respir J*, 2013; 42: 689–700.
291. Schulze-Neick I, Beghetti M. Issues related to the management and therapy of paediatric pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev*, 2010; 19: 331–339.
292. Adatia I, Haworth SG, Wegner M et al. Clinical trials in neonates and children: report of the Pulmonary Hypertension Academic Research Consortium Pediatric Advisory Committee. *Pulm Circ*, 2013; 3: 252–266.
293. Lammers AE, Hislop AA, Flynn Y, Haworth SG. Epoprostenol treatment in children with severe pulmonary hypertension. *Heart*, 2007; 93: 739–743.
294. Barst RJ, Maislin G, Fishman AP. Vasodilator therapy for primary pulmonary hypertension in children. *Circulation*, 1999; 99: 1197–1208.
295. Levy M, Celermajer DS, Bourges-Petit E et al. Add-on therapy with subcutaneous treprostinil for refractory pediatric pulmonary hypertension. *J Pediatr*, 2011; 158: 584–588.
296. Ivy DD, Doran AK, Smith KJ et al. Short- and long-term effects of inhaled iloprost therapy in children with pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2008; 51: 161–169.
297. Barst R, Ivy D, Widlitz AC et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of bosentan in pediatric patients with pulmonary arterial hypertension. *Clin Pharmacol Ther*, 2003; 73: 372–382.
298. Rosenzweig EB, Ivy DD, Widlitz A et al. Effects of long-term bosentan in children with pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2005; 46: 697–704.
299. Beghetti M, Haworth SG, Bonnet D 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: 948–955.
300. Barst RJ, Ivy DD, Gaitan G et al. A randomized, doubleblind, placebo-controlled, dose-ranging study of oral sildenafil citrate in treatment-naïve children with pulmonary arterial hypertension. *Circulation*, 2012; 125: 324–334.
301. Barst RJ, Beghetti M, Pulido T et al. STARTS-2: long-term survival with oral sildenafil monotherapy in treatment-naïve pediatric pulmonary arterial hypertension. *Circulation*, 2014; 129: 1914–1923.
302. Takatsuki S, Calderbank M, Ivy DD. Initial experience with tadalafil in pediatric pulmonary arterial hypertension. *Pediatr Cardiol*, 2012; 33: 683–688.
303. Douwes JM, Roofthoof MT, Van Loon RL et al. Sildenafil add-on therapy in paediatric pulmonary arterial hypertension, experiences of a national referral centre. *Heart*, 2014; 100: 224–230.
304. Micheletti A, Hislop AA, Lammers A et al. Role of atrial septostomy in the treatment of children with pulmonary arterial hypertension. *Heart*, 2006; 92: 969–972.
305. Boudjemline Y, Patel M, Malekzadeh-Milani S et al. Patent ductus arteriosus stenting (transcatheter Potts shunt) for palliation of suprasystemic pulmonary arterial hypertension: a case series. *Circ Cardiovasc Interv*, 2013; 6: e18–e20.
306. Baruteau AE, Belli E, Boudjemline Y 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: e105–e110.
307. Esch JJ, Shah PB, Cockrill BA et al. Transcatheter Potts shunt creation in patients with severe pulmonary arterial hypertension: initial clinical experience. *J Heart Lung Transplant*, 2013; 32: 381–387.
308. Ploegstra MJ, Douwes JM, Roofthoof MT et al. Identification of treatment goals in paediatric pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*, 2014; 44: 1616–1626.
309. Galìè N, Manes A, Palazzini M et al. Management of pulmonary arterial hypertension associated with congenital systemic-to-pulmonary shunts and Eisenmenger's syndrome. *Drugs*, 2008; 68: 1049–1066.
310. Engelfriet PM, Duffels MGJ, Moller T et al. Pulmonary arterial hypertension in adults born with a heart septal defect: the Euro Heart Survey on adult congenital heart disease. *Heart*, 2007; 93: 682–687.
311. Beghetti M, Galìè N. Eisenmenger syndrome: a clinical perspective in a new therapeutic era of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2009; 53: 733–740.
312. Daliento L, Somerville J, Presbitero P et al. Eisenmenger syndrome. Factors relating to deterioration and death. *Eur Heart J*, 1998; 19: 1845–1855.
313. Hopkins WE, Ochoa LL, Richardson GW, Trulock EP. Comparison of the hemodynamics and survival of adults with severe primary pulmonary hypertension or Eisenmenger syndrome. *J Heart Lung Transplant*, 1996; 15: 100–105.
314. Manes A, Palazzini M, Leci E 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: 716–724.
315. Hopkins WE. The remarkable right ventricle of patients with Eisenmenger syndrome. *Coron Artery Dis*, 2005; 16: 19–25.
316. Diller GP, Gatzoulis MA. Pulmonary vascular disease in adults with congenital heart disease. *Circulation*, 2007; 115: 1039–1050.
317. Moller JH, Patton C, Varco RL, Lillehei CW. Late results (30 to 35 years) after operative closure of isolated ventricular septal defect from 1954 to 1960. *Am J Cardiol*, 1991; 68: 1491–1497.
318. van Albada ME, Berger RM. Pulmonary arterial hypertension in congenital cardiac disease — the need for refinement of the Evian-Venice classification. *Cardiol Young*, 2008; 18: 10–17.
319. Schulze-Neick I, Beghetti M. Classifying pulmonary hypertension in the setting of the congenitally malformed heart — cleaning up a dog's dinner. *Cardiol Young*, 2008; 18: 22–25.
320. Lopes AA, Leary PW. Measurement, interpretation and use of hemodynamic parameters. *Cardiol Young*, 2009; 19 (suppl. 1): 8–12.

321. Broberg CS, Ujita M, Prasad S et al. Pulmonary arterial thrombosis in Eisenmenger syndrome is associated with biventricular dysfunction and decreased pulmonary flow velocity. *J Am Coll Cardiol*, 2007; 50: 634–642.
322. Gatzoulis MA, Beghetti M, Galie N et al. Longer-term bosentan therapy improves functional capacity in Eisenmenger syndrome: results of the BREATHE-5 open-label extension study. *Int J Cardiol*, 2007; 127: 27–32.
323. Zuckerman WA, Leaderer D, Rowan CA et al. Ambrisentan for pulmonary arterial hypertension due to congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol*, 2011; 107: 1381–1385.
324. Mukhopadhyay S, Sharma M, Ramakrishnan S et al. Phosphodiesterase-5 inhibitor in Eisenmenger syndrome: a preliminary observational study. *Circulation*, 2006; 114: 1807–1810.
325. Khanna D, Gladue H, Channick R et al. Recommendations for screening and detection of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension. *Arthritis Rheum*, 2013; 65: 3194–3201.
326. Gashouta MA, Humbert M, Hassoun PM. Update in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension. *Presse Med*, 2014; 43: e293–e304.
327. Coghlan JG, Denton CP, Gruenig E et al. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. *Ann Rheum Dis*, 2014; 73: 1340–1349.
328. Humbert M, Yaici A, de Groote P et al. Screening for pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis: clinical characteristics at diagnosis and long-term survival. *Arthritis Rheum*, 2011; 63: 3522–3530.
329. Hao YJ, Jiang X, Zhou W et al. Connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension in Chinese patients. *Eur Respir J*, 2014; 44: 963–972.
330. Hachulla E, Carpentier P, Gressin V et al. Risk factors for death and the 3-year survival of patients with systemic sclerosis: the French ItinerAIR-Sclerodermie study. *Rheumatology*, 2009; 48: 304–308.
331. Avouac J, Airo P, Meune C et al. Prevalence of pulmonary hypertension in systemic sclerosis in European Caucasians and metaanalysis of 5 studies. *J Rheumatol*, 2010; 37: 2290–2298.
332. Gunther S, Jaïs X, Maitre S et al. Computed tomography findings of pulmonary venoocclusive disease in scleroderma patients presenting with precapillary pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum*, 2012; 64: 2995–3005.
333. Coghlan G. Does left heart disease cause most systemic sclerosis associated pulmonary hypertension? *Eur Respir J*, 2013; 42: 888–890.
334. Humbert M, Sitbon O, Yaici A et al. Survival in incident and prevalent cohorts of patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*, 2010; 36: 549–555.
335. Fisher MR, Mathai SC, Champion HC et al. Clinical differences between idiopathic and scleroderma-related pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum*, 2006; 54: 3043–3050.
336. 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: 1940–1946.
337. O'Callaghan DS, Dorfmueller P, Jaïs X et al. Pulmonary veno-occlusive disease: the bete noire of pulmonary hypertension in connective tissue diseases? *Presse Med*, 2011; 40: e65–e78.
338. Demling RH, Smith M, Gunther R et al. Pulmonary injury and prostaglandin production during endotoxemia in conscious sheep. *Am J Physiol*, 1981; 240: H348–H353.
339. Jaïs 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: 521–531.
340. Avouac J, Wipff J, Kahan A, Allanoire Y. Effects of oral treatments on exercise capacity in systemic sclerosis related pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis*, 2008; 67: 808–814.
341. Launay D, Savale L, Berezne A et al. Lung and heart-lung transplantation for systemic sclerosis patients. A monocentric experience of 13 patients, review of the literature and position paper of a multidisciplinary working group. *Presse Med*, 2014; 43: e345–e363.
342. Hoeper MM, Krowka MJ, Strassburg CP. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. *Lancet*, 2004; 363: 1461–1468.
343. Zopey R, Susanto I, Barjaktarevic I, Wang T. Transition from hepatopulmonary syndrome to portopulmonary hypertension: a case series of 3 patients. *Case Rep Pulmonol*, 2013; 2013: 561870.
344. Krowka MJ, Swanson KL, Frantz RP et al. Portopulmonary hypertension: results from a 10-year screening algorithm. *Hepatology*, 2006; 44: 1502–1510.
345. Kawut SM, Krowka MJ, Trotter JF et al. Clinical risk factors for portopulmonary hypertension. *Hepatology*, 2008; 48: 196–203.
346. Roberts KE, Fallon MB, Krowka MJ et al. Genetic risk factors for portopulmonary hypertension in patients with advanced liver disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009; 179: 835–842.
347. Krowka MJ, Miller DP, Barst RJ et al. Portopulmonary hypertension: a report from the US-based REVEAL Registry. *Chest*, 2012; 141: 906–915.
348. Le Pavec J, Souza R, Herve P et al. Portopulmonary hypertension: survival and prognostic factors. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008; 178: 637–643.
349. Provencher S, Herve P, Jaïs X et al. Deleterious effects of beta-blockers on exercise capacity and hemodynamics in patients with portopulmonary hypertension. *Gastroenterology*, 2006; 130: 120–126.
350. Hoeper MM, Seyfarth HJ, Hoeffken G et al. Experience with inhaled iloprost and bosentan in portopulmonary hypertension. *Eur Respir J*, 2007; 30: 1096–1102.
351. Halank M, Knudsen L, Seyfarth HJ et al. Ambrisentan improves exercise capacity and symptoms in patients with portopulmonary hypertension. *Z Gastroenterol*, 2011; 49: 1258–1262.
352. Reichenberger F, Voswinckel R, Steveling E et al. Sildenafil treatment for portopulmonary hypertension. *Eur Respir J*, 2006; 28: 563–567.
353. Kuo PC, Johnson LB, Plotkin JS et al. Continuous intravenous infusion of epoprostenol for the treatment of portopulmonary hypertension. *Transplantation*, 1997; 63: 604–606.
354. Swanson KL, Wiesner RH, Nyberg SL et al. Survival in portopulmonary hypertension: Mayo Clinic experience categorized by treatment subgroups. *Am J Transplant*, 2008; 8: 2445–2453.
355. Sakai T, Planinsic RM, Mathier MA et al. Initial experience using continuous intravenous treprostinil to manage pulmonary arterial hypertension in patients with end-stage liver disease. *Transpl Int*, 2009; 22: 554–561.
356. Savale L, Magnier R, Le Pavec J et al. Efficacy, safety and pharmacokinetics of bosentan in portopulmonary hypertension. *Eur Respir J*, 2013; 41: 96–103.
357. Humbert M, Segal ES, Kiely DG et al. Results of European post-marketing surveillance of bosentan in pulmonary hypertension. *Eur Respir J*, 2007; 30: 338–344.
358. Kia L, Shah SJ, Wang E et al. Role of pretransplant echocardiographic evaluation in predicting outcomes following liver transplantation. *Am J Transplant*, 2013; 13: 2395–2401.
359. Krowka MJ, Plevak DJ, Findlay JY et al. Pulmonary hemodynamics and perioperative cardiopulmonary-related mortality in patients with portopulmonary hypertension undergoing liver transplantation. *Liver Transplant*, 2000; 6: 443–450.
360. Ashfaq M, Chinnakotla S, Rogers L et al. The impact of treatment of portopulmonary hypertension on survival following liver transplantation. *Am J Transplant*, 2007; 7: 1258–1264.
361. Raevens S, De Pauw M, Reyntjens K et al. Oral vasodilator therapy in patients with moderate to severe portopulmonary hypertension as a bridge to liver transplantation. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2013; 25: 495–502.
362. Plotkin JS, Kuo PC, Rubin LJ et al. Successful use of chronic epoprostenol as a bridge to liver transplantation in severe portopulmonary hypertension. *Transplantation*, 1998; 65: 457–459.
363. Austin MJ, McDougall NI, Wendon JA et al. Safety and efficacy of combined use of sildenafil, bosentan, and iloprost before and after liver transplantation in severe portopulmonary hypertension. *Liver Transplant*, 2008; 14: 287–291.
364. Grannas G, Neipp M, Hoeper MM et al. Indications for and outcomes after combined lung and liver transplantation: a single-center experience on 13 consecutive cases. *Transplantation*, 2008; 85: 524–531.
365. Robalino BD, Moodie DS. Association between primary pulmonary hypertension and portal hypertension: analysis of its pathophysiology and clinical, laboratory and hemodynamic manifestations. *J Am Coll Cardiol*, 1991; 17: 492–498.

366. Barbaro G, Lucchini A, Pellicelli AM et al. Highly active antiretroviral therapy compared with HAART and bosentan in combination in patients with HIV-associated pulmonary hypertension. *Heart*, 2006; 92: 1164–1166.
367. Degano B. HIV-associated pulmonary arterial hypertension: survival and prognostic factors in the modern therapeutic era. *AIDS*, 2010; 24: 67–75.
368. Opravil M, Pechère M, Speich R et al. HIV-associated primary pulmonary hypertension. A case control study. Swiss HIV Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med*, 1997; 155: 990–995.
369. Sitbon O, Lascoux-Combe C, Delfraissy JF et al. Prevalence of HIV-related pulmonary arterial hypertension in the current antiretroviral therapy era. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008; 177: 108–113.
370. Sitbon O, Gressin V, Speich R et al. Bosentan for the treatment of human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*, 2004; 170: 1212–1217.
371. Montani D, Achouh L, Dorfmueller P et al. Pulmonary veno-occlusive disease: clinical, functional, radiologic, and hemodynamic characteristics and outcome of 24 cases confirmed by histology. *Medicine (Baltimore)*, 2008; 87: 220–233.
372. Lantuejoul S, Sheppard MN, Corrin B et al. Pulmonary veno-occlusive disease and pulmonary capillary hemangiomatosis: a clinicopathologic study of 35 cases. *Am J Surg Pathol*, 2006; 30: 850–857.
373. Humbert M, Maitre S, Capron F et al. Pulmonary edema complicating continuous intravenous prostacyclin in pulmonary capillary hemangiomatosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 1998; 157: 1681–1685.
374. Mandel J, Mark EJ, Hales CA. Pulmonary veno-occlusive disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000; 162: 1964–1973.
375. Langleben D, Heneghan JM, Batten AP et al. Familial pulmonary capillary hemangiomatosis resulting in primary pulmonary hypertension. *Ann Intern Med*, 1988; 109: 106–109 [published erratum appears in *Ann Intern Med*, 1988; 109: 439].
376. Best DH, Sumner KL, Austin ED et al. EIF2AK4 mutations in pulmonary capillary hemangiomatosis. *Chest*, 2014; 145: 231–236.
377. Seferian A, Helal B, Jaïs X et al. Ventilation/perfusion lung scan in pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J*, 2012; 40: 75–83.
378. Rabiller A, Jaïs X, Hamid A et al. Occult alveolar haemorrhage in pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J*, 2006; 27: 108–113.
379. Montani D, Jaïs X, Price LC et al. Cautious epoprostenol therapy is a safe bridge to lung transplantation in pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J*, 2009; 34: 1348–1356.
380. Fang JC, DeMarco T, Givertz MM et al. World Health Organization Pulmonary Hypertension Group 2: pulmonary hypertension due to left heart disease in the adult — a summary statement from the Pulmonary Hypertension Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*, 2012; 31: 913–933.
381. Ghio S, Gavazzi A, Campana C 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: 183–188.
382. Thenappan T, Shah SJ, Gomberg-Maitland M et al. Clinical characteristics of pulmonary hypertension in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail*, 2011; 4: 257–265.
383. Robbins IM, Newman JH, Johnson RF et al. Association of the metabolic syndrome with pulmonary venous hypertension. *Chest*, 2009; 136: 31–36.
384. Bursi F, McNallan SM, Redfield MM et al. Pulmonary pressures and death in heart failure: a community study. *J Am Coll Cardiol*, 2012; 59: 222–231.
385. Gerges C, Gerges M, Lang MB et al. Diastolic pulmonary vascular pressure gradient: a predictor of prognosis in “out-of-proportion” pulmonary hypertension. *Chest*, 2013; 143: 758–766.
386. Moraes DL, Colucci WS, Givertz MM. Secondary pulmonary hypertension in chronic heart failure: the role of the endothelium in pathophysiology and management. *Circulation*, 2000; 102: 1718–1723.
387. Rapp AH, Lange RA, Cigarroa JE et al. Relation of pulmonary arterial diastolic and mean pulmonary arterial wedge pressures in patients with and without pulmonary hypertension. *Am J Cardiol*, 2001; 88: 823–824.
388. Miller WL, Grill DE, Borlaug BA. Clinical features, hemodynamics, and outcomes of pulmonary hypertension due to chronic heart failure with reduced ejection fraction: pulmonary hypertension and heart failure. *JACC Heart Fail*, 2013; 1: 290–299.
389. Tampakakis E, Leary PJ, Selby VN 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: 9–16.
390. Pellegrini P, Rossi A, Pasotti M et al. Prognostic relevance of pulmonary arterial compliance in patients with chronic heart failure. *Chest*, 2014; 145: 1064–1070.
391. Chatterjee NA, Lewis GD. Characterization of pulmonary hypertension in heart failure using the diastolic pressure gradient: limitations of a solitary measurement. *JACC Heart Fail*, 2015; 3: 17–21.
392. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*, 2012; 33: 1787–1847.
393. Khush KK, Tasissa G, Butler J et al. Effect of pulmonary hypertension on clinical outcomes in advanced heart failure: analysis of the Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness (ESCAPE) database. *Am Heart J*, 2009; 157: 1026–1034.
394. Patel ND, Weiss ES, Schaffer J et al. Right heart dysfunction after left ventricular assist device implantation: a comparison of the pulsatile HeartMate I and axial-flow HeartMate II devices. *Ann Thorac Surg*, 2008; 86: 832–840.
395. Torre-Amione G, Southard RE, Loebe MM et al. Reversal of secondary pulmonary hypertension by axial and pulsatile mechanical circulatory support. *J Heart Lung Transplant*, 2010; 29: 195–200.
396. Barnett CF, DeMarco T. Pulmonary hypertension associated with left-sided heart disease. *Heart Fail Clin*, 2012; 8: 447–459.
397. Bonderman D, Ghio S, Felix SB et al. Riociguat for patients with pulmonary hypertension caused by systolic left ventricular dysfunction: a phase IIb double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-ranging hemodynamic study. *Circulation*, 2013; 128: 502–511.
398. Oswald-Mammoser M, Weitzenblum E, Quoix E et al. Prognostic factors in COPD patients receiving longterm oxygen therapy. Importance of pulmonary artery pressure. *Chest*, 1995; 107: 1193–1198.
399. Kessler R, Faller M, Weitzenblum E 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: 219–224.
400. Lettieri CJ, Nathan SD, Barnett SD et al. Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*, 2006; 129: 746–752.
401. 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: 1531–1536.
402. Chaouat A, Bugnet AS, Kadaoui N et al. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005; 172: 189–194.
403. Arcasoy SM, Christie JD, Ferrari VA et al. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003; 167: 735–740.
404. Fisher MR, Forfia PR, Chamara E et al. Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009; 179: 615–621.
405. Nathan SD, Shlobin OA, Barnett SD et al. Right ventricular systolic pressure by echocardiography as a predictor of pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*, 2008; 102: 1305–1310.
406. Agusti AG, Barbera JA, Roca J et al. Hypoxic pulmonary vasoconstriction and gas exchange during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest*, 1990; 97: 268–275.
407. Barbera JA, Roger N, Roca J et al. Worsening of pulmonary gas exchange with nitric oxide inhalation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*, 1996; 347: 436–440.
408. Simonneau G, Escourrou P, Duroux P, Lockhart A. Inhibition of hypoxic pulmonary vasoconstriction by nifedipine. *N Engl J Med*, 1981; 304: 1582–1585.
409. Morrell NW, Higham MA, Phillips PG et al. Pilot study of losartan for pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res*, 2005; 6: 88–95.

410. Saadjian A, Philip-Joet F, Paganelli F et al. Long-term effects of cicletanine on secondary pulmonary hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1998; 31: 364–371.
411. Stolz D, Rasch H, Linka A et al. A randomised, controlled trial of bosentan in severe COPD. *Eur Respir J*, 2008; 32: 619–628.
412. Blanco I, Gimeno E, Munoz PA et al. Hemodynamic and gas exchange effects of sildenafil in patients with chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010; 181: 270–278.
413. Zisman DA, Schwarz M, Anstrom KJ et al. A controlled trial of sildenafil in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*, 2010; 363: 620–628.
414. Blanco I, Santos S, Gea J et al. Sildenafil to improve respiratory rehabilitation outcomes in COPD: a controlled trial. *Eur Respir J*, 2013; 42: 982–992.
415. Lederer DJ, Bartels MN, Schluger NW et al. Sildenafil for chronic obstructive pulmonary disease: a randomized crossover trial. *COPD*, 2012; 9: 268–275.
416. 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: 293–300.
417. Lang IM, Pesavento R, Bonderman D, Yuan JX. Risk factors and basic mechanisms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a current understanding. *Eur Respir J*, 2013; 41: 462–468.
418. Guerin L, Couturaud F, Parent F et al. Prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. Prevalence of CTEPH after pulmonary embolism. *Thromb Haemost*, 2014; 112: 598–605.
419. Pepke-Zaba J, Jansa P, Kim NH et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: role of medical therapy. *Eur Respir J*, 2013; 41: 985–990.
420. Madani MM, Wittine LM, Auger WR et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension in pediatric patients. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2011; 141: 624–630.
421. Pepke-Zaba J, Hoepfer MM, Humbert M. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: advances from bench to patient management. *Eur Respir J*, 2013; 41: 8–9.
422. Lang IM, Simonneau G, Pepke-Zaba JW et al. Factors associated with diagnosis and operability of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. A case-control study. *Thromb Haemost*, 2013; 110: 83–91.
423. Lang IM, Plank C, Sadushi-Kolici R et al. Imaging in pulmonary hypertension. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2010; 3: 1287–1295.
424. Hoepfer MM, Mayer E, Simonneau G, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation*, 2006; 113: 2011–2020.
425. Sherrick AD, Swensen SJ, Hartman TE. Mosaic pattern of lung attenuation on CT scans: frequency among patients with pulmonary artery hypertension of different causes. *Am J Roentgenol*, 1997; 169: 79–82.
426. Ley S, Ley-Zaporozhan J, Pitton MB et al. Diagnostic performance of state-of-the-art imaging techniques for morphological assessment of vascular abnormalities in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). *Eur Radiol*, 2012; 22: 607–616.
427. Sugiyama M, Fukuda T, Sanda Y et al. Organized thrombus in pulmonary arteries in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension; imaging with cone beam computed tomography. *Jpn J Radiol*, 2014; 32: 375–382.
428. Shure D, Gregoratos G, Moser KM. Fiberoptic angioscopy: role in the diagnosis of chronic pulmonary arterial obstruction. *Ann Intern Med*, 1985; 103: 844–850.
429. Skoro-Sajer N, Marta G, Gerges C et al. Surgical specimens, haemodynamics and long-term outcomes after pulmonary endarterectomy. *Thorax*, 2014; 69: 116–122.
430. 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: 702–710.
431. 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: 97–103.
432. Jenkins D, Mayer E, Screation N, Madani M. State-of-the-art chronic thromboembolic pulmonary hypertension diagnosis and management. *Eur Respir Rev*, 2012; 21: 32–39.
433. Vuylsteke A, Sharples L, Charman G et al. Circulatory arrest versus cerebral perfusion during pulmonary endarterectomy surgery (PEA-COG): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2011; 378: 1379–1387.
434. Thistlethwaite PA, Madani MM, Kemp AD et al. Venovenous extracorporeal life support after pulmonary endarterectomy: indications, techniques, and outcomes. *Ann Thorac Surg*, 2006; 82: 2139–2145.
435. Berman M, Tsui S, Vuylsteke A et al. Successful extracorporeal membrane oxygenation support after pulmonary thromboendarterectomy. *Ann Thorac Surg*, 2008; 86: 1261–1267.
436. Mydin M, Berman M, Klein A et al. Extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to pulmonary endarterectomy. *Ann Thorac Surg*, 2011; 92: e101–e103.
437. Hughes RJ, Jais X, Bonderman D et al. The efficacy of bosentan in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a 1-year follow-up study. *Eur Respir J*, 2006; 28: 138–143.
438. Skoro-Sajer N, Bonderman D, Wiesbauer F et al. Treprostinil for severe inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb Haemost*, 2007; 52: 483–489.
439. Reichenberger F, Voswinckel R, Enke B et al. Long-term treatment with sildenafil in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*, 2007; 30: 922–927.
440. Jais X, D'Armini AM, Jansa P et al. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFIT (Bosentan Effects in iNoperable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol*, 2008; 52: 2127–2134.
441. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med*, 2013; 369: 319–329.
442. Reesink HJ, Surie S, Klok JJ et al. Bosentan as a bridge to pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2010; 139: 85–91.
443. Feinstein JA, Goldhaber SZ, Lock JE et al. Balloon pulmonary angioplasty for treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation*, 2001; 103: 10–13.
444. 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: 756–762.
445. 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: 748–755.
446. 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: 485–488.
447. Inami T, Kataoka M, Shimura N et al. Pulmonary edema predictive scoring index (PEPSI), a new index to predict risk of reperfusion pulmonary edema and improvement of hemodynamics in percutaneous transluminal pulmonary angioplasty. *JACC Cardiovasc Interv*, 2013; 6: 725–736.
448. Andreassen AK, Ragnarsson A, Gude E et al. Balloon pulmonary angioplasty in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Heart*, 2013; 99: 1415–1420.
449. Rubin LJ, Hoepfer MM, Klepetko W et al. Current and future management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: from diagnosis to treatment responses. *Proc Am Thorac Soc*, 2006; 3: 601–607.
450. Peacock A. Pulmonary hypertension due to chronic hypoxia. *BMJ*, 1990; 300: 763.
451. Recommendations on the management of pulmonary hypertension in clinical practice. *Heart*, 2001; 86 (suppl. 1): I1–I13.
452. Consensus statement on the management of pulmonary hypertension in clinical practice in the UK and Ireland. *Thorax*, 2008; 63 (suppl. 2): ii1–ii41.
453. Barbera JA, Escribano P, Morales P et al. Standards of care in pulmonary hypertension. Consensus statement of the Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR) and the Spanish Society of Cardiology (SEC). *Rev Esp Cardiol*, 2008; 61: 170–184.

454. Armstrong I, Rochnia N, Harries C et al. The trajectory to diagnosis with pulmonary arterial hypertension: a qualitative study. *BMJ Open*, 2012; 2: e000806.
455. Ghofrani HA, Distler O, Gerhardt F et al. Treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH): updated Recommendations of the Cologne Consensus Conference 2011. *Int J Cardiol*, 2011; 154 (suppl. 1): S20–S33.
456. Vachieri JL, Gaine S. Challenges in the diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev*, 2012; 21: 313–320.

Piśmiennictwo — dodatek internetowy

1. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2013; 62: D34–D41.
2. Simonneau G, Galie N, Rubin LJ et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2004; 43 (suppl. 1): S5–S12.
3. Ivy DD, Abman SH, Barst RJ et al. Pediatric pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2013; 62: D117–D126.
4. Sitbon O, Brenot F, Denjean A et al. Inhaled nitric oxide as a screening vasodilator agent in primary pulmonary hypertension. A dose-response study and comparison with prostacyclin. *Am J Respir Crit Care Med*, 1995; 151: 384–389.
5. Sitbon O, Humbert M, Jaïs X et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation*, 2005; 111: 3105–3111.
6. Galie N, Ussia G, Passarelli P et al. Role of pharmacologic tests in the treatment of primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol*, 1995; 75: 55A–62A.
7. 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: 76–81.
8. Jing ZC, Jiang X, Han ZY et al. Iloprost for pulmonary vasodilator testing in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*, 2009; 33: 1354–1360.
9. Barst RJ, McGoon M, Torbicki A et al. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2004; 43 (suppl. 1): S40–S47.
10. Galie N, Olschewski H, Oudiz RJ et al. 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: 3010–3019.
11. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O et al. Effects of the dual endothelinreceptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomized placebo-controlled study. *Lancet*, 2001; 358: 1119–1123.
12. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*, 2002; 346: 896–903.
13. Galie N, Rubin LJ, Hooper M et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomized controlled trial. *Lancet*, 2008; 371: 2093–2100.
14. Galie N, Beghetti M, Gatzoulis MA et al. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation*, 2006; 114: 48–54.
15. McLaughlin V, Channick RN, Ghofrani HA et al. Bosentan added to sildenafil therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*, 2015; 46: 405–413.
16. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *New Engl J Med*, 2013; 369: 809–818.
17. Ghofrani HA, Galie N, Grimminger F et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369: 330–340.
18. Galie N, Muller K, Scalise AV, Grunig E. PATENT PLUS: a blinded, randomised and extension study of riociguat plus sildenafil in PAH. *Eur Respir J*, 2015; 45: 1314–1322.
19. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *New Engl J Med*, 2005; 353: 2148–2157.
20. Sastry BKS, Narasimhan C, Reddy NK, Raju BS. Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *J Am Coll Cardiol*, 2004; 43: 1149–1153.
21. Singh T, Rohit M, Grover A et al. A randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study to evaluate the efficacy of oral sildenafil therapy in severe pulmonary artery hypertension. *Am Heart J*, 2006; 151: 851.e1–851. e5.
22. Simonneau G, Rubin L, Galie N et al. Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. *Ann Intern Med*, 2008; 149: 521–530.
23. 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: 1124–1131.
24. Galie N, Brundage BH, Ghofrani HA et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation*, 2009; 119: 2894–2903.
25. Jing ZC, Yu ZX, Shen JY et al. Vardenafil in pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011; 183: 1723–1729.
26. Galie N, Humbert M, Vachieri JL et al. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomised, double-blind placebocontrolled trial. *J Am Coll Cardiol*, 2002; 39: 1496–1502.
27. Barst RJ, McGoon M, McLaughlin VV et al. Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2003; 41: 2119–2125.
28. 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: 485–491.
29. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. The Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med*, 1996; 334: 296–302.
30. 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 [see comments]. *Ann Intern Med*, 2000; 132: 425–434.
31. Olschewski H, Simonneau G, Galie N et al. Inhaled iloprost in severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med*, 2002; 347: 322–329.
32. 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: 1257–1263.
33. Hooper M, Leuchte H, Halank M et al. Combining inhaled iloprost with bosentan in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*, 2006; 4: 691–694.
34. Simonneau G, Barst RJ, Galie N et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002; 165: 800–804.
35. McLaughlin V, Rubin L, Benza RL et al. Addition of inhaled treprostinil to oral therapy for pulmonary arterial hypertension: a randomized controlled clinical trial. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 55: 1915–1922.
36. 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: 624–633.
37. Tapson VF, Torres F, Kermeeen 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: 1383–1390.
38. Tapson VF, Jing ZC, Xu KF 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-C2 study): a randomized controlled trial. *Chest*, 2013; 144: 952–958.
39. Simonneau G, Torbicki A, Hooper MM et al. Selexipag, an oral, selective prostacyclin receptor agonist for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*, 2012; 40: 874–880.
40. McLaughlin VV, Channick R, Chin KM et al. Effect of selexipag on morbidity/mortality in pulmonary arterial hypertension: results of the GRIPHON Study. *J Am Coll Cardiol*, 2015; 65 (suppl. A): A380.
41. Humbert M, Barst RJ, Robbins IM et al. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur Respir J*, 2004; 24: 353–359.
42. Galie N, Barbera JA, Frost A et al. Initial Use of Ambrisentan plus Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension. *New Engl J Med*, 2015; 373: 834–844.

43. 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: 107–112.
44. Wrishko RE, Dingemans J, Yu A et al. Pharmacokinetic interaction between tadalafil and bosentan in healthy male subjects. *J Clin Pharmacol*, 2008; 48: 610–618.
45. Montani D, Bergot E, Günther S et al. Pulmonary arterial hypertension in patients treated by dasatinib. *Circulation*, 2012; 125: 2128–2137.
46. Adir Y, Humbert M. Pulmonary hypertension in patients with chronic myeloproliferative disorders. *Eur Respir J*, 2010; 35: 1396–1406.
47. Lahm T, Chakinala MM. World Health Organization group 5 pulmonary hypertension. *Clin Chest Med*, 2013; 34: 753–778.
48. Toonkel RL, Borczuk AC, Pearson GD et al. Sarcoidosis associated fibrosing mediastinitis with resultant pulmonary hypertension: a case report and review of the literature. *Respiration*, 2010; 79: 341–345.
49. Le Pavec J, Lorillon G, Jais X et al. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis-associated pulmonary hypertension: clinical characteristics and impact of pulmonary arterial hypertension therapies. *Chest*, 2012; 142: 1150–1157.
50. Bogaard JJ, Al Hussein A, Farkas L et al. Severe pulmonary hypertension: the role of metabolic and endocrine disorders. *Pulm Circ*, 2012; 2: 148–154.
51. Pietra GG, Capron F, Stewart S et al. Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2004; 43 (suppl. 1): S25–S32.
52. Tudor RM, Abman SH, Braun T et al. Pulmonary circulation: development and pathology. *J Am Coll Cardiol*, 2009; 54 (suppl.): S3–S9.
53. Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med*, 2001; 345: 1465–1472.
54. Galiè N, Kim NHS. Pulmonary microvascular disease in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proc Am Thorac Soc*, 2006; 3: 571–576.
55. Dorfmueller P, Günther S, Ghigna MR et al. Microvascular disease in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a role for pulmonary veins and systemic vasculature. *Eur Respir J*, 2014; 44: 1275–1288.
56. Humbert M, Morrell NW, Archer SL et al. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2004; 43 (suppl. 1): S13–S24.
57. Hassoun PM, Mouthon L, Barbera JA et al. Inflammation, growth factors, and pulmonary vascular remodeling. *J Am Coll Cardiol*, 2009; 54 (suppl.): S10–S19.
58. Morrell N, Adnot S, Archer S et al. Cellular and molecular basis of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2009; 54 (suppl.): S20–S31.
59. Delgado JF, Conde E, Sánchez V et al. Pulmonary vascular remodeling in pulmonary hypertension due to chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*, 2005; 7: 1011–1016.
60. Oudiz RJ. Pulmonary hypertension associated with left-sided heart disease. *Clin Chest Med*, 2007; 28: 233–241.
61. Vachiery JL, Coghlan G. Screening for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Eur Respir Rev*, 2009; 18: 162–169.
62. Condliffe R, Kiely D, Peacock AJ et al. Connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension in the modern treatment era. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009; 179: 91–92.
63. Galiè N, Palazzini M, Manes A. Pulmonary arterial hypertension: from the kingdom of the near-dead to multiple clinical trial meta-analyses. *Eur Heart J*, 2010; 31: 2080–2086.
64. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A et al. Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Circulation*, 2010; 122: 156–163.
65. Wald NJ. The definition of screening. *J Med Screen*, 2001; 8: 1.
66. Khanna D, Gladue H, Channick R et al. Recommendations for screening and detection of connective tissue disease associated pulmonary arterial hypertension. *Arthritis Rheum*, 2013; 65: 3194–3201.
67. Coghlan JG, Denton CP, Grünig E et al. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. *Ann Rheum Dis*, 2014; 73: 1340–1349.
68. Soubrier F, Chung WK, Machado R et al. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2013; 62 (suppl.): D13–D21.
69. Krowka MJ, Swanson KL, Frantz RP et al. Portopulmonary hypertension: results from a 10-year screening algorithm. *Hepatology*, 2006; 44: 1502–1510.
70. Steen V, Medsger TA. Predictors of isolated pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis and limited cutaneous involvement. *Arthritis Rheum*, 2003; 48: 516–522.
71. Schreiber BE, Valerio CJ, Keir GJ et al. Improving the detection of pulmonary hypertension in systemic sclerosis using pulmonary function tests. *Arthritis Rheum*, 2011; 63: 3531–3539.
72. Williams MH, Handler CE, Akram R et al. Role of N-terminal brain natriuretic peptide (N-TproBNP) in scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*, 2006; 27: 1485–1494.
73. Cavagna L, Caporali R, Klersy C et al. Comparison of brain natriuretic peptide (BNP) and NT-proBNP in screening for pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol*, 2010; 37: 2064–2070.
74. Allanore Y, Borderie D, Avouac J et al. High N-terminal probrain natriuretic peptide levels and low diffusing capacity for carbon monoxide as independent predictors of the occurrence of precapillary pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*, 2008; 58: 284–291.
75. Valerio CJ, Schreiber BE, Handler CE et al. Borderline mean pulmonary artery pressure in patients with systemic sclerosis: transpulmonary gradient predicts risk of developing pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum*, 2013; 65: 1074–1084.
76. 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: 3792–3800.
77. Alkotob ML, Soltani P, Sheatt MA et al. Reduced exercise capacity and stress-induced pulmonary hypertension in patients with scleroderma. *Chest*, 2006; 130: 176–181.
78. Huez S, Roufosse F, Vachiery JL et al. Isolated right ventricular dysfunction in systemic sclerosis: latent pulmonary hypertension? *Eur Respir J*, 2007; 30: 928–936.
79. Grunig E, Weissmann S, Ehlken N et al. Stress Doppler echocardiography in relatives of patients with idiopathic and familial pulmonary arterial hypertension: results of a multicenter European analysis of pulmonary artery pressure response to exercise and hypoxia. *Circulation*, 2009; 119: 1747–1757.
80. D'Alto M, Ghio S, D'Andrea A et al. Inappropriate exercise-induced increase in pulmonary artery pressure in patients with systemic sclerosis. *Heart*, 2011; 97: 112–117.
81. Pavelescu A, Vanderpool R, Vachiery JL et al. Echocardiography of pulmonary vascular function in asymptomatic carriers of BMPR2 mutations. *Eur Respir J*, 2012; 40: 1287–1289.
82. Hachulla E, Carpentier P, Gressin V et al. Risk factors for death and the 3-year survival of patients with systemic sclerosis: the French ItinerAIR-Sclerodermie study. *Rheumatology*, 2009; 48: 304–308.
83. Gladwin MT, Sachdev V, Jison ML et al. Pulmonary hypertension as a risk factor for death in patients with sickle cell disease. *N Engl J Med*, 2004; 350: 886–895.
84. Parent F, Bachir D, Inamo J et al. A hemodynamic study of pulmonary hypertension in sickle cell disease. *N Engl J Med*, 2011; 365: 44–53.
85. Fonseca GHH, Souza R, Salemi VMC et al. Pulmonary hypertension diagnosed by right heart catheterisation in sickle cell disease. *Eur Respir J*, 2012; 39: 112–118.
86. 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: 892–896.
87. Colle IO, Moreau R, Godinho E et al. Diagnosis of portopulmonary hypertension in candidates for liver transplantation: a prospective study. *Hepatology*, 2003; 37: 401–409.
88. 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: 3522–3530.
89. Castro M, Krowka MJ, Schroeder DR et al. Frequency and clinical implications of increased pulmonary artery pressures in liver transplant patients. *Mayo Clin Proc*, 1996; 71: 543–551.
90. Hachulla E, de Groote P, Gressin V et al. The 3-year incidence of pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis in a multicenter nationwide longitudinal study (ItinerAIR-Sclerodermie Study). *Arthritis Rheum*, 2009; 60: 1831–1839.
91. Matura LA, McDonough A, Carroll DL. Health-related quality of life and psychological states in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Cardiovasc Nurs*, 2014; 29: 178–184.

92. Fernandes CJ, Martins BC, Jardim CV et al. Quality of life as a prognostic marker in pulmonary arterial hypertension. *Health Qual Life Outcomes*, 2014; 12: 130.
93. Rubenfire M, Lippo G, Bodini BD et al. Evaluating health-related quality of life, work ability, and disability in pulmonary arterial hypertension: an unmet need. *Chest*, 2009; 136: 597–603.
94. McKenna S, Doughty N, Meads D et al. The Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review (CAMPOR): a measure of health-related quality of life and quality of life for patients with pulmonary hypertension. *Qual Life Res*, 2006; 15: 103–115.
95. Cima K, Twiss J, Speich R et al. The German adaptation of the Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review (CAMPOR). *Health Qual Life Outcomes*, 2012; 10: 110.
96. Swetz KM, Shanafelt TD, Drozdowicz LB et al. Symptom burden, quality of life, and attitudes toward palliative care in patients with pulmonary arterial hypertension: results from a cross-sectional patient survey. *J Heart Lung Transplant*, 2012; 31: 1102–1108.
97. 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: 1106–1113.
98. Cenedese E, Speich R, Dorschner L et al. Measurement of quality of life in pulmonary hypertension and its significance. *Eur Respir J*, 2006; 28: 808–815.
99. Zlupko M, Harhay MO, Gallop R et al. Evaluation of disease-specific health-related quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension. *Respir Med*, 2008; 102: 1431–1438.
100. Matura LA, McDonough A, Hanlon AL, Carroll DL. Development and initial psychometric properties of the Pulmonary Arterial Hypertension Symptom Scale (PAHSS). *Appl Nurs Res*, 2015; 28: 42–47.

KAMPANIA „ZASTAWKA TO ŻYCIE” („VALVE FOR LIFE”)



**ZASTAWKA
TO ŻYCIE**

**Inicjatywa *European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI)*, *European Society of Cardiology (ESC)*,
Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (PTK)
i Asocjacji Interwencji Sercowo-Naczyniowych PTK**

Mimo poprawy spadku umieralności w Polsce w dalszym ciągu choroby układu sercowo-naczyniowego są główną przyczyną zgonów. Jeżeli ta sytuacja nadal się utrzyma, liczba zgonów w 2020 r. przekroczy 200 tysięcy.

Choć polska kardiologia plasuje się w czołówce najlepszych w Europie, zgony z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego dotyczą prawie połowy naszego społeczeństwa. Posiadamy obecnie jeden z najwyższych w Europie i na świecie odsetek leczenia ostrych zespołów wieńcowych za pomocą zabiegów przeszłornej angioplastyki wieńcowej (PCI) na milion mieszkańców. W ciągu kilku lat wzbogaciliśmy się o kolejne kardiologiczne placówki (160 ośrodków, w tym 148 dyżurujących w systemie 24/7) oraz nowych specjalistów. Nadal jednak pojawiają się obszary, które choć mają duże możliwości terapii, to zastosowanie nowych metod leczenia w naszym kraju jest zbyt małe. Mowa tu m.in. o metodach terapii osób cierpiących na ciężkie zwężenia zastawki aortalnej, u których zabieg chirurgiczny wiąże się z wysokim ryzykiem. Ocenia się, że 30–40% pacjentów z ciasnym zwężeniem zastawki aortalnej nie kwalifikuje się do leczenia chirurgicznego. Rozwiązaniem dla tych chorych jest zabieg TAVI, czyli przezcewnikowa implantacja zastawki aortalnej.

Niestety ta metoda leczenia nie należy do powszechnych w Polsce. W 2013 r. wykonano 381 zabiegów TAVI, a w 2014 r. już 453, co stanowi zaledwie 11,7 zabiegów na milion osób. Średnia w krajach „starej unii” to 50 na milion osób, w Niemczech ponad 100. Aby osiągnąć średnią unijną w naszym kraju, powinno się wykonywać 2000 zabiegów TAVI rocznie. Choć dochód narodowy na mieszkańca w Niemczech jest wyższy 3,6-krotnie w porównaniu z Polską, liczba zabiegów TAVI jest tam aż 22 razy większa. Przy czym Polska w ostatnich latach rozwija się bardzo dynamicznie, notując realny dodatni wzrost PKB, przekraczający ten obserwowany w wielu państwach Europy Zachodniej. Tak słabe wyniki w naszym kraju potwierdzają fakt, że możliwości, jakie posiadamy, nie są adekwatne do znanych nam realiów życia. Bez odpowiednich środków wsparcia niektórych metod leczenia i poszerzenia świadomości społecznej wśród osób chorych oraz ich bliskich polska medycyna nie może liczyć na większe zmiany w obszarze zwalczania chorób układu sercowo-naczyniowego.

Europejska inicjatywa „Valve For Life” jest w Polsce koordynowana przez prof. Dariusza Dudka i prof. Adama Witkowskiego, przy współpracy prof. Zbigniewa Kalarusa, Prezesa PTK oraz prof. Jarosława Kazimierczaka, konsultanta krajowego w dziedzinie kardiologii. Więcej szczegółów znajdziecie Państwo na oficjalnej internetowej stronie kampanii: www.zastawkatozycie.pl.