



WYTYCZNE DOTYCZĄCE ROZPOZNAWANIA I LECZENIA NADCIŚNIENIA PŁUCNEGO

Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC)
do spraw rozpoznawania i leczenia nadciśnienia płucnego,
Europejskie Towarzystwo Oddechowe (ERS),
przy wsparciu Międzynarodowego Towarzystwa
Przeszczepiania Serca i Płuc (ISHLT)

Warszawa 2009

Wydano dzięki grantowi edukacyjnemu firmy GlaxoSmithKline i Fundacji Nadciśnienia Płucnego



Firma GlaxoSmithKline i Fundacja Nadciśnienia Płucnego nie były zaangażowane w powstanie tej publikacji i w żaden sposób nie wpływały na jej treść.

KARDIOLOGIA POLSKA

Polish Heart Journal

miesięcznik Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego

Official Monthly Peer-Reviewed Journal of the Polish Cardiac Society, since 1957

Indexed in: ISI Journal Master List, ISI Science Citation Index Expanded (by Thomson Reuters Scientific),

Index Medicus/MEDLINE, EMBASE, Excerpta Medica, Elsevier BIOBASE, Scopus, Index Copernicus (IC),

KBN/MNiSW, Directory of Open Access Journals (DOAJ) and Polish Medical Library (GBL)

redaktor naczelny/ editor-in-chief

Piotr Kutakowski

zastępca redaktora naczelnego/ deputy editor

Bronisław Bednarz

sekretarz redakcji/ managing editor

Urszula Grochowicz

honorowy redaktor Kardiologii Polskiej/ honorary editor

of the Polish Heart Journal

Leszek Ceremużyński

biuro redakcji/ office manager

Sylwia Skibińska

adres redakcji/ address

Polskie Towarzystwo Kardiologiczne

ul. Stawki 3a, lok. 3

00-193 Warszawa

tel./faks +48 22 887 20 56-7

<http://www.kardiologiapolska.pl>

e-mail: kardiologiapolska@ptkardio.pl

tłumaczenie tekstu

dr n. med. Zbigniew Miśkiewicz

międzynarodowa rada naukowa/ international scientific board

Eugene Braunwald (US)

Michel Bertrand (FR)

Günter Breithardt (DE)

John Camm (GB)

William McKenna (GB)

Lionel H. Opie (ZA)

Eric Prystowsky (US)

Borys Surawicz (US)

Patric Serruys (NL)

John Taylor (GB)

Frans Van de Werf (BE)

Salim Yusuf (CND)

krajowa rada naukowa/ national scientific board

redaktorzy działów/ section editors

Andrzej Bochenek

Barbara Dąbrowska

Robert J. Gil

Piotr Hoffman

Tomasz Pasiński

Ryszard Piotrowicz

Piotr Podolec

Franciszek Walczak

Krzysztof Wrabec

Marian Zembala

redaktorzy-konsultanci/ consulting editors

Andrzej Beręsewicz

Robert J. Gil

Jarostaw Kasprzak

Krzysztof Narkiewicz

Tomasz Pasiński

członkowie rady naukowej/ scientific board members

Grażyna Brzezińska-Rajszyś

Andrzej Budaj

Stefan Chłopicki

Andrzej Cieśliński

Barbara Cybulska

Jarostaw Drożdż

Jacek Dubiel

Ryszard Gryglewski

Włodzisław Januszewicz

Zdzisława Kornacewicz-Jach

Jerzy Korewicki

Maria Krzemińska-Pakuła

Jerzy Kuch

Bogdan Lewartowski

Andrzej Lubiński

Bohdan Maruszewski

Grzegorz Opolski

Lech Poloński

Piotr Ponikowski

Witold Rużyłto

Andrzej Rynkiewicz

Stefan Rywik

Tomasz Siminiak

Janina Stępińska

Andrzej Szczeklik

Marek Sznajderman

Michał Tendera

Adam Torbicki

Wiesława Tracz

Maria Trusz-Gluza

Adam Witkowski

Henryk Wysocki

Tomasz Zdrojewski

wydawca/ publisher

TERMEDIA Wydawnictwo

ul. Wenedów 9/1,

61-614 Poznań, Poland

tel./faks +48 61 822 77 81

e-mail: termedia@termedia.pl

<http://www.termedia.pl>

biuro w Warszawie/ Warsaw office

tel./faks +48 22 827 75 14

e-mail: biuro.warszawa@termedia.pl

dział dystrybucji i prenumeraty/ distribution and subscriptions

Wiesława Powierża

tel. +48 61 656 22 00

e-mail: w.powierza@termedia.pl

Nakład: 6000 egz./Circulation of 6,000 copies

Za treść reklam umieszczonych w *Kardiologii Polskiej* odpowiadają reklamodawcy. Reklamy leków wydawanych na receptę skierowane są tylko do lekarzy, którzy posiadają niezbędne uprawnienia do ich przepisywania.

prezes Zarządu/ president of the Management Board

redaktor naczelny Wydawnictwa/
editor-in-chief of the Publishing House

Janusz Michalak

e-mail: j.michalak@termedia.pl

dyrektor Wydawnictwa/ director of the Publishing House

Andrzej Kordas

e-mail: a.kordas@termedia.pl

dział marketingu i reklamy/ marketing and advertising

Anita Jóźwiak

tel. +48 61 822 77 81 w. 14

e-mail: a.jozwiak@termedia.pl

instrukcja dla autorów: www.kardiologiapolska.pl

przysyłanie prac drogą elektroniczną:

www.kardiologiapolska.pl/panel

instruction for authors: www.kardiologiapolska.pl/en

electronic submission:

www.kardiologiapolska.pl/editorialsystem

Wytyczne dotyczące rozpoznawania i leczenia nadciśnienia płucnego

Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw rozpoznawania i leczenia nadciśnienia płucnego, Europejskie Towarzystwo Oddechowe (ERS), przy wsparciu Międzynarodowego Towarzystwa Przeszczepiania Serca i Płuc (ISHLT)

Autorzy/członkowie Grupy Roboczej: Nazzareno Galie' (przewodniczący) (Włochy)*, Marius M. Hoeper (Niemcy), Marc Humbert (Francja), Adam Torbicki (Polska), Jean-Luc Vachery (Francja), Joan Albert Barbera (Hiszpania), Maurice Beghetti (Szwajcaria), Paul Corris (Wielka Brytania), Sean Gaine (Irlandia), J. Simon Gibbs (Wielka Brytania), Miguel Angel Gomez-Sanchez (Hiszpania), Guillaume Jondeau (Francja), Walter Klepetko (Austria), Christian Opitz (Niemcy), Andrew Peacock (Wielka Brytania), Lewis Rubin (Stany Zjednoczone), Michael Zellweger (Szwajcaria), Gerald Simonneau (Francja)

Komisja ESC do spraw Wytycznych Postępowania (CPG): Alec Vahanian (przewodniczący) (Francja), Angelo Auricchio (Szwajcaria), Jeroen Bax (Holandia), Claudio Ceconi (Włochy), Veronica Dean (Francja), Gerasimos Filippatos (Grecja), Christian Funck-Brentano (Francja), Richard Hobbs (Wielka Brytania), Peter Kearney (Irlandia), Theresa McDonagh (Wielka Brytania), Keith McGregor (Francja), Bogdan A. Popescu (Rumunia), Zeljko Reiner (Chorwacja), Udo Sechtem (Niemcy), Per Anton Sirnes (Norwegia), Michał Tendera (Polska), Panos Vardas (Grecja), Petr Widimsky (Republika Czeska)

Recenzenci: Udo Sechtem (koordynator CPG do spraw recenzji) (Niemcy), Nawwar Al Attar (Francja), Felicita Andreotti (Włochy), Michael Aschermann (Republika Czeska), Riccardo Asteggiano (Włochy), Ray Benza (Stany Zjednoczone), Rolf Berger (Holandia), Damien Bonnet (Francja), Marion Delcroix (Belgia), Luke Howard (Wielka Brytania), Anastasia N. Kitsiou (Grecja), Irene Lang (Austria), Aldo Maggioni (Włochy), Jens Erik Nielsen-Kudsk (Dania), Myung Park (Stany Zjednoczone), Pasquale Perrone-Filardi (Włochy), Suzanna Price (Wielka Brytania), Maria Teresa Subirana Domenech (Hiszpania), Anton Vonk-Noordegraaf (Holandia), Jose Luis Zamorano (Hiszpania)

Pełne afiliacje i informacje o ewentualnych konfliktach interesów autorów i recenzentów można znaleźć na stronie ESC: www.escardio.org/guidelines.

* Autor do korespondencji:

Institute of Cardiology, Bologna University Hospital, Via Massarenti 9, 40138 Bologna, Włochy. Tel.: + 39 051 349 858, faks: + 39 051 344 859, adres e-mail: nazzareno.galie@unibo.it.

Niniejszy dokument Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) przeznaczony jest wyłącznie na użytek osobisty i do celów edukacyjnych. Niedopuszczalne jest wykorzystanie go dla celów komercyjnych. Bez pisemnej zgody ESC tłumaczenie lub reprodukcja całości dokumentu lub jakiegokolwiek jego części jest zabroniona. O zgodę taką należy wystąpić pisemnie do Oxford University Press, wydawcy *European Heart Journal*, strony upoważnionej w tym zakresie przez ESC.

Oświadczenie: Wytyczne ESC przedstawiają stanowisko ESC, które zostało wypracowane w toku szczegółowej analizy danych naukowych dostępnych w chwili sformułowania zaleceń. Zachęca się wszystkich pracowników ochrony zdrowia do uwzględnienia całości ich przekazu przy podejmowaniu decyzji klinicznych. Wytyczne nie zdejmują jednak z lekarzy indywidualnej odpowiedzialności za podejmowanie decyzji u poszczególnych chorych, powziętych po konsultacji z samymi zainteresowanymi, a gdy jest to wskazane lub konieczne – z ich przedstawicielami prawnymi. Na barkach lekarzy spoczywa też weryfikowanie w chwili podejmowania leczenia zasad i przepisów prawnych odnoszących się do stosowanych leków i urządzeń medycznych.

© The European Society of Cardiology 2009. Wszystkie prawa zastrzeżone.

Pozwolenie na wykorzystanie – e-mail: journals.permissions@oxfordjournals.org

Spis treści

Skróty i akronimy	493	Antagoniści receptora endoteliny	516
Wstęp	493	Inhibitory fosfodiesterazy typu 5	518
1. Wprowadzenie	494	Leki stosowane eksperymentalnie i alternatywne strategie leczenia zachowawczego	518
2. Definicje	495	Leczenie skojarzone	519
3. Klasyfikacja kliniczna nadciśnienia płucnego	496	Interakcje lekowe	519
4. Patomorfologia nadciśnienia płucnego	498	7.3.4. Leczenie zaburzeń rytmu	520
5. Patofizjologia nadciśnienia płucnego	498	7.3.5. PrzedSIONkowa septostomia balonowa	520
6. Genetyka, epidemiologia i czynniki ryzyka nadciśnienia płucnego	499	7.3.6. Przeszczep	520
7. Tętnicze nadciśnienie płucne (grupa 1.)	500	7.3.7. Algorytm terapeutyczny	521
7.1. Rozpoznawanie	501	7.3.8. Opieka pod koniec życia i zagadnienia etyczne	522
7.1.1. Obraz kliniczny	501	7.4. Tętnicze nadciśnienie płucne: sytuacje szczególne	523
7.1.2. Elektrokardiogram	501	7.4.1. Tętnicze nadciśnienie płucne u dzieci	523
7.1.3. Radiogram klatki piersiowej	501	Rozpoznawanie	523
7.1.4. Badania czynnościowe układu oddechowego i gazometria krwi tętnicznej	501	Leczenie	524
7.1.5. Echokardiografia	503	7.4.2. Tętnicze nadciśnienie płucne w przebiegu wad przeciekowych serca	524
7.1.6. Scyntygram wentylacyjno-perfuzyjny płuc	504	Rozpoznawanie	524
7.1.7. Tomografia komputerowa o wysokiej rozdzielczości, tomografia komputerowa ze wzmocnieniem kontrastowym i arteriografia płucna	504	Leczenie	525
7.1.8. Obrazowanie serca w rezonansie magnetycznym	504	7.4.3. Tętnicze nadciśnienie płucne w przebiegu chorób tkanki łącznej	525
7.1.9. Badania krwi i badania immunologiczne	504	Rozpoznawanie	526
7.1.10. Ultrasonografia jamy brzusznej	505	Leczenie	526
7.1.11. Cewnikowanie prawego serca i badanie reaktywności naczyń płucnych	505	7.4.4. Tętnicze nadciśnienie płucne towarzyszące nadciśnieniu wrotnemu	527
7.1.12. Algorytm diagnostyczny	506	Rozpoznawanie	527
7.2. Ocena ciężkości choroby	507	Leczenie	527
7.2.1. Wykłádniki kliniczne, echokardiograficzne i hemodynamiczne	507	7.4.5. Tętnicze nadciśnienie płucne w przebiegu zakażenia HIV	528
7.2.2. Wydolność wysiłkowa	508	Rozpoznawanie	528
7.2.3. Markery biochemiczne	508	Leczenie	528
7.2.4. Wieloczynnikowa ocena rokownicza	509	8. Choroba zarostowa żył płucnych i hemangiomatoza włośniczek płucnych (mikrowaskulopatia) (grupa 1')	529
7.2.5. Określenie stanu chorego	510	8.1. Choroba zarostowa żył płucnych	529
7.2.6. Cele leczenia i strategia obserwacji przedłużonej (zob. też rozdz. 7.3.7 i Tabelę 22.)	511	8.1.1. Rozpoznawanie	529
7.3. Leczenie	511	8.1.2. Leczenie	530
7.3.1. Zalecenia ogólne	511	8.2. Hemangiomatoza płucna (włośniczek płucnych)	530
Aktywność fizyczna i rehabilitacja nadzorowana	512	9. Nadciśnienie płucne w przebiegu chorób lewego serca (grupa 2.)	530
Ciąża, antykoncepcja i hormonalna terapia zastępcza po menopauzie	512	9.1. Rozpoznawanie	530
Podróże	512	9.2. Leczenie	531
Wsparcie psychospołeczne	512	10. Nadciśnienie płucne w przebiegu chorób płuc i/lub hipoksji (grupa 3.)	532
Zapobieganie zakażeniom	512	10.1. Rozpoznawanie	532
Planowe zabiegi chirurgiczne	512	10.2. Leczenie	532
7.3.2. Leczenie uzupełniające	512	11. Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (grupa 4.)	532
Doustne leki przeciwzakrzepowe	512	11.1. Rozpoznawanie	532
Leki moczopędne	513	11.2. Leczenie	533
Tlenoterapia	513	12. Definicja ośrodk referencyjnego tętniczego nadciśnienia płucnego	534
Digoksyna	513	Piśmiennictwo	535
7.3.3. Swoista farmakoterapia	514		
Antagoniści wapnia	514		
Prostanoidy	514		

Skróty i akronimy

AIR	Aerosolized Iloprost Randomized study	PEA	endarterektomia tętnic płucnych
ALPHABET	Arterial Pulmonary Hypertension And Beraprost European Trial	PH	nadciśnienie płucne
APAH	tętnicze nadciśnienie płucne towarzyszące innym chorobom	PHIRST	Pulmonary arterial Hypertension and ReSponse to Tadalafil
ARIES	Ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre Efficacy Study	PVOD	choroba zarostowa żył płucnych
ASD	ubytek przegrody międzyprzedsionkowej	PVR	naczyniowy opór płucny
BENEFIT	Bosentan Effects in iNopEerable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension	PWP	ciśnienie zaklinowania w tętnicy płucnej
BAS	przedsionkowa septostomia balonowa	RAP	ciśnienie w prawym przedsionku
BNP	peptyd natriuretyczny typu B	RCT	kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją
BREATHE	Bosentan Randomized trial of Endothelin Antagonist THERapy	RHC	cewnikowanie prawego serca
CCB	bloker kanału wapniowego	RV	prawa komora, prawokomorowy
CHD	wada wrodzona serca	6MWT	test sześciominutowego marszu
CI	wskaźnik sercowy	STEP	Safety and pilot efficacy Trial of inhaled iloprost in combination with bosentan for Evaluation in Pulmonary arterial hypertension
CO	pojemność minutowa (rzut minutowy)	STRIDE	Sitaxsentan To Relieve Impaired Exercise
COMBI	COMbination therapy of Bosentan and aerolized Iloprost in idiopathic pulmonary arterial hypertension	SUPER	Sildenafil Use in Pulmonary arterial hypertension
COPD	przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP)	TAPSE	amplituda ruchu skurczowego pierścienia trójdzielnego
CTD	choroba tkanki łącznej	TPG	przez płucny gradient ciśnienia (średnie PAP – średnie PWP)
CT	tomografia komputerowa	TRIUMPH	inhaled Treprostinil sodiUM in Patients with severe Pulmonary arterial Hypertension
CTEPH	przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne	WHO-FC	klasa czynnościowa wg Światowej Organizacji Zdrowia
EARLY	Endothelin Antagonist tRIal in mildLY symptomatic pulmonary arterial hypertension patients		
ECG	elektrokardiogram		
ERA	antagonista receptora endoteliny		
ERS	Europejskie Towarzystwo Oddechowe		
ESC	Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne		
HIV	ludzki wirus zespołu nabytego braku odporności		
IPAH	idiopatyczne tętnicze nadciśnienie płucne		
INR	międzynarodowy współczynnik znormalizowany		
i.v.	dożylny/dożylnie		
LV	lewa komora, lewokomorowy		
NO	tlenek azotu		
NT-proBNP	N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B		
PACES	Pulmonary Arterial hypertension Combination study of Epoprostenol and Sildenafil		
PA	tętnica płucna		
PAH	tętnicze nadciśnienie płucne		
PAP	ciśnienie w tętnicy płucnej		

Wstęp

Wytyczne dotyczące postępowania oraz uzgodnienia ekspertów służą podsumowaniu i ocenie wszelkich dostępnych danych dotyczących danego zagadnienia, aby pomóc lekarzom wybrać najlepsze możliwe strategie terapeutyczne u typowych chorych cierpiących na określoną chorobę, uwzględniając nie tylko wynik leczenia, lecz także potencjalne korzyści i ryzyko związane ze stosowaniem poszczególnych procedur diagnostycznych i terapeutycznych. Wytyczne dotyczące postępowania nie mogą zastąpić podręczników. Implikacje prawne związane z wytycznymi zostały omówione wcześniej.

W ostatnich latach Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ESC) oraz różne organizacje i stowarzyszenia wydały bardzo wiele dokumentów zawierających zalecenia postępowania i uzgodnienia ekspertów. Ponieważ wywierają one istotny wpływ na praktykę kliniczną, sformułowano kryteria jakości dotyczące sposobu opracowania wytycznych, tak by wszelkie podejmowane decyzje były zrozumiałe dla osób z nich korzystających. Zalecenia ESC dotyczące tworzenia i ogłaszania wytycznych postępowania oraz uzgodnień ekspertów dostępne są na stronie internetowej ESC (<http://www.escardio.org/knowledge/guidelines/rules>).

W skrócie: wyznaczeni w danej dziedzinie eksperci dokonują szczegółowego przeglądu piśmiennictwa dotyczącego postępowania w danej sytuacji klinicznej lub jej zapobiegania.

Nieopublikowane wyniki badań klinicznych nie są uwzględniane. Dokonuje się krytycznej oceny procedur diagnostycznych i terapeutycznych z uwzględnieniem stosunku korzyści do ryzyka. Gdy istnieją podstawy naukowe, szacowany jest także spodziewany wpływ wymienionych działań na stan zdrowotny większych społeczności. Stopień wiarygodności danych i siła zaleceń odnoszących się do danej metody leczniczej są oceniane wg zdefiniowanej uprzednio skali, przedstawionej w Tabelach 1. i 2.

Eksperti uczestniczący w pracach komitetów redakcyjnych złożyli pisemne oświadczenia wyjaśniające ewentualne związki mogące rodzić faktyczne lub potencjalne konflikty interesów. Zostały one zdeponowane w *European Heart House*, siedzibie władz ESC. Jakakolwiek zmiana w zakresie konfliktu interesów pojawiająca się w czasie prac nad dokumentem musi być zgłoszona organom ESC. Dokument opracowany przez grupę roboczą został w całości sfinansowany przez ESC i European Respiratory Society (ERS), bez jakiegokolwiek udziału przemysłu.

Komisja ds. Wytycznych Postępowania (CPG) powołana przez ESC nadzoruje i koordynuje opracowywanie nowych dokumentów przez grupy robocze, grupy ekspertów

i komisje wspólne. Komisja jest także odpowiedzialna za rozpowszechnianie przekazu wytycznych postępowania oraz uzgodnień ekspertów. Dokument, ukończony i zatwierdzony przez wszystkich ekspertów z grupy roboczej, przedkładany jest zewnętrznym ekspertom z prośbą o dokonanie recenzji. Następnie jest poddawany przeglądowi i ostatecznej akceptacji przez CPG oraz publikowany.

Wytyczne dotyczące rozpoznawania i leczenia nadciśnienia płucnego zostały opracowane przez połączone grupy robocze ESC i ERS, a dokument zatwierdziły ESC CPG i Komitet Naukowy ERS.

Po publikacji dokumentu najważniejsze staje się rozpowszechnienie jego przekazu. Pomocne są w tym wytyczne w wersji kieszonkowej oraz elektronicznej przeznaczonej na PDA (ang. *personal digital assistant*). Niektóre badania wykazują jednak, że osoby, do których skierowane są zalecenia dotyczące postępowania, często nie mają świadomości istnienia takich wytycznych lub po prostu nie stosują ich w praktyce. Dlatego też programy implementacji nowych wytycznych stanowią ważne ogniwo w szerzeniu wiedzy. Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne organizuje w tym celu spotkania adresowane do towarzystw kardiologicznych w poszczególnych krajach członkowskich i środowisk opiniotwórczych w Europie. Spotkania takie organizuje się również na szczeblu krajowym, ponieważ wytyczne są zatwierdzane przez poszczególne towarzystwa narodowe, a następnie dokonuje się ich przekładu na język lokalny. Potrzebę tworzenia programów implementacji potwierdza fakt, że ścisłe stosowanie zaleceń ma korzystny wpływ na rokowanie w danej jednostce chorobowej.

Tak więc proces tworzenia zaleceń i uzgodnień ekspertów to nie tylko syntetyczna analiza najnowszych wyników badań, lecz także opracowywanie narzędzi edukacyjnych oraz odpowiednich programów wdrożeniowych. Proces przejścia od badań klinicznych poprzez formułowanie zaleceń postępowania do ich wprowadzenia w życie tylko wtedy jest kompletny, gdy organizuje się badania ankietowe i rejestry oceniające zgodność praktyki klinicznej z takimi zaleceniami. Ankiety i rejestry umożliwiają ponadto określenie wpływu ścisłego przestrzegania wytycznych na poprawę rokowania chorych. Wytyczne i zalecenia powinny być pomocne w codziennej praktyce lekarskiej przy podejmowaniu decyzji klinicznych, jednak ostatecznej oceny przydatności różnych sposobów postępowania w konkretnym przypadku musi dokonać lekarz prowadzący.

1. Wprowadzenie

Wytyczne dotyczące rozpoznawania i leczenia nadciśnienia płucnego (PH) mają na celu udostępnienie środowiskom medycznym najnowszych informacji teoretycznych i praktycznych na temat postępowania u chorych z nadciśnieniem płucnym. Ponieważ w zagadnienie to zaangażowane są liczne specjalności medyczne, a różni lekarze mogliby potrzebować wskazówek o różnych stopniach szczegółowości, ni-

Tabela 1. Klasa zaleceń

Klasa zaleceń	Definicja
Klasa I	Istnieją dowody naukowe i/lub powszechne przekonanie, że dana procedura lub sposób leczenia jest korzystny, przydatny i skuteczny.
Klasa II	Istnieją sprzeczne dowody i rozbieżne opinie na temat przydatności/skuteczności danego sposobu leczenia lub procedury.
<i>Klasa IIa</i>	Przeważają dowody/opinie przemawiające na korzyść stosowania danego sposobu leczenia lub procedury.
<i>Klasa IIb</i>	Dowody/opinie w niewystarczający sposób potwierdzają skuteczność/przydatność metody.
Klasa III	Istnieją dowody i powszechne przekonanie, że stosowane leczenie lub procedura nie jest przydatna/skuteczna, a w określonych przypadkach może być szkodliwa.

Tabela 2. Poziomy wiarygodności danych

Poziomy wiarygodności A	Dane pochodzą z licznych badań klinicznych z randomizacją ^a lub metaanaliz.
Poziomy wiarygodności B	Dane pochodzą z jednego badania klinicznego lub z dużych badań bez randomizacji.
Poziomy wiarygodności C	Zgodność opinii ekspertów i/lub dane z niewielkich badań, badań retrospektywnych lub rejestrów.

^a lub z szeroko zakrojonych badań nad dokładnością lub efektami leczenia w przypadku badań lub strategii diagnostycznych

Tabela 3. Definicje hemodynamiczne nadciśnienia płucnego^a

Definicja	Cechy	Grupa kliniczna ^b
Nadciśnienie płucne (PH)	średnie PAP \geq 25 mmHg	wszystkie
Przedwłośniczkowe	średnie PAP \geq 25 mm Hg PWP \leq 15 mmHg CO prawidłowy albo zmniejszony	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	średnie PAP \geq 25 mmHg PWP $>$ 15 mmHg CO prawidłowy albo zmniejszony ^c	2. PH w przebiegu chorób lewego serca
Bierne Odczynowe (nieproporcjonalnie duże, hiperkinetyczne)	TPG \leq 12 mmHg TPG $>$ 12 mmHg	

^a Wszystkie pomiary wykonywane są w spoczynku.

^b Zgodnie z Tabelą 4.

^c Zwiększony CO można stwierdzać w stanach hiperkinetycznych krążenia, np. przetokach tętniczo-żylnych z krążenia układowego do płucnego (tylko w obrębie krążenia płucnego), niedokrwistości, nadczynności tarczycy.

CO – pojemność minutowa, PAP – ciśnienie w tętnicy płucnej, PH – nadciśnienie płucne, PWP – ciśnienie zaklinowania w tętnicy płucnej, TPG – przepłuczny gradient ciśnienia (średnie PAP – średnie PWP)

niejsze wytyczne należy uznać za kompromis związany ze zróżnicowanym zapotrzebowaniem. Nowości w obecnej wersji wytycznych są następujące:

- Wytyczne zostały opracowane przez wspólną grupę roboczą składającą się z członków ESC i ERS. Ponadto w pracach brali udział członkowie *International Society for Heart and Lung Transplantation* (Międzynarodowe Towarzystwo Przeszczepiania Serca i Płuc) oraz *Association for European Paediatric Cardiology* (Europejskie Towarzystwo Kardiologii Dziecięcej).
- Nadciśnienie płucne (PH) jest stanem hemodynamicznym i patofizjologicznym (Tabela 3.), który można napotkać w przebiegu licznych chorób. Zostały sklasyfikowane w sześciu grupach klinicznych (kategoriach klinicznych) o swoistej charakterystyce [1–6] (Tabela 4.). W celu podkreślenia znacznych odmienności tychże grup w pierwszej części opracowania przedstawiono opis porównawczy patomorfologii, patofizjologii, genetyki, epidemiologii i czynników ryzyka poszczególnych grup. Informacje o charakterze bardziej praktycznym, dotyczące obrazu klinicznego, cech diagnostycznych i leczenia, umieszczono w drugiej części podrozdziałów obejmujących poszczególne grupy kliniczne.
- Ponieważ strategia diagnostyczna u chorych z podejrzeniem PH ma ogromne znaczenie, w rozdziale poświęconym tętniczemu nadciśnieniu płucnemu (PAH, grupa 1.) zamieszczono nowy algorytm diagnostyczny. W tym wypadku rozpoznanie wymaga wykluczenia innych grup klinicznych PH.
- Tętnicze nadciśnienie płucne (PAH) (Tabele 4. i 5.) jest chorobą opisaną bardziej szczegółowo dzięki dostępności metod swoistego leczenia. Na podstawie opublikowa-

nych wyników najnowszych kontrolowanych badań z randomizacją (RCT) przedstawiono nowy algorytm terapeutyczny zawierający uaktualnione stopnie wiarygodności danych, siły zaleceń i informacje na temat zatwierdzenia metod leczniczych w różnych obszarach geograficznych. Zawarto także definicje oceny ciężkości stanu chorych, celów leczenia i strategii obserwacji odległej. Uwypuklono charakterystykę rozmaitych typów PAH, z uwzględnieniem PAH u dzieci.

- Inne cztery główne grupy kliniczne PH, tj. choroba zastawowa żył płucnych (PVOD, grupa 1'), PH w przebiegu chorób lewego serca (grupa 2.), PH związane z chorobami płuc (grupa 3.) oraz przewlekłe zakrzepowo-zatorowe PH (CTEPH, grupa 4.), zostały omówione oddzielnie, a w grupie 5. (Tabela 4.) ujęto jednostki chorobowe, które z uwagi na ich różnorodność oraz rzadkość występowania nie mogły zostać wyczerpująco opisane w ramach niniejszych wytycznych.

2. Definicje

Nadciśnienie płucne definiuje się jako podwyższone średnie ciśnienie w tętnicy płucnej \geq 25 mmHg w spoczynku, oznaczone za pomocą cewnikowania prawego serca (RHC) (Tabele 3. i 5.) [7, 8]. Tę właśnie wartość wykorzystywano w doborze chorych do wszystkich RCT i rejestrach PAH [3, 4, 8]. Przeprowadzona ostatnio ponowna ocena dostępnych danych wykazała, że prawidłowe średnie PAP w spoczynku wynosi 14 ± 3 mmHg, przy górnej wartości zakresu prawidłowego ok. 20 mmHg [9, 10]. Nadal niewyjaśnione jest znaczenie średniego PAP w zakresie 21–24 mmHg. Chorzy z PAP w tymże zakresie wymagają dalszej oceny w badaniach epidemiologicznych.

Tabela 4. Uaktualniona klasyfikacja kliniczna nadciśnienia płucnego (grupy kliniczne, kategorie kliniczne) (Dana Point, 2008 [1])

1. Tętnicze nadciśnienie płucne (PAH)
1.1. Idiopatyczne
1.2. „Dziedziczne”
1.2.1. BMPR2
1.2.2. ALK-1, endogлина (z dziedziczną teleangiektazją krwotoczną lub bez niej)
1.2.3. Bez znanej przyczyny
1.3. Wywołane przez leki lub toksyny
1.4. W przebiegu wybranych chorób (APAH)
1.4.1. Choroby tkanki łącznej
1.4.2. Zakażenie HIV
1.4.3. Nadciśnienie wrotne
1.4.4. Wady wrodzone serca
1.4.5. Schistosomatoza
1.4.6. Przewlekłe niedokrwistości hemolityczne
1.5. Przetwarte nadciśnienie płucne noworodków
1'. Choroba zarostowa żył płucnych i/lub hemangiomatoza włośniczek płucnych
2. Nadciśnienie płucne spowodowane chorobą lewej części serca
2.1. Zaburzenia czynności skurczowej
2.2. Zaburzenia czynności rozkurczowej
2.3. Wady zastawkowe
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
4. Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne
5. PH o niewyjaśnionym i/lub wieloczynnikowym patomechanizmie
5.1. Choroby układu krwiotwórczego: choroby rozrostowe szpiku, splenektomia
5.2. Choroby układowe: sarkoidoza, histiocytoza płucna z komórkami Langerhansa, limfangioleiomiomatoza (naczyniakowatość limfatyczna), neurofibromatoza, zapalenie naczyń
5.3. Zaburzenia metaboliczne: choroba spichrzania glikogenu, choroba Gauchera, choroby tarczycy
5.4. Obturacja przez guz, włókniejące zapalenie śródpiersia, przewlekła niewydolność nerek leczona metodą dializy

ALK-1 – gen aktywinoreceptoropodobnej kinazy typu 1, BMPR2 – receptor typu 2. morfogenetycznego białka kości, HIV – ludzki wirus zespołu nabytego braku odporności, PAH – tętnicze nadciśnienie płucne

Definicja PH w wysiłku, wykorzystująca kryterium średniego PAP > 30 mmHg w RHC, nie znajduje uzasadnienia w opublikowanych danych. Znacznie wyższe wartości średniego PAP podczas wysiłku stwierdza się u osób zdrowych [9, 11]. Obecnie nie można więc podać definicji wysiłkowego PH wg pomiarów z RHC.

Na podstawie różnych konstelacji PWP, PVR i CO podano różne definicje hemodynamiczne PH, przedstawione w Tabeli 3. Przedwłośniczkowe PH obejmuje grupy kliniczne 1., 3., 4. i 5., natomiast pozawłośniczkowe PH obejmuje 2. grupę kliniczną (Tabela 4.) [12]. Charakterystyka każdej z grup zostanie omówiona w odpowiednich rozdziałach.

Tabela 5. Ważne definicje

- Nadciśnienie płucne (PH) jest *stanem patofizjologicznym i hemodynamicznym*, definiowanym jako wzrost średniego PAP ≥ 25 mmHg w spoczynku, oznaczony w cewnikowaniu prawego serca (Tabela 3.). PH stwierdza się w wielu chorobach (Tabela 4.).
- Definicja wysiłkowego nadciśnienia płucnego, rozumianego jako średnie PAP > 30 mmHg w cewnikowaniu prawego serca, nie znajduje uzasadnienia w opublikowanych danych.
- Tętnicze nadciśnienie płucne (PAH, grupa 1) jest *stanem klinicznym* cechującym się obecnością przedwłośniczkowego PH (Tabela 3.) przy braku innych przyczyn przedwłośniczkowego PH, np. PH w przebiegu chorób płuc, przewlekłego zakrzepowo-zatorowego PH lub innych sporadycznie występujących chorób (Tabela 4.). PAH obejmuje rozmaite postaci o podobnym obrazie klinicznym i praktycznie identycznych zmianach patomorfologicznych w mikrokrążeniu płucnym (Tabela 4.).

3. Klasyfikacja kliniczna nadciśnienia płucnego

Klasyfikacja kliniczna PH uległa licznym zmianom od czasu zaproponowania jej pierwszej wersji w 1973 r. na pierwszej międzynarodowej konferencji poświęconej PH, wspieranej przez WHO [7]. W poprzedniej wersji wytycznych ESC dotyczących PAH przyjęto klasyfikację Evian-Venice, przedstawioną na drugim i trzecim światowym kongresie poświęconym PAH, odpowiednio w 1998 i 2003 r. [13]. W tych klasyfikacjach stany chorobowe przebiegające z PAH podzielono na pięć grup na podstawie cech patomorfologicznych, patofizjologicznych i specyfiki leczenia. Pomimo porównywalnych wzrostów PAP i PVR obserwowanych w rozmaitych grupach klinicznych patomechanizmy, diagnostyka oraz implikacje rokownicze i lecznicze są całkowicie odmienne. Podczas czwartego światowego sympozjum na temat PH, które odbyło się w Dana Point w Kalifornii, w uzgodnieniach ekspertów z całego świata zasadniczo utrzymano ogólną filozofię i organizację klasyfikacji Evian-Venice, dokonując jedynie poprawek w niektórych zagadnieniach w celu klarowniejszego ich przedstawienia i uwzględnienia nowych informacji.

Nowa klasyfikacja kliniczna (pochodząca ze spotkania w Dana Point) ujęta jest w Tabeli 4. [1]. Aby uniknąć pomylenia terminów PH i PAH, w Tabeli 5. podano odpowiednie definicje. W porównaniu z poprzednią wersją klasyfikacji klinicznej zmiany obejmują niżej wymienione zagadnienia.

- Grupa 1., PAH (Tabele 4., 6. i 7.): termin „rodzinne PAH” zamieniono na „dziedziczne (uwarunkowane genetycznie, mogące podlegać dziedziczeniu) PAH”, ponieważ w sporadycznych przypadkach stwierdzono mutacje genowe bez obciążenia wywiadu rodzinnego. Dziedziczne PAH obejmuje klinicznie sporadyczne idiopatyczne PAH (IPAH) z mutacjami linii zarodkowych (głównie genu 2. receptora morfogenetycznego białka kości oraz genu receptoropodobnej kinazy aktywiny typu 1 lub genu endogliny) oraz występujące rodzinnie przypadki jawne

Tabela 6. Klasyfikacja kliniczna wrodzonych przecieków systemowo-płucnych związanych z PAH

A. Zespół Eisenmengera

Zespół Eisenmengera obejmuje wszystkie przecieki systemowo-płucne spowodowane dużymi ubytkami, prowadzącymi do bardzo dużego zwiększenia PVR i powodującymi przeciek odwrócony (płucno-systemowy) lub dwukierunkowy. Stwierdza się sinicę, erytrocytozę i zajęcie wielu narządów.

B. Tętnicze nadciśnienie płucne związane z przeciekami systemowo-płucnymi

Dotyczy chorych z ubytkami umiarkowanej i dużej wielkości, umiarkowanym lub dużym wzrostem PVR, zasadniczo obecnym przeciekiem systemowo-płucnym, bez sinicy w spoczynku.

C. Tętnicze nadciśnienie płucne w przypadku małych ubytków^a

W przypadku ubytków małych (zwykle ubytek przegrody międzykomorowej o efektywnej średnicy < 1 cm i ubytek przegrody międzyprzedsionkowej o efektywnej średnicy < 2 cm w badaniu echokardiograficznym) obraz kliniczny jest bardzo podobny do IPAH.

D. Tętnicze nadciśnienie płucne po operacjach korekcyjnych serca

W tych przypadkach wada została skorygowana, ale PAH albo nadal jest obecne tuż po operacji, albo nawróciło kilka-, kilkanaście miesięcy po zabiegu, bez resztkowych zmian wrodzonych lub ubytków mających źródło w przebytej operacji.

^a Wielkość ta odnosi się do chorych dorosłych.

PAH – tętnicze nadciśnienie płucne, IPAH – idiopatyczne tętnicze nadciśnienie płucne, PVR – naczyniowy opór płucny

kliniczne z mutacjami genowymi lub bez nich [14, 15]. Ta nowa kategoria „dziedzicznego” PAH nie nakazuje przeprowadzenia testów genetycznych u żadnego chorego z IPAH ani w rodzinnych przypadkach PAH, ponieważ nie zmieniałoby to postępowania klinicznego. Klasyfikację wrodzonych wad serca (CHD) wywołujących PAH znowelizowano, uwzględniając wersję kliniczną (Tabela 6.) i anatomiczno-patofizjologiczną (Tabela 7.), aby umożliwić dokładniejsze scharakteryzowanie poszczególnych chorych [16]. Nadciśnienie płucne w przebiegu wybranych chorób (towarzyszące PAH, APAH, Tabela 4.) dotyczy chorób, których obraz kliniczny może być podobny do IPAH, a obraz histopatologiczny identyczny, obejmujący m.in. zmiany splotowate [13]. W ośrodkach specjalistycznych APAH stwierdza się u ok. połowy chorych z PAH [3]. Schistosomatozę włączono do postaci APAH, ponieważ ostatnie publikacje wskazują, iż chorzy ze schistosomatozą i PAH mogą spełniać swoiste kryteria kliniczne i patomorfologiczne PAH [17]. Patomechanizm PAH u pacjentów ze schistosomatozą jest najprawdopodobniej wieloczynnikowy i obejmuje nadciśnienie wrotne, częste powikłanie tej choroby, oraz lokalne zapalenie naczyń wywołane jajami przywry. Przewlekłe niedokrwistości hemolityczne, np. niedokrwistość sierpowata [18], talasemia, dziedziczna sferocytoza, stomatocytoza i mikroangiopatyczna niedokrwistość hemolityczna, mogą powodować PAH i zostały włączone

Tabela 7. Klasyfikacja anatomiczno-patofizjologiczna wrodzonych przecieków systemowo-płucnych związanych z tętnicznym nadciśnieniem płucnym (zmodyfikowany podział wenecki z 2003 r.)

1. Rodzaj
1.1. Proste przecieki 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 zwężenia
1.2. Proste przecieki dystalnie od zastawki trójdzielnej
1.2.1. Ubytek przegrody międzykomorowej (VSD)
1.2.2. Drożny przewód tętniczy
1.3. Przecieki złożone
Należy je opisać i podać 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 zwężenia 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 ≤ 2,0 cm i VSD ≤ 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 w obrębie serca i poza nim
5. Określenie, czy wykonano operacyjną korekcję
5.1. Nie operowano
5.2. Po operacji paliatywnej (określić rodzaj operacji i wiek, w którym ją wykonano)
5.3. Po operacji naprawczej (określić rodzaj operacji i wiek, w którym ją wykonano)

^a Stosunek przepływu płucnego (Qp) do systemowego (Qs).

^b Wielkość odnosi się do chorych dorosłych.

ASD – ubytek przegrody międzyprzedsionkowej, VSD – ubytek przegrody międzykomorowej

do postaci APAH. Mechanizm rozwoju PAH w przewlekłej hemolizie wiąże się z dużym zużyciem NO prowadzącym do stanu oporności na bioaktywność NO. W przewlekłej niedokrwiistości hemolitycznej nie dochodzi do aktywacji cyklicznego guanozynofosforanu w mięśniach gładkich, silnego mediatora wazodylatacji, działającego antyproliferacyjnie i będącego drugim przekaźnikiem NO [19].

- Grupa 1': PVOD i hemangiomatoza płucna nadal pozostają trudne do zaklasyfikowania, ponieważ mają pewne cechy wspólne z IPAH, ale wykazują też szereg odmienności. Na podstawie bieżących informacji uznano, że stany te powinny stanowić odrębną kategorię, aczkolwiek nie całkiem oddzieloną od PAH, i zostały oznaczone jako grupa kliniczna 1'.
- Grupa 2., PH w przebiegu chorób lewego serca, i grupa 3., PH w przebiegu chorób płuc i hipoksji, pozostały zasadniczo bez zmian.
- Grupa 4., CTEPH: nie ma dobrze określonych kryteriów różnicowania między zawężającymi zmianami proksymalnymi i dystalnymi w CTEPH, toteż zdecydowano o pozostawieniu tylko jednej kategorii CTEPH, bez rozróżniania postaci proksymalnej i dystalnej.
- Grupa 5., PH o niewyjaśnionym i/lub wieloczynnikowym patomechanizmie: grupa ta jest niejednorodnym zbiorem chorób o niestabilnych patomechanizmach PH i obejmuje m.in. choroby układu krwiotwórczego, układowe, metaboliczne i inne rzadkie schorzenia.

4. Patomorfologia nadciśnienia płucnego

Różne grupy kliniczne PH cechują się odmiennymi zmianami patomorfologicznymi [20, 21].

- Grupa 1., PAH – zmiany patologiczne dotyczą zwłaszcza dystalnych tętnic płucnych (< 500 μm średnicy). Obejmują: przerost błony środkowej, proliferację i włóknienie błony wewnętrznej (koncentryczne, ekscentryczne), pogrubienie przydanki z umiarkowanymi naciekami okołonaczyniowymi, zmiany złożone (splotowate, poszerzenia naczyń) i zakrzepowe. Żyły płucne typowo pozostają niezmiennione.
- Grupa 1' obejmuje głównie PVOD, zajmującą żyły przegrodowe i żyłki przedprzegrodowe (zmiana występująca stale), zmiany włókniste zawężające światło (żył), pogrubienie mięśniówki żył, często także (plamistą) proliferację włósniczek, obrzęk płuca, skąpe krwotoczki dopęcherzykowe, poszerzenie naczyń chłonnych i powiększenie węzłów chłonnych (przekształcenie naczyniowe zatok) oraz nacieki zapalne. Zajęcie dystalnych tętnic płucnych manifestuje się przerostem błony środkowej, zwłóknieniem błony wewnętrznej i rzadko występującymi zmianami złożonymi.
- Grupa 2., PH spowodowane chorobą lewej części serca – zmiany histopatologiczne w tej grupie cechują się powiększeniem i pogrubieniem żył płucnych, poszerzeniem włósniczek płucnych, obrzękiem śródmiąższowym, krwotokami do pęcherzyków płucnych oraz powiększeniem węzłów i naczyń chłonnych. W dystalnych tętnicach płuc-

nych stwierdza się także przerost błony środkowej i włóknienie błony wewnętrznej.

- Grupa 3., PH w przebiegu chorób płuc i/lub hipoksji – do zmian patologicznych w tych przypadkach należy zaliczyć przerost błony środkowej i proliferację zawężającą błony wewnętrznej dystalnych tętnic płucnych. Może być także obecne różnie nasilone zniszczenie łożyska naczyniowego w obszarach objętych rozedmą lub włóknieniem.
- Grupa 4., CTEPH – zmiany patologiczne to zorganizowane skrzepliny mocno przytwierdzone do błony środkowej tętnic płucnych w obrębie tętnic płucnych sprężystych, zastępujące prawidłową błonę środkową. Mogą one całkowicie zamykać światło lub powodować zwężenia różnego stopnia, „przepony” i pasma w świetle naczyń [22]. Co ciekawe, w obszarach z zachowanym przepływem może rozwinąć się arteriopatía płucna niedająca się odróżnić od zmian obserwowanych w przebiegu PAH (m.in. zmiany splotowate) [23]. Mogą wrastać naczynia z krążenia obocznego (od tętnic oskrzelowych, międzybrowych, przeponowych i wieńcowych), zapewniające przynajmniej częściowe ukrwienie obszarów położonych dystalnie od miejsca całkowitej niedrożności.
- Grupa 5., PH o niestabilnym bądź wieloczynnikowym patomechanizmie – grupa ta obejmuje niejednorodne stany chorobowe o rozmaitych obrazach klinicznych, których etiologia pozostaje niejasna lub jest wieloczynnikowa.

5. Patofizjologia nadciśnienia płucnego

Różne grupy kliniczne PH [24–26] charakteryzują się odmiennymi cechami patofizjologicznymi.

- Grupa 1., PAH – nadal nie znamy dokładnie procesu inicjującego zmiany patologiczne w PAH, chociaż wiadomo, iż ma ono etiologię wieloczynnikową, obejmującą różne szlaki biochemiczne i typy komórek. Wzrost PVR wynika z różnych mechanizmów, na które składają się m.in. skurcz naczyniowy, przebudowa naczyń płucnych z proliferacją i zawężaniem światła, zapalenie i zakrzepica. Nasilony skurcz naczyniowy wiązany z nieprawidłową czynnością lub ekspresją kanałów potasowych w obrębie komórek mięśni gładkich oraz z dysfunkcją śródbłonna. Dysfunkcja śródbłonna prowadzi do przewlekłe zmniejszonego wytwarzania substancji antyproliferacyjnych, np. NO i prostacyliny; towarzyszy jej nadmierna ekspresja związków naczynioskurczowych i proliferacyjnych, np. tromboksanu A2 i endoteliny 1. U chorych z PAH opisano również obniżone stężenia innych substancji o działaniu wazodylatacyjnym i antyproliferacyjnym, np. wazoaktywnego peptydu jelitowego. Wiele z tych nieprawidłowości zwiększa napięcie naczyniowe i sprzyja przebudowie naczyń polegającej na proliferacji, obejmującej kilka rodzajów komórek: zarówno komórki śródbłonna, komórki mięśni gładkich, jak i fibroblasty. W przydankach stwierdza się ponadto zwiększone wytwarzanie macierzy zewnątrzkomórkowej w zakresie kolagenu, elastyny, fibronektyny i tenascyny.

Komórki zapalne i płytki krwi (za pośrednictwem szlaku serotoninowego) mogą także odgrywać istotną rolę w rozwoju PAH. U chorych z PAH wykazano zaburzenia prozakrzepowe, a skrzepliny stwierdza się zarówno w małych dystalnych tętnicach płucnych, jak i w sprężystych proksymalnych tętnicach płucnych.

- Grupa 2., PH spowodowane chorobą lewej części serca – mechanizmy odpowiedzialne za wzrost PAP są liczne i obejmują wsteczne, bierne przenoszenie podwyższonego ciśnienia żylnego (pozawłósciczne bierne PA, Tabela 3.). W takich przypadkach przepływowy gradient ciśnienia (TPG = średnie PAP – średnie PWP) i PVR pozostają w granicach prawidłowych. W innych przypadkach PAP rośnie bardziej niż PWP (podwyższenie TPG) i obserwuje się także wzrost PVR (pozawłósciczne odczynowe lub „nadreaktywne”, hiperkinetyczne PH, Tabela 3.). Wzrost PVR związany jest ze zwiększeniem napięcia naczynioruchowego tętnic płucnych i/lub utrwaloną przebudową oporowych tętnic płucnych, zwiężającą ich światło [27]. Pierwszą składową odczynowego PAH jest odwracalna w warunkach ostrych prób farmakologicznych, podczas gdy ta ostatnia, cechująca się przerostem błony środkowej i proliferacją błony wewnętrznej tętniczek płucnych, nie reaguje na ostre podanie leków [12]. Nie wiemy, które czynniki prowadzą do odczynowego (reaktywnego, nieproporcjonalnie wysokiego) PH oraz dlaczego u niektórych chorych rozwija się odwracalna w warunkach ostrego doświadczenia składowa wazokonstrykcyjna, trwała komponenta zwiężająca albo obie naraz. W patomechanizmie mogą odgrywać rolę odruchy naczyniozwiężające wyzwalane przez receptory naprężenia umiejscowione w lewym przedsionku i żyłach płucnych, dysfunkcja śródbłonna tętnic płucnych sprzyjająca skurczowi naczyń oraz proliferacja komórek ściany naczyniowej.
- Grupa 3., PH w przebiegu chorób płuc i/lub hipoksji – zmiany patofizjologiczne i patomorfologiczne są tutaj liczne i obejmują wazokonstrykcję spowodowaną hipoksją, naprężenie mechaniczne nadmiernie rozдутych płuc, zanik włósczek, zapalenie oraz toksyczne efekty dymu tytoniowego. Istnieją też dane wskazujące na brak równowagi zależnych od śródbłonna substancji naczyniorozkurczowych i naczyniozwiężających.
- Grupa 4., CTEPH – brak rezolucji ostro nagromadzonych mas zakrzepowych, które później ulegają zwłóknieniu i prowadzą do mechanicznego zwiężenia tętnic płucnych, jest najważniejszym procesem patofizjologicznym w CTEPH. Zakrzepowa zatorowość płucna lub zakrzepica *in situ* mogą być inicjowane lub nasilane przez zaburzenia w kaskadzie krzepnięcia, w czynności komórek śródbłonna lub krwinek płytkowych – wszystkie te elementy uczestniczą w procesie krzepnięcia [28]. Zaburzenia czynności płytek krwi i biochemiczne cechy środowiska prozakrzepowego podkreślają możliwą rolę miejscowej zakrzepicy w zapoczątkowaniu procesu chorobowego u niektórych pacjentów. W większości przy-

padków nie udaje się wyjaśnić, czy taka zakrzepica lub dysfunkcja płytek jest przyczyną czy następstwem choroby. W usuniętych podczas endarterektomii płucnej tkankach powszechnie stwierdza się nacieki zapalne. Badania nad trombofilią ujawniły, że u 10% takich chorych stwierdza się obecność antykoagulantu toczniowego, a u 20% – przeciwciał antyfosfolipidowych, antykoagulantu toczniowego lub obu substancji. W niedawno przeprowadzonym badaniu wykazano, że poziom osoczonego czynnika VII, białka związanego z pierwotną i nawrotową zakrzepicą żylną, jest podwyższony u 39% chorych z CTEPH. Nie stwierdzono zaburzeń fibrynolizy. Zmiany zwiężające w dystalnych tętnicach płucnych w obszarach z zachowanym przepływem (zasadniczo identyczne z obserwowanymi w PAH) mogą się wiązać z wieloma różnymi czynnikami, jak np. siły ścinające, ciśnienie, zapalenie i uwalnianie cytokin oraz mediatorów wazotroficznych.

- Grupa 5., PH o niewyjaśnionym lub wieloczynnikowym patomechanizmie – patofizjologia w tej grupie zaburzeń jest albo niewyjaśniona, albo wieloczynnikowa.

6. Genetyka, epidemiologia i czynniki ryzyka nadciśnienia płucnego

Nie dysponujemy epidemiologicznymi danymi porównawczymi dotyczącymi chorobowości poszczególnych grup PH. W badaniu ankietowym przeprowadzonym w pracowni echokardiograficznej [29] częstość PH (definiowanego jako ciśnienie skurczowe w PA > 40 mmHg) wśród 4579 chorych wynosiła 10,5%. Wśród 483 osób z PH chorobę lewego serca (grupa 2.) stwierdzono u 78,7%, a choroby płuc i hipoksję (grupa 3.) – u 9,7%; 4,2% miało PAH (grupa 1.) i 0,6% – CTEPH (grupa 4.); u 6,8% ustalenie rozpoznania nie było możliwe.

- Grupa 1., PAH – w najnowszych rejestrach opisano epidemiologię PAH [3, 4]. Najniższa szacowana chorobowość związana z PAH i IPAH to odpowiednio 15 i 5,9 przypadków na milion osób w populacji dorosłych. Najniższa szacowana zapadalność na PAH wynosi 2,4 przypadku na milion osób w populacji dorosłych rocznie. Niedawno uzyskane dane pochodzące ze Szkocji i innych krajów potwierdziły, że chorobowość PAH mieści się w zakresie 15–50 przypadków na milion osób w populacji mieszkańców Europy [4]. W rejestrze francuskim 39,2% chorych miało IPAH i 3,9% PAH w wywiadzie rodzinnym. W podgrupie APAH 15,3% osób miało chorobę tkanki łącznej (CTD, głównie sklerodermię), 11,3% – CHD, 10,4% – PH, 95% – PAH związany z przyjmowaniem leków anorektycznych i 6,2% – zakażenie HIV [3].

Tętnicze nadciśnienie płucne może rozwinąć się w różnych sytuacjach, zależnie od współwystępujących chorób [1]. Idiopatyczne tętnicze nadciśnienie płucne jest chorobą występującą sporadycznie, bez obciążonego w kierunku PAH wywiadu rodzinnego i bez znanego czynnika wyzwalającego. Gdy PAH występuje rodzinnie, w co najmniej 70% przypad-

ków wykrywa się mutacje linii zarodkowych w zakresie genu receptora typu 2. morfogenetycznego białka kości [14, 15]. Mutacje tego genu można też wykryć w 11–40% przypadków pozornie sporadycznych; jest to główny czynnik genetycznie predysponujący do rozwoju PAH [30]. Gen receptora typu 2. morfogenetycznego białka kości koduje receptor 2 białek morfogenetycznych kości, należących do nadrodziny przekształcających czynników wzrostu typu beta. Wśród szeregu czynności biologicznych polipeptydy te biorą udział w kontroli proliferacji komórkowej. Mutacje innych receptorów dla tych substancji, np. genu aktywinoreceptoropodobnej kinazy typu 1 i genu endogliny, zidentyfikowano głównie u chorych z PAH z dodatnim wywiadem chorobowym lub rodzinną wrodzoną teleangiektacją krwotoczną (zespół Oslera, Webera i Rendu) [31]. Wykryto szereg czynników ryzyka rozwoju PAH; definiuje się je jako jakikolwiek czynnik lub stan, który może predysponować lub ułatwiać rozwój choroby. Czynniki ryzyka sklasyfikowano jako *zdecydowane*, *prawdopodobne*, *możliwe* lub *mało prawdopodobne* na podstawie siły ich związku z PH i prawdopodobieństwa ich roli przyczynowej [1]. Związek uznaje się za *zdecydowany* w przypadku epidemii, np. związanej z lekami hamującymi łożysko w latach 60. XX w., 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 na materiale wielu chorych. *Możliwy* związek można podejrzewać np. w przypadku leków o mechanizmie działania podobnym do leków zaliczonych do kategorii związku *zdecydowanego* lub *prawdopodobnego*, których jednak dotychczas nie przebadano, np. leków stosowanych w leczeniu ADHD (zaburzeń uwagi z nadpobudliwością psychoruchową). Związek *mało prawdopodobny* stwierdza się, gdy podejrzewany czynnik był badany w badaniach epidemiologicznych, a jego związek z PAH nie został udokumentowany. Związki *zdecydowane* wyliczono wśród przyczyn APAH (Tabela 4.), natomiast poziom ryzyka poszczególnych leków i toksyn opisano w Tabeli 8.

Tabela 8. Zaktualizowane poziomy ryzyka związanego z przyjmowaniem leków i toksyn, o których wiadomo, iż mogą powodować PAH

Ryzyko zdecydowane	Ryzyko możliwe
<ul style="list-style-type: none"> • aminoreks • fenfluramina • deksfenfluramina • toksyczny olej rzepakowy • benfluoreks 	<ul style="list-style-type: none"> • kokaina • fenylopropanolamina • dziurawiec (ziele) • chemioterapeutyki • selektywne inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny • pergolid
Ryzyko prawdopodobne	Ryzyko mało prawdopodobne
<ul style="list-style-type: none"> • amfetaminy • L-tryptofan • metamfetaminy 	<ul style="list-style-type: none"> • doustne leki antykoncepcyjne • estrogen(y) • palenie tytoniu

PAH – tętnicze nadciśnienie płucne

- Grupa 2., PH spowodowane chorobą lewej części serca – nawet jeśli czynniki konstytucyjne mogą odgrywać rolę w rozwoju PH w tej grupie, nie zidentyfikowano swoistych sprzężeń genetycznych [12]. Częstość występowania PH wśród pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca narasta wraz z postępowaniem upośledzenia wyrażonego klasą czynnościową. Nadciśnienie płucne może mieć do 60% chorych z ciężką dysfunkcją skurczową lewej komory (LV) i do 70% z izolowaną dysfunkcją rozkurczową [32]. 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 ciężką objawową wadą zastawki dwudzielnej i u sięgającego 65% odsetka pacjentów z objawową stenozą aortalną [10, 12, 33].
- Grupa 3., PH w przebiegu chorób płuc i/lub hipoksji – w jednym z badań wykazano, że polimorfizm genu serotoniny być może determinuje ciężkość PH u chorych z hipoksemią w przebiegu COPD [34]. W ogłoszonych seriach opracowań częstość istotnego PH wśród chorych na COPD, którzy przebyli co najmniej jedną hospitalizację z powodu zaostrzenia niewydolności oddechowej, wynosi 20%. W zaawansowanej COPD nadciśnienie płucne występuje często (> 50%) [35, 36], chociaż z reguły jest łagodne. W przebiegu chorób śródmiąższowych płuc PH występuje z częstością 32–39% [37]. Współistnienie zwłóknienia płuca i rozedmy cechuje się częstszym występowaniem PH [38].
- Grupa 4., CTEPH – żadnych swoistych mutacji genowych nie powiązano z rozwojem CTEPH. Chociaż nowsze opracowania sugerują występowanie CTEPH z częstością do 3,8% po przebytej ostrej zatorowości płucnej [39], większość ekspertów uważa, iż rzeczywista częstość występowania CTEPH po ostrej zatorowości płucnej wynosi 0,5–2%. Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne stwierdza się u osób, które nie przebyły klinicznie jawnego epizodu ostrej zatorowości płucnej oraz nie mają zakrzepicy żył głębokich (do 50% w różnych opracowaniach) [40].
- Grupa 5., PH o niewyjaśnionym i/lub wieloczynnikowym patomechanizmie – niejednorodność tej grupy nie pozwala na adekwatne opisanie genetyki, epidemiologii i czynników ryzyka w ramach niniejszych wytycznych.

7. Tętnicze nadciśnienie płucne (grupa 1.)

Tętnicze nadciśnienie płucne (zob. definicję w Tabeli 5.) jest typem PH, w którego zrozumieniu i leczeniu dokonał się w minionym dziesięcioleciu największy postęp. Jest to także grupa, w której PH stanowi „jądro” problemu klinicznego i poddaje się leczeniu swoistymi lekami.

Tętnicze nadciśnienie płucne obejmuje najwyraźniej niejednorodne stany, których wspólną cechą są objawy kliniczne i hemodynamiczne oraz zasadniczo identyczne zmiany patomorfologiczne w mikrokrążeniu płucnym.

Chociaż opisano wiele patomechanizmów na poziomie komórkowym i tkankowym u chorych z PAH, dokładne interakcje między nimi, mające inicjować progresję i proces patologiczny, nadal nie są dokładnie poznane. Następcze zwiększenie PVR prowadzi do przeciążenia prawej komory (RV), jej przerostu i rozstrzeni, a ostatecznie do niewydolności RV i zgonu. Wpływ progresji niewydolności RV na rokowanie w IPAH jest potwierdzony prognostycznym znaczeniem ciśnienia w prawym przedsionku, CI i PAP [8] – trzech podstawowych wskaźników czynności skurczowej RV. Wydaje się, że brak właściwego przystosowania się (brak właściwej reakcji) kurczliwości jest jednym z pierwotnych zjawisk w postępie niewydolności serca w przebiegu przewlekłego przeciążenia RV. U chorych z IPAH wykazano zmiany w zakresie szlaków adrenergicznych w miocytach RV, prowadzące do zmniejszenia kurczliwości [41]. Nadmiernie zwiększone obciążenie następce RV jest głównym czynnikiem determinującym niewydolność serca u chorych z PAH i CTEPH, ponieważ usunięcie tego czynnika po skutecznej PEA lub przeszczepieniu płuc [42] prawie zawsze prowadzi do trwałego powrotu prawidłowej funkcji RV. Zmiany hemodynamiczne i rokowanie w PAH wiążą się ze złożonymi interakcjami patofizjologicznymi między tempem progresji (lub regresji) a obliteracyjnymi zmianami w mikrokrażeniu płucnym i reakcją przeciążonej RV, które to czynniki mogą być też determinowane genetycznie [43].

7.1. Rozpoznawanie

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. Po opisach badań zamieszczono zintegrowany algorytm diagnostyczny (Rycina 1.). Ponieważ PAH, a zwłaszcza IPAH, to rozpoznanie ustalane przez wykluczenie, algorytm ten może być przydatny jako punkt wyjścia w każdym przypadku podejrzenia PH.

7.1.1. Obraz kliniczny

Objawy PAH są nieswoiste i obejmują duszność, męczliwość, osłabienie, bóle dławicowe, omdlenia i wzdęcia brzucha [44]. Objawy w spoczynku obserwuje się tylko w bardzo zaawansowanych przypadkach. Do objawów przedmiotowych PAH należy unoszenie prawokomorowe, akcentacja składowej płucnej drugiego tonu serca, holosystoliczny szmer niedomykalności trójdzielnej, rozkurczowy szmer niedomykalności zastawki tętnicy płucnej i trzeci ton prawokomorowy. Poszerzenie żył szyjnych, wątroby, obrzęki obwodowe, puchlina brzuszna i chłodne kończyny cechują pacjentów z bardziej zaawansowaną chorobą [45]. Ostłuchiwanie płuc daje zwykle wynik prawidłowy. Teleangiektazje, owrzodzenia palców i sklerodaktylię obserwuje się w sklerodermii, a rżenia wdechowe mogą wskazywać na śródmiąższową chorobę płuc. Należy zwrócić

uwagę na objawy chorób wątroby, np. pajęczki nacyniowe, zanik jąder i rumień dłoni. Jeśli w przebiegu „IPAH” stwierdza się palce w kształcie pałeczek dobosza, należy poszukiwać innego rozpoznania, np. CHD lub PVOD.

7.1.2. Elektrokardiogram

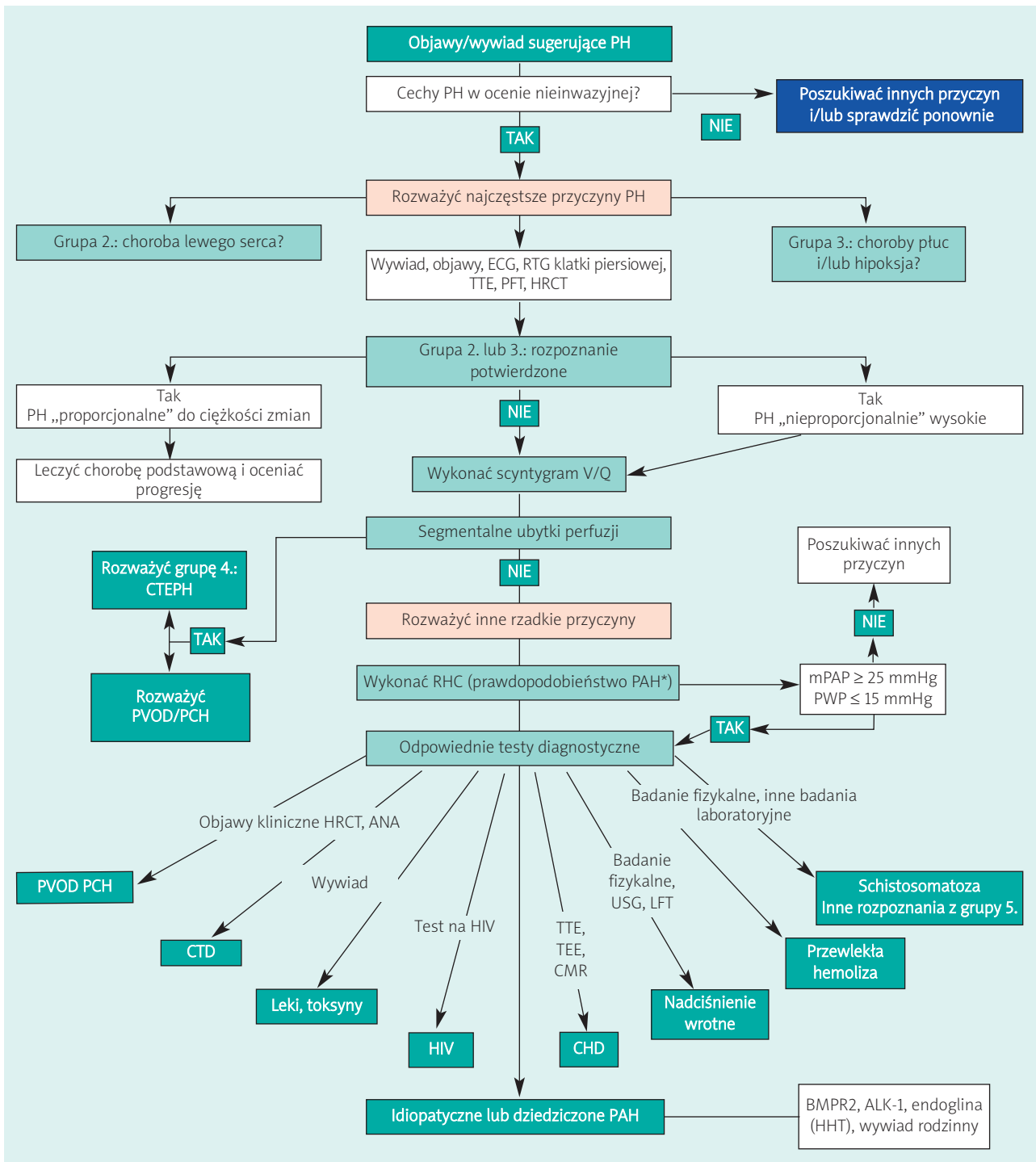
Elektrokardiogram może sugerować lub wspierać rozpoznanie PH, jeśli wykazuje cechy przerostu i przeciążenia RV oraz powiększenia prawego przedsionka. Przerost RV w ECG pojawia się u 87%, a dekstrogram (odchylenie elektrycznej osi serca w prawo) u 79% chorych z IPAH [44]. Brak tych odchyłeń nie wyklucza PH ani ciężkich zaburzeń hemodynamicznych. Badanie elektrokardiograficzne ma niedostateczną czułość (55%) i swoistość (70%), by stanowić narzędzie wykrywania istotnego PH. Komorowe zaburzenia rytmu występują rzadko. W zapisie ECG w zaawansowanej chorobie mogą się pojawiać nadkomorowe zaburzenia rytmu, zwłaszcza trzepotanie przedsionków, ale też migotanie przedsionków, które niemal zawsze prowadzi do pogorszenia stanu klinicznego [46].

7.1.3. Radiogram klatki piersiowej

U 90% chorych z IPAH radiogram klatki piersiowej jest nieprawidłowy w chwili ustalenia rozpoznania [44]. Odchylenia obejmują poszerzenie centralne tętnicy płucnej, kontrastujące z ubogim obwodowym rysunkiem naczyń płucnych („amputacja” naczyń obwodowych). W bardziej zaawansowanych przypadkach można uwidocznić poszerzenie prawego przedsionka i prawej komory. Zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej pozwala na wykluczenie z dużym prawdopodobieństwem chorób płuc o przebiegu umiarkowanym i ciężkim (grupa 3., Tabela 4.) lub żylne nadciśnienie płucne spowodowane chorobą lewej części serca (grupa 2., Tabela 4.). Zasadniczo stopień zaawansowania PH nie koreluje z zakresem zmian radiologicznych.

7.1.4. Badania czynnościowe układu oddechowego i gazometria krwi tętniczej

Badania czynnościowe układu oddechowego i gazometria krwi tętniczej pozwalają się zorientować, na ile choroba układu oddechowego przyczynia się do PH. Chorzy z PAH mają zwykle zmniejszoną pojemność dyfuzyjną płuc dla tlenu węgla (typowo w granicach 40–80% wartości należytnej) oraz łagodnie lub umiarkowanie zmniejszoną objętość płuc. Można też wykryć obturację obwodowych dróg oddechowych. Ciśnienie parcjalne (prężność) tlenu w krwi tętniczej jest prawidłowe lub tylko nieznacznie obniżone w spoczynku, a ciśnienie cząstkowe dwutlenku węgla zmniejszone wskutek hipowentylacji pęcherzykowej. Przewlekłą obturacyjną chorobę płuc jako przyczynę hipoksyicznego PH rozpoznaje się na podstawie nieodwracalnej obturacji ze zwiększoną objętością zalegającą płuc i zmniejszoną pojemnością dyfuzyjną dla tlenu węgla oraz prawidłowym lub podwyższonym ciśnieniem parcjალ-



Rycina 1. Algorytm diagnostyczny. ALK-1 – aktywinoreceptoropodobna kinaza typu 1, ANA – przeciwciała przeciwjądrowe, BMPR2 – receptor typu 2. morfogenetycznego białka kości, CHD – wrodzone wady serca, CMR – rezonans magnetyczny serca, CTD – choroby tkanki łącznej, Grupa – jedna z grup klinicznych (Tabela 4.), HHT – dziedziczna teleangiektazja krwotoczna, HIV – ludzki wirus zespołu nabytego braku odporności, HRCT – tomografia komputerowa o wysokiej rozdzielczości, LFT – próby czynnościowe wątroby, mPAP – średnie ciśnienie w tętnicy płucnej, PAH – tętnicze nadciśnienie płucne, PCH – hemangiomatoza płucna, PFT – próby czynnościowe układu oddechowego, PH – nadciśnienie płucne, PVOD – choroba zarostowa żył płucnych, PWP – ciśnienie zaklinowania w tętnicy płucnej, RHC – cewnikowanie prawego serca, TEE – echokardiografia przezprzętkowa, TTE – echokardiografia przezklatkowa, USG – ultrasonografia jamy brzusznej, scyntygrafia V/Q – scyntygrafia wentylacyjno-perfuzyjna. *Zobacz też Tabelę 12.

nym dwutlenku węgla. Zmniejszenie objętości płuc ze zmniejszoną pojemnością dyfuzyjną dla tlenu węgla może wskazywać na śródmiąższową chorobę płuc. Nasilenie rozedmy i choroby śródmiąższowej można określić, wykorzystując tomografię komputerową o wysokiej rozdzielczości (CT). W razie podejrzenia klinicznego przesiewowa oksymetria nocna lub polisomnografia pozwalają na wykluczenie istotnego obturacyjnego bezdechu/hipopnoe podczas snu.

7.1.5. Echokardiografia

Echokardiografia przezklatkowa umożliwia pomiar szeregu wskaźników korelujących z hemodynamiką prawego serca, m.in. PAP, zatem zawsze należy ją wykonać w przypadku podejrzenia PH.

Do szacowania PAP wykorzystuje się maksymalną prędkość strumienia niedomykalności trójdzielnej (TR). Skrócone równanie Bernouillego opisuje zależność między prędkością TR a maksymalnym skurczowym gradientem ciśnienia (między prawym przedsionkiem a prawą komorą) = $4 \times (\text{maksymalna prędkość TR})^2$ [2]. Równanie to pozwala na określenie skurczowego ciśnienia w PA po uwzględnieniu ciśnienia w prawym przedsionku: ciśnienie skurczowe w PA = maksymalny gradient TR + oszacowane ciśnienie w prawym przedsionku. Ciśnienie w prawym przedsionku można ocenić na podstawie średnicy i zmienności oddechowej żyły głównej dolnej, choć często przyjmuje się stałą wartość 5 lub 10 mmHg. Kiedy trudno zmierzyć prędkość TR (TR śladowa i mała), zastosowanie kontrastu echokardiograficznego (np. wstrząśnięta sól fizjologiczna) znacząco intensyfikuje sygnał dopplerowski i umożliwia właściwy pomiar maksymalnej prędkości TR. Należy także uwzględnić możliwe gradienty skurczowe między RV i PA. Teoretycznie można obliczyć średnie PAP na podstawie skurczowego ciśnienia w PA (średnie PAP = $0,61 \times \text{skurczowe ciśnienie w PA} + 2 \text{ mmHg}$) [47]. Mogłoby to umożliwić wykorzystanie pomiarów dopplerowskich do rozpoznawania PH, przy wykorzystaniu definicji PH jako wartości średniego PAP $\geq 25 \text{ mmHg}$. Niestety, pomimo silnej korelacji prędkości TR i gradientu ciśnienia TR określenie ciśnienia na podstawie pomiarów dopplerowskich może być u poszczególnych chorych niedokładne. U chorych z ciężką TR zastosowanie uproszczonego równania Bernouillego może prowadzić do niedoszacowania skurczowego ciśnienia w PA. Często są także przeszacowania ciśnienia skurczowego o ponad 10 mmHg [47]. Dlatego nie można rzetelnie zdefiniować PH na podstawie wartości odcięcia ciśnienia skurczowego w PA obliczonego metodą dopplerowską.

W związku z powyższym ocena PAP na podstawie dopplerowskiego badania przezklatkowego nie może być wykorzystywana do przesiewowej oceny łagodnego, bezobjawowego PH.

Innym podejściem do echokardiograficznego rozpoznania PH jest porównanie prędkości TR z wartościami opisywanymi w zdrowej populacji. W warunkach idealnych należałoby uwzględnić wpływ wieku, płci i masy ciała [48].

Metoda ta pozwala uniknąć błędu skumulowanego, ale mniej ściśle odpowiada uznanej hemodynamicznej definicji PH jako wartości średniego PAP $\geq 25 \text{ mmHg}$.

Rzetelność kilku wartości odcięcia prędkości TR (TRV), wykorzystując RHC jako wartości referencyjne, oceniono w dwu dużych badaniach przesiewowych. W opracowaniu oceniającym rzetelność prospektywnego przesiewowego badania chorych na sklerodermię przyjmowano wartość TRV $> 2,5 \text{ m/s}$ u chorych z objawami i $> 3,0 \text{ m/s}$ niezależnie od objawów i stwierdzono, że 45% przypadków echokardiograficznego rozpoznania PH było fałszywie dodatnich [2]. U chorych zakażonych HIV z objawami (dusznością) kryterium rozpoznania PH na podstawie TRV $> 2,5$ i $2,8 \text{ m/s}$ dawało wyniki fałszywie dodatnie odpowiednio w 72 i 29% [49].

W innym opracowaniu przyjęto gradient TR $> 40 \text{ mmHg}$ (TRV $> 3,2 \text{ m/s}$), zakładając ciśnienie w prawym przedsionku na poziomie 10 mmHg (co odpowiada łącznie skurczowemu PAP $> 50 \text{ mmHg}$) jako wartość odcięcia dla rozpoznania PH [50]. Kryteria te zostały ostatnio wykorzystane prospektywnie u chorych ze sklerodermią układową [51]. Rozpoznanie dopplerowskie potwierdzono u wszystkich 32 chorych poddanych RHC. Podobnie jak w przypadku poprzednich badań, nie można było ocenić wyników fałszywie ujemnych.

Zawsze należy wziąć pod uwagę inne wskaźniki echokardiograficzne, które mogłyby budzić lub wzmocnić podejrzenie PH, niezależnie od TRV. Należy do nich zwiększona prędkość strumienia niedomykalności płucnej i krótki czas akceleracji wyrzutu krwi z RV do PA. Zwiększone wymiary jam prawego serca, nieprawidłowy kształt i ruch przegrody międzykomorowej, pogrubienie ścian RV i poszerzenie pnia PA również sugerują PH, ale mają tendencję do pojawiania się w późniejszym przebiegu choroby. Ich czułość jest kwestionowana.

W Tabeli 9. Grupa Robocza przedstawiła sugerowane kryteria wykrywania PH na podstawie maksymalnej prędkości TR i szacowanego metodą dopplerowską skurczowego ciśnienia w PA w spoczynku (przyjmując prawidłowe ciśnienie w prawym przedsionku na poziomie 5 mmHg) oraz innych parametrów echokardiograficznych mogących wskazywać na PH.

Echokardiografia może być pomocna w wykryciu przyczyny podejrzanego lub potwierdzonego PH. Do identyfikacji wady wrodzonej można wykorzystywać obraz dwuwymiarowy, metodą Dopplera i badania kontrastowe. Duży przepływ płucny w badaniu falą pulsacyjną przy nieobecności wykrywalnego przecieku lub istotne poszerzenie pnia PA pomimo tylko umiarkowanego PH może świadczyć o konieczności przeprowadzenia badania przezprętykowego z kontrastem lub obrazowania serca rezonansem magnetycznym w celu wykluczenia ASD typu zatoki żyłnej lub nieprawidłowego spływu żył płucnych. W razie podejrzenia rozkurczowej dysfunkcji LV należy ocenić typowe zmiany wskaźników dopplerowskich, nawet jeśli uzna się ich wiary-

Tabela 9. Arbitralne kryteria oceny obecności PH na podstawie maksymalnej prędkości strumienia fali zwrotnej trójdzielnej i skurczowego ciśnienia w PAP na podstawie wskaźników dopplerowskich (przy założeniu prawidłowego ciśnienia w prawym przedzionku równego 5 mmHg) oraz dodatkowe parametry echokardiograficzne sugerujące PH

	Klasa ^a	Poziom ^b
Rozpoznanie echokardiograficzne: PH mało prawdopodobne		
TRV ≤ 2,8 m/s, ciśnienie skurczowe w PA ≤ 36 mmHg i nie stwierdza się innych odchyłań sugerujących PH	I	B
Rozpoznanie echokardiograficzne: PH możliwe		
TRV ≤ 2,8 m/s, ciśnienie skurczowe w PA ≤ 36 mmHg, ale inne odchylenia echokardiograficzne wskazują na obecność PH	Ila	C
TRV 2,9–3,4 m/s, ciśnienie skurczowe w PA 37–50 mmHg, gdy inne wskaźniki echokardiograficzne wskazują lub nie wskazują na PH	Ila	C
Rozpoznanie echokardiograficzne: PH prawdopodobne		
TRV > 3,4 m/s, ciśnienie skurczowe w PA > 50 mmHg, gdy inne wskaźniki echokardiograficzne wskazują lub nie wskazują na PH	I	B
Wysiłkowa echokardiografia dopplerowska nie jest wskazana jako badanie przesiewowe w kierunku PH	III	C

^a klasa zaleceń

^b poziom wiarygodności

TRV – maksymalna prędkość strumienia fali zwrotnej trójdzielnej

godność za niewielką. W szczególnych przypadkach może zaistnieć potrzeba RHC (zob. rozdz. 9.1).

Praktyczna przydatność kliniczna wysiłkowej echokardiografii dopplerowskiej w identyfikacji PH tylko w trakcie wysiłku pozostaje niepewna ze względu na brak potwierdzających danych prospektywnych [52].

7.1.6. Scyntygram wentylacyjno-perfuzyjny płuc

Scyntygram wentylacyjno-perfuzyjny płuc (scyntygram V/Q) należy wykonać u chorych z PH w poszukiwaniu potencjalnie poddającego się leczeniu CTEPH. Scyntygram V/Q jest metodą skriningową z wyboru w rozpoznaniu CTEPH z uwagi na większą czułość od CT [53]. Prawidłowy lub wskazujący na niskie prawdopodobieństwo zatorowości scyntygram V/Q skutecznie wyklucza CTEPH z czułością 90–100% i swoistością 94–100%. Chociaż w PAH scyntygram V/Q może być prawidłowy, może też wykazywać małe obwodowe i niesegmentalne ubytki perfuzji, niepokrywające się z upośledzeniem wentylacji. Tomografię komputerową ze wzmocnieniem kontrastowym można wykorzystywać jako badanie uzupełniające, nie wyprze ono jednak scyntygramu V/Q ani tradycyjnej arteriografii płucnej. Wadą metody jest to, że niepokrywające się z zaburzeniami wentylacji ubytki perfuzji widoczne są także w PVOD.

7.1.7. Tomografia komputerowa o wysokiej rozdzielczości, tomografia komputerowa ze wzmocnieniem kontrastowym i arteriografia płucna

Tomografia komputerowa o wysokiej rozdzielczości (HRCT) dostarcza szczegółowych obrazów mięszu płucnego i ułatwia diagnostykę śródmiąższowych chorób płuc i rozedmy. Dlatego HRCT może być bardzo przydatna w sytuacji klinicznego podejrzenia PVOD. Charakterystyczne zmiany w obręku śródmiąższowym z rozlanym wewnątrzrzazikowym zmętnieniem płuc (obraz matowej szyby, zacienienie i jednocześnie dobre uwidocznienie naczyń) i pogrubienie przegród międzyrzazikowych sugerują PVOD; ponadto stwierdza się powiększenie węzłów chłonnych i płyn w jamie opłucnej [54]. Hemangiomasatozę płucną sugeruje rozlane obustronne zgrubienie przegród międzyrzazikowych i obecność małych, słabo odgraniczonych, guzkowatych zagęszczeń śródrazikowych.

Tomografia komputerowa z angiografią płucną pomaga określić, czy u chorego występuje postać CTEPH dostępna dla chirurga. Badanie to może wykazać typowe dla CTEPH zmiany angiograficzne, np. 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 [55, 56]. Technika ta pozwala na identyfikację naczyń obocznych odchodzących od tętnic oskrzelowych.

Wykonanie tradycyjnej arteriografii płucnej wciąż jest wymagane w diagnostyce CTEPH w celu dokładniejszego wyodrębnienia chorych, którzy odnieśliby korzyść z PEA [22]. Badanie to u pacjentów z ciężkim PH może zwykle bezpiecznie wykonać doświadczony personel, podając nowoczesne środki kontrastowe i wykonując wstrzyknięcia selektywne (do lewej i prawej tętnicy płucnej). Angiografia może być też przydatna w ocenie zapalenia naczyń lub wad rozwojowych tętniczo-żylnych.

7.1.8. Obrazowanie serca w rezonansie magnetycznym

Obrazowanie serca w rezonansie magnetycznym (CMRI) pozwala na bezpośrednią ocenę wielkości RV, jej morfologii i czynności i umożliwia nieinwazyjną ocenę przepływu krwi, a także objętości wyrzutowej (SV), pojemności minutowej, rozszerzalności PA i masy RV [57]. Dane uzyskane z CMRI można wykorzystać w ocenie hemodynamiki prawego serca, zwłaszcza w obserwacji przedłużonej. Wyjściowo zmniejszona SV, zwiększona objętość końcoworozkurczowa RV i zmniejszona objętość końcoworozkurczowa LV związane są ze złym rokowaniem. Spośród triady tych wskaźników prognostycznych przypuszczalnie zwiększona objętość końcoworozkurczowa RV jest właściwym markerem progresji niewydolności RV w obserwacji przedłużonej [58].

7.1.9. Badania krwi i badania immunologiczne

U wszystkich chorych niezbędne jest wykonanie rutynowych badań biochemicznych, morfologii krwi obwodo-

wej i czynności tarczycy, a także wielu innych podstawowych badań krwi. Badania serologiczne pozwalają na wykrycie CTD, zakażenia HIV i zapalenia wątroby. Odsetek chorych z IPAH, którzy mają podwyższone miano przeciwciał przeciwjądrowych, sięga 40%, a miana te są zwykle niskie (1 : 80) [59]. Wśród CTD najważniejszą chorobą wymagającą wykluczenia jest sklerodermia, ponieważ w jej przebiegu PAH występuje często. W ograniczonej sklerodermii przeciwciała antycentromerowe są typowo dodatnie, podobnie jak inne przeciwciała przeciwjądrowe, np. dsDNA, anty-Ro, U3-RNP, B23, Th/To i U1-RNP. W rozmaitych postaciach sklerodermii przeciwciała przeciwko U3-RNP są zwykle dodatnie. U chorych z układowym toczniem trzewnym stwierdza się przeciwciała antykardiolipinowe. U pacjentów z CTEPH należy przeprowadzić rutynowo badania przesiewowe w kierunku trombofilii, obejmujące przeciwciała antyfosfolipidowe, antykoagulant toczniowy i przeciwciała antykardiolipinowe. Niezbędne jest badanie w kierunku zakażenia HIV. Częstość PAH w przebiegu chorób wątroby sięga 2%, a zatem w razie stwierdzenia objawów klinicznych choroby wątroby u pacjenta z PAH należy wykonać próby czynnościowe wątroby i badania immunologiczne ukierunkowane na zapalenie (wirusowe) wątroby. Wśród chorych z PAH często spotyka się choroby tarczycy, które zawsze należy uwzględnić w różnicowaniu, zwłaszcza jeśli wystąpią nagłe zmiany w przebiegu klinicznym choroby [60].

7.1.10. Ultrasonografia jamy brzusznej

Marskość wątroby i/lub nadciśnienie wrotne można z dużym prawdopodobieństwem wykluczyć w badaniu ultrasonograficznym jamy brzusznej. Wykorzystanie środków kontrastowych i kolorowego doplera może poprawić dokładność diagnostyczną [61]. Nadciśnienie wrotne można potwierdzić w RHC, stwierdzając zwiększony gradient między ciśnieniem zmierzonym w żyłach wątrobowych przed zaklinowaniem w nich końcówki cewnika i po nim [62].

7.1.11. Cewnikowanie prawego serca i badanie reaktywności naczyń płucnych

Cewnikowanie prawego serca (RHC) jest niezbędne do potwierdzenia rozpoznania PAH, a także do oceny cięż-

kości zmian hemodynamicznych oraz wazoreaktywności krążenia płucnego. Jeśli wykonywane jest w doświadczonych ośrodkach, cechuje się małą częstością powikłań (1,1%) i śmiertelnością (0,055%) [63]. Podczas RHC niezbędne jest zmierzenie następujących parametrów: PAP (skurczowe, rozkurczowe i średnie), ciśnienie w prawym przedsionku, PWP i ciśnienie w prawej komorze. Rzut serca należy oznaczać trzykrotnie, najlepiej metodą termodylucji lub Ficka, jeśli oblicza się zużycie tlenu. Przy przecieku systemowo-płucnym obowiązkowo stosuje się metodę Ficka. Należy także określić wysycenie tlenem krwi w żyłę głównej górnej, PA i obwodowej krwi tętniczej. Pomiaru te są potrzebne do obliczenia PVR. Do różnicowania PH w przebiegu chorób organicznych lewego serca należy uzyskać dobrej jakości zapis PWP. W rzadkich przypadkach może zaistnieć potrzeba cewnikowania lewego serca w celu uzyskania bezpośrednich pomiarów ciśnienia końcowo-rozkurczowego w LV. Wartość PWP > 15 mmHg wyklucza rozpoznanie przedwłośniczkowego PAH. Jednym z najtrudniejszych rozpoznań różnicowych PAH jest niewydolność serca z prawidłową frakcją wyrzutową i dysfunkcją rozkurczową (zob. też rozdz. 9.1) [64]. W takich przypadkach PWP może być łagodnie zwiększone lub w pobliżu górnej granicy normy w spoczynku. Badanie hemodynamiczne podczas wysiłku lub obciążenie płynami może wykazać nieproporcjonalnie duży wzrost PWP, chociaż dokładne znaczenie takiego zjawiska należy dopiero ustalić. Może zaistnieć potrzeba wykonania koronarografii, jeśli występują czynniki ryzyka choroby wieńcowej lub dławica piersiowa, gdy chory znajduje się na liście oczekujących na przeszczepienie obu płuc lub planuje się PEA u chorego z CTEPH.

U chorych z PAH w ramach diagnostycznego RHC należy przeprowadzić badanie reaktywności naczyń płucnych, aby zidentyfikować pacjentów mogących odnieść korzyść z długoterminowej terapii antagonistami wapnia (CCB) (zob. też rozdz. 7.3.3) [65, 66]. W ostrej próbie wazoreaktywności można podać tylko krótko działające, bezpieczne i łatwe w podawaniu leki wazodylatacyjne, niepowodujące efektów systemowych (w krążeniu dużym) lub takie, których działanie systemowe jest bardzo ograniczone. Obecnie w ostrych próbach wazodylatacyjnych używa się

Tabela 10. Droga podania, okres półtrwania, zakresy dawek, przyrosty dawek i czas podawania leków najczęściej stosowanych w testach reaktywności naczyń płucnych

Lek	Droga podania	Okres półtrwania	Zakres dawek ^a	Przyrosty dawek ^b	Czas podawania ^c
Epoprostenol	dożylna	3 min	2–12 ng/kg/min	2 ng/kg/min	10 min
Adenozyna	dożylna	5–10 s	50–350 µg/kg/min	50 µg/kg/min	2 min
Tlenek azotu	w inhalacji	15–30 s	10–20 p.p.m	-	5 min ^d

^a Podano sugerowaną dawkę wstępną i maksymalną tolerowaną (dawka maksymalna ograniczona jest przez działania niepożądane, np. systemowe niedociśnienie tętnicze, bóle głowy, zaczerwienienie).

^b Zwiększanie dawek na poszczególnych etapach podawania leku.

^c Czas trwania każdego etapu podawania leku.

^d Dla NO sugeruje się tylko jeden etap podawania, w ramach podanych dawek.

najczęściej NO (Tabela 9.) [66]. Na podstawie dotychczasowych doświadczeń [65, 67, 68] można też zastosować dożylnie epoprostenol i adenozyne jako leki alternatywne (ryzykując efekt naczyńiorozkurczowy w krążeniu systemowym) (Tabela 10.).

Inhalacja iloprostu i doustne przyjęcie sildenafilu mogą pociągać za sobą znaczne efekty wazodylatacyjne. Ich rola w przewidywaniu odpowiedzi na CCB nie została udokumentowana. Z uwagi na ryzyko potencjalnie zagrażających życiu powikłań nie zaleca się podawania CCB doustnie ani dożylnie w ramach ostrego testu wazoreaktywności. Dodatknią odpowiedź w warunkach ostrych (ang. *positive acute responder*) definiuje się jako spadek średniego PAP ≥ 10 mmHg, osiągający bezwzględną wartość

średniego PAP ≤ 40 mmHg przy niezmienionej lub zwiększonej CO [66]. Tylko ok. 10% chorych z IPAH spełnia powyższe kryteria. Osoby z dodatnim wynikiem ostrego testu mają największe szanse na utrzymanie się długotrwałej reakcji na przedłużone podawanie dużych dawek CCB i są jedynymi pacjentami, których można bezpiecznie leczyć w ten sposób. Około połowa chorych z IPAH reagujących dodatnio w ostrym teście wazodylatacyjnym dobrze też odpowiada na długoterminowe leczenie CCB [66] i tylko w takich przypadkach uzasadnione jest kontynuowanie podawania CCB w monoterapii. Przydatność ostrych testów wazoreaktywności i wartość długoterminowego leczenia CCB jest mniej wyraźna u chorych z innymi rodzajami PAH niż IPAH, np. z dziedzicznym PAH, w CTD i w przebiegu zakażenia HIV. Eksperci zalecają jednak wykonanie wymienionych testów u takich chorych i ocenę długoterminowej odpowiedzi na terapię CCB u tych pacjentów, u których wynik testu jest dodatni. Nie dysponujemy danymi na temat przydatności długoterminowej terapii CCB u chorych z PAH i CHD, a zatem wartość testu wazoreaktywności w tej grupie pozostaje kontrowersyjna. Nie zaleca się testów wazoreaktywności mających wyodrębnić chorych z długoterminową korzystną odpowiedzią na leczenie CCB w grupach klinicznych 2., 3., 4. i 5. (Tabela 4.).

Zalecenia dotyczące RHC i testów wazoreaktywności zestawiono w Tabeli 11.

Tabela 11. Zalecenia dotyczące cewnikowania prawego serca (A) i badania reaktywności naczyń płucnych (B)

	Klasa ^a	Poziom ^b
A		
RHC jest wskazane u wszystkich chorych z PAH w celu potwierdzenia rozpoznania, oceny ciężkości i możliwości swoistej farmakoterapii PAH	I	C
Należy wykonać RHC w celu potwierdzenia skuteczności swoistej farmakoterapii PAH	IIa	C
Należy wykonać RHC dla potwierdzenia pogorszenia klinicznego oraz wyjściowo dla oceny efektu intensyfikacji leczenia i/lub terapii złożonej	IIa	C
B		
Badanie wazoreaktywności jest wskazane u chorych z IPAH, dziedzicznym PAH i PAH związanym z przyjmowaniem leków zmniejszających tężenie w celu wykrycia chorych, których można leczyć wysokimi dawkami CCB	I	C
Dodatni wynik testu wazoreaktywności definiuje się jako obniżenie średniego PAP ≥ 10 mmHg do osiągnięcia bezwzględnej wartości średniego PAP ≤ 40 mmHg przy zwiększonej lub niezmienionej CO	I	C
Badanie reaktywności naczyń płucnych należy przeprowadzać tylko w ośrodkach referencyjnych	IIa	C
Badanie reaktywności naczyń płucnych należy wykonywać przy użyciu tlenu azotu jako wazodylatora	IIa	C
Badanie reaktywności naczyń płucnych można wykonywać w innych rodzajach PAH	IIb	C
Badanie reaktywności naczyń płucnych można wykonać, podając dożylnie epoprostenol lub adenozyne	IIb	C
Nie zaleca się podawania doustnego ani dożylnego CCB w ostrym teście reaktywności naczyń płucnych	III	C
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

^a klasa zaleceń

^b poziom wiarygodności

7.1.12. Algorytm diagnostyczny

Algorytm diagnostyczny przedstawiono na Rycinie 1. Proces diagnostyczny rozpoczyna się od identyfikacji częstszych postaci (grup klinicznych) PH (grupa 2. – choroby lewego serca, grupa 3. – choroby płuc), następnie odróżnia się grupę 4. – CTEPH, a wreszcie rozpoznaje rozmaite rodzaje PH: grupę 1. – IPAH, i 5. – PAH w przebiegu rzadkich chorób.

Tętnicze nadciśnienie płucne należy uwzględnić w rozpoznaniu różnicowym zadyzki wysiłkowej, omdleń, bólów dławicowych i/lub postępującego ograniczenia wydolności wysiłkowej, zwłaszcza u osób 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, np. z obciążonym wywiadem rodzinnym, z CTD, CHD, zakażeniem HIV, nadciśnieniem wrotnym, niedokrwistością hemolityczną lub przyjmujących leki lub toksyny, o których wiadomo, że mogą indukować PAH (Tabela 8.). W codziennej praktyce klinicznej opisana czujność diagnostyczna może być niedostateczna. Częściej nieoczekiwanie rozpoznaje się PH w badaniu echokardiograficznym zleconym z innych wskazań.

Jeśli wyniki oceny nieinwazyjnej odpowiadają rozpoznaniu PH, należy zebrać wywiad, wykonać ECG, radiogram klatki piersiowej, przezklatkowe badanie echokardiograficzne, próby czynnościowe układu oddechowego (obejmujące w zależności od potrzeby pulsoksymetrię w nocy) oraz HRCT klat-

Tabela 12. Prawdopodobieństwo rozpoznania PAH i sugerowane postępowanie na podstawie echokardiograficznego rozpoznania PH (Tabela 9.), objawów i dodatkowych informacji klinicznych

Niskie prawdopodobieństwo PAH	Klasa ^a Poziom ^b	
Echokardiografia wskazuje na małe prawdopodobieństwo PH, nie ma objawów; nie zaleca się dalszej diagnostyki	I	C
Echokardiografia wskazuje na małe prawdopodobieństwo PH, obecne są objawy, choroby lub czynniki ryzyka z grupy 1. – PAH; zaleca się kontrolę echokardiograficzną	I	C
Echokardiografia wskazuje na małe prawdopodobieństwo PH, występują objawy, ale nie ma współistniejących chorób ani czynników ryzyka z grupy 1. – PAH; zaleca się poszukiwanie innych przyczyn objawów	I	C
Pośrednie prawdopodobieństwo PAH		
W ocenie echokardiograficznej rozpoznanie PH uznano za możliwe, nie ma objawów, chorób współistniejących ani czynników ryzyka z grupy 1. – PAH; zaleca się kontrolę echokardiograficzną	I	C
W ocenie echokardiograficznej rozpoznanie PH uznano za możliwe, obecne są objawy, choroby współistniejące lub czynniki ryzyka z grupy 1. – PAH; można rozważyć RHC	IIb	C
W ocenie echokardiograficznej rozpoznanie PH uznano za możliwe, obecne są objawy, nie ma zaś chorób współistniejących lub czynników ryzyka z grupy 1. – PAH; można rozważyć inne rozpoznanie i kontrolę echokardiograficzną. Jeśli objawy są co najmniej umiarkowane, można rozważyć RHC	IIb	C
Wysokie prawdopodobieństwo PAH		
W ocenie echokardiograficznej rozpoznanie PH uznano za prawdopodobne, są objawy, a choroby współistniejące lub czynniki ryzyka z grupy 1. – AH, są obecne lub nie; zaleca się RHC	I	C
W ocenie echokardiograficznej rozpoznanie PH uznano za prawdopodobne, nie ma objawów, a choroby współistniejące lub czynniki ryzyka z grupy 1. – PAH, są obecne lub nie; należy rozważyć RHC	IIa	C

^a klasa zaleceń

^b poziom wiarygodności

ki piersiowej, aby zidentyfikować grupę 2. – choroby lewego serca, lub grupę 3. – choroby płuc. Jeśli nie rozpozna się chorób z tych grup lub jeśli wydaje się, że PH jest nieproporcjonalne do ich nasilenia, należy poszukiwać rzadszych przyczyn PH. Można na tym etapie rozważyć scyntyografię V/Q. Jeśli wykaże ona liczne segmentalne ubytki perfuzji, należy podejrzewać CTEPH (grupa 4.). Ostateczne rozpoznanie CTEPH (i ocena warunków do PEA) wymaga angiografii płucnej w CT, RHC i wybiórczej arteriografii płucnej. Tomografia komputerowa może także wykazać zmiany wskazujące na grupę 1' – PVOD. Jeśli scyntygram V/Q jest prawidłowy lub wykazuje jedynie subsegmentalne, „plamiste” ubytki perfuzji, można wstępnie rozpoznać grupę 1. – PAH, lub rzadsze choroby z grupy 5. W Ta-

Tabela 13. Zalecenia dotyczące strategii diagnostycznej

Zalecenie	Klasa ^a Poziom ^b	
Zaleca się scyntygram V/Q u chorych z niewyjaśnioną przyczyną PH w celu wykluczenia CTEPH	I	C
CT z angiografią kontrastową PA jest wskazana w diagnostyce chorych z CTEPH	I	C
Rutynowe badania biochemiczne, hematologiczne, immunologiczne i czynności tarczycy 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
HRCT należy rozważyć u wszystkich chorych z PH	IIa	C
Tradycyjną arteriografię płucną należy rozważyć w diagnostyce chorych z CTEPH	IIa	C
Otwarta lub torakoskopowa biopsja płuca nie jest zalecana u chorych z PAH	III	C

^a klasa zaleceń

^b poziom wiarygodności

beli 12. podano dalsze postępowanie w zależności od prawdopodobieństwa PAH, uwzględniając RHC. Dodatkowe badania diagnostyczne, np. hematologiczne, biochemiczne, immunologiczne, serologiczne i ultrasonograficzne, pozwolą na dokładniejsze ustalenie ostatecznego rozpoznania. Otwarta lub torakoskopowa biopsja płuca obarczona jest znacznym ryzykiem powikłań i zgonu, więc pomimo że ma ona wpływ na zmianę rozpoznania i leczenia, nie zaleca się jej rutynowego wykonywania u chorych z PAH.

Zalecenia dotyczące strategii diagnostycznej podsumowano w Tabeli 13.

7.2. Ocena ciężkości choroby

Ocena ciężkości choroby u pacjentów z PAH mieści się pomiędzy procesem diagnostycznym a procesem podejmowania decyzji terapeutycznych. Ocena kliniczna chorego odgrywa główną rolę w wyborze wstępnego leczenia, w ocenie odpowiedzi na terapię i rozważaniu, czy istnieje potrzeba intensyfikacji leczenia.

7.2.1. Wykładniki kliniczne, echokardiograficzne i hemodynamiczne

Ocena kliniczna i hemodynamiczna dostarcza ważnych informacji rokowniczych, które mogą ukierunkować postępowanie kliniczne. Dowody na ten związek pochodzą z badań kohortowych i nie muszą dokładnie odzwierciedlać rokowania indywidualnego. Na rokowanie istotnie wpływa etiologia PAH [69].

Pomimo dużej zmienności oceny przeprowadzanej przez tę samą osobę klasa czynnościowa WHO (WHO-FC) (Tabela 14.) pozostaje mocnym czynnikiem predykcyjnym przeżywal-

Tabela 14. Klasyfikacja czynnościowa w nadciśnieniu płucnym, zmodyfikowana na podstawie klasyfikacji czynnościowej Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (NYHA), zgodnie z klasyfikacją WHO z 1998 r. [76]

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 przedomdleniowego.
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 przedomdleniowy.
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 przedomdleniowy.
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.

^a klasa zaleceń

^b poziom wiarygodności

ności. U nieleczonych chorych z IPAH lub dziedzicznym PAH dane historyczne dokumentują medianę przeżycia 6 miesięcy w IV WHO-FC, 2,5 roku w III WHO-FC i 6 lat w I i II WHO-FC [8]. Bardzo młody lub podeszły wiek (< 14 lat i > 65 lat), zmniejszająca się wydolność wysiłkowa oraz objawy niewydolności RV również oznaczają złe rokowanie w IPAH.

Na podstawie badania echokardiograficznego można obliczyć wiele parametrów; spośród nich największe znaczenie prognostyczne, ocenione w analizie wielowymiarowej, mają: płyn w jamie osierdzia [70, 71], indeksowane pole prawego przedsionka [71], wskaźnik ekscentryczności LV [71] i wskaźnik doplerowski czynności RV [72, 73]. Skurczowe PAP szacowane na podstawie TRV nie ma znaczenia rokowniczego [71]. Opisano wartość prognostyczną amplitudy ruchu pierścienia trójdzielnego TAPSE [74].

Rokowanie można przewidywać na podstawie spoczynkowej hemodynamiki ocenianej w RHC [8]. Wskaźniki rokownicze obejmują: wysycenie tlenem krwi w PA, ciśnienie w prawym przedsionku, CO, PVR i wyraźną odpowiedź w teście wazoreaktywności. Ciśnienie w tętnicy płucnej ma wartość prognostyczną, jednak jest mniej wiarygodne, ponieważ może się obniżyć w końcowym (schyłkowym) okresie choroby, wraz z postępem niewydolności RV. Wyniki niektórych badań sugerują, że zmniejszone wysycenie tlenem krwi tętniczej, niskie ciśnienie skurczowe (systemowe) i przyspieszona czynność serca wskazują na gorsze rokowanie [75].

Ciśnienie w prawym przedsionku, CI i średnie PAP włączono do wzoru mającego służyć predykcji rokowania [8]. Nie ma pewności, czy wzór ten można zastosować w obecnej praktyce klinicznej.

7.2.2. Wydolność wysiłkowa

W celu obiektywnej oceny wydolności wysiłkowej powszechnie przeprowadza się test sześciominutowego marszu (6MWT) i spiroergometryczną próbę wysiłkową u chorych z PAH.

Test 6MWT jest technicznie prosty, niedrogi, powtarzalny i dobrze wystandaryzowany [77]. Oprócz osiągniętego dystansu odnotowuje się duszność wysiłkową (w skali Borga) i wartości pulsoksymetrii mierzonej na palcu. Gdy uzyskany w trakcie 6MWT dystans jest mniejszy od 332 m [78] lub 250 m [79] z desaturacją > 10% [80] rokowanie w PAH jest gorsze. W ocenie efektów leczenia wartość bezwzględna dystansu > 380 m po 3 miesiącach terapii dożylnym epoprostenolem korelowała z poprawą przeżycia w PAH, natomiast sam przyrost dystansu nie [79]. Przyrost dystansu w 6MWT był wykorzystywany jako pierwszorzędowy punkt końcowy w większości głównych RCT w PAH. Test ten nie został dostatecznie oceniony w poszczególnych podgrupach chorych z PAH – na wynik wpływa masa ciała, płeć, wzrost, wiek i motywacja chorego (nie wystandaryzowano testu względem tych zmiennych) [77].

W trakcie spiroergometrycznej próby wysiłkowej w sposób ciągły rejestruje się wskaźniki wymiany gazowej i wentylacji na poszczególnych etapach obciążenia wysiłkiem o wzrastającej intensywności. W PAH pochłanianie tlenu przy progu beztlenowym i wysiłek szczytowy są obniżone w zależności od ciężkości choroby, podobnie jak maksymalna moc rozwijana podczas wysiłku, maksymalna częstotliwość rytmu serca, puls tlenowy (pochłanianie tlenu w przeliczeniu na jedną ewolucję serca) i efektywność wentylacji [81]. Według analizy wielowymiarowej (wieloczynnikowej) wskaźników klinicznych, hemodynamicznych i wysiłkowych szczytowe pochłanianie tlenu (< 10,4 ml O₂/kg/min) i szczytowe ciśnienie skurczowe podczas wysiłku (< 120 mmHg) są niezależnymi predyktorami gorszego rokowania u chorych z IPAH [75].

Chociaż wyniki obu metod korelują z PAH, w spiroergometrycznej próbie wysiłkowej nie udało się potwierdzić poprawy obserwowanej w 6MWT w ramach RCT [82, 83]. Mimo iż brak standaryzacji i niedostateczne doświadczenie w prowadzeniu spiroergometrycznej próby wysiłkowej uznano za główne przyczyny wyjaśniające tę rozbieżność [81], obecnie wg FDA (*Food and Drug Administration*) i Europejskiej Agencji Oceny Produktów Medycznych tylko 6MWT jest zaakceptowanym wysiłkowym punktem końcowym badań oceniających efekty leczenia PAH. Pomimo szczegółowych zaleceń [84, 85] brakuje ogólnie przyjętych standardów przeprowadzania spiroergometrycznej próby wysiłkowej w zakresie akwizycji danych i ich analizy u chorych z PAH.

7.2.3. Markery biochemiczne

Markery biochemiczne zaczęto wykorzystywać w minionym dziesięcioleciu i stały się one atrakcyjnym, nieważnym narzędziem oceny i monitorowania dysfunkcji RV u chorych z PH.

Stężenie kwasu moczowego w surowicy jest wykładnikiem upośledzenia przemian tlenowych w niedokrwionych tkankach obwodowych. Stwierdzono, że wysokie stężenia kwasu moczowego wiążą się ze słabą przeżywalnością w IPAH [86]. Chorzy z PAH często otrzymują jednak allopurinol, miewają hiperurykemię i przyjmują leki moczopędne – czynniki te wpływają na stężenie kwasu moczowego i obniżają wartość monitorowania klinicznego bazującego na ocenie tych stężeń.

Przedionkowy peptyd natriuretyczny i peptyd natriuretyczny typu B (BNP) mają podobne właściwości fizjologiczne. Oba powodują rozszerzenie naczyń i natriurezę oraz są uwalniane z mięśnia sercowego w reakcji na rozciągnięcie ścian jam serca. Zainteresowanie klinicznym wykorzystaniem peptydów natriuretycznych w monitorowaniu niewydolności RV w przebiegu przewlekłego PH skupiło się na BNP.

W końcowym etapie syntezy BNP występuje proBNP, prekursor BNP o dużej masie cząsteczkowej, który jest rozkładany na biologicznie nieczynny segment N-końcowy (NT-proBNP) i właściwy BNP o małej masie cząsteczkowej. NT-proBNP ma dłuższy okres półtrwania i cechuje się lepszą stabilnością zarówno w obrębie układu krążenia, jak i po pobraniu próbki krwi. Niewydolność RV jest główną przyczyną zgonów w przebiegu PAH, a stężenia BNP/NT-proBNP odzwierciedlają ciężkość dysfunkcji RV. Nagaya i wsp. [87] wykazali, że wyjściowa mediana stężenia BNP (150 pg/ml) odróżniała chorych o dobrym i złym rokowaniu. U 49 spośród 60 chorych powtarzano oznaczenie BNP po 3 miesiącach celowanego leczenia i uzyskano podobne wyniki: wartość powyżej mediany (> 180 pg/ml) wiązała się z gorszym rokowaniem odległym. Osoczowe stężenia BNP zmniejszały się u chorych przeżywających okres obserwacji, ale pozostawały podwyższone u tych, którzy nie przeżyli pomimo leczenia. W badaniu klinicznym obejmującym 68 pacjentów z PAH w przebiegu sklerodermii stężenie NT-proBNP poniżej mediany 553 pg/ml wiązało się z lepszym przeżyciem 6-miesięcznym i rocznym [88]. Metodą analizy ROC wykazano, że punkt odcięcia NT-proBNP 1400 pg/ml miał wartość predykcyjną dla wyników po 3 latach u 55 chorych z ciężkim przedwłośniczkowym PH [89]. Stężenia osoczowe NT-proBNP < 1400 pg/ml były szczególnie przydatne w identyfikacji chorych o dobrym rokowaniu, którzy nie wymagali eskalacji leczenia w najbliższej przyszłości. Obserwacja ta została niezależnie potwierdzona w innym opracowaniu [90]. Nadal istnieje potrzeba przeprowadzenia szerszej zakrojonych prób klinicznych, aby zweryfikować sugerowaną wartość odcięcia dla NT-proBNP.

Narastające stężenia osoczowe NT-proBNP w trakcie obserwacji wiązały się z gorszym rokowaniem [88]. W kilku niedawnych próbach klinicznych oceniających nowe leki w PAH i CTEPH opisano istotne obniżenie stężenia NT-proBNP w ramionach czynnego leczenia w porównaniu z ramionami *placebo*.

Podwyższone stężenia osoczowe sercowej troponiny T i I (cTnT i cTnI) mają ugruntowane znaczenie jako swoiste markery uszkodzenia mięśnia serca i wskaźniki prognozy w ostrych zespołach wieńcowych i ostrej zatorowości płucnej. Zwiększone stężenie cTnT było niezależnym predyktorem zgonu podczas 2-letniej obserwacji w jednym badaniu klinicznym, przeprowadzonym na 51 chorych z PAH i pięciu pacjentach z CTEPH [91]. U niektórych chorych cTnT zniknęła z krwi obwodowej czasowo albo trwale po rozpoczęciu leczenia. Wartość monitorowania stężenia cTnT u chorych z PH nadal wymaga potwierdzenia w badaniach. Obecnie toczą się badania nad innymi biomarkerami [92, 93].

Podsumowując – kilka markerów w krwi krążącej może zawierać informacje prognostyczne u chorych z PAH, jednak ich wartość w praktyce klinicznej nie jest ustalona.

Oznaczenie BNP/NT-proBNP można zalecić we wstępnej stratyfikacji ryzyka, a także rozważyć w monitorowaniu wpływu leczenia, mając na względzie ich znaczenie prognostyczne. Niskie i stabilne lub zmniejszające się stężenie BNP/NT-proBNP może być użytecznym wykładnikiem skutecznego leczenia PAH.

7.2.4. Wieloczynnikowa ocena rokownicza

Podczas regularnych kontroli chorych z PAH należy się skupić na parametrach o ustalonym znaczeniu rokowniczym, co opisano powyżej. Decyzje terapeutyczne powinny być oparte na parametrach odzwierciedlających objawy i wydolność fizyczną, a zarazem mających istotną wartość rokowniczą. Nie wszystkie parametry oznaczane wielokrotnie u chorych z PAH równie dobrze nadają się do oceny ciężkości choroby. Na przykład regularnie mierzy się PAP podczas RHC albo echokardiograficznie. Wysokość PAP słabo koreluje z objawami choroby, ponieważ wpływa nań nie tylko stopień podwyższenia PVR, lecz także sprawność RV. Nie należy zatem podejmować decyzji terapeutycznych na podstawie samych wartości PAP. W Tabeli 15. zamieszczono kilka wskaźników o znanej wartości prognostycznej, szeroko stosowanych jako narzędzia w obserwacji przedłużonej. Nie wszystkie parametry należy oznaczać podczas każdej wizyty (Tabela 16.), natomiast aby uzyskać jasny obraz, należy uwzględnić cały zestaw danych pochodzących z badania klinicznego, próby wysiłkowej, badania echokardiograficznego i hemodynamicznego oraz markery biochemiczne. Jest bardzo ważne, by nie polegać wyłącznie na pojedynczym wskaźniku, ponieważ w seryjnych oznaczeniach wyniki mogą być rozbieżne. Ponadto dla żadnego pojedynczego parametru nie można wyznaczyć wyraźnych granic oddzielających chorych o dobrym i złym rokowaniu. W Tabeli 15. między pacjentami o dobrym i złym rokowaniu mieści się grupa pośrednia, w której ocena rokowania jest trudniejsza. W takich przypadkach należy wziąć pod uwagę inne, niewymienione w Tabeli 15. czynniki, takie jak wiek, etiologia i choroby współistniejące.

Tabela 15. Parametry o ustalonej wartości w ocenie ciężkości choroby, stabilności jej przebiegu i rokowania w PAH (zaadaptowano z opracowania McLaughlina i McGoona [94])

Rokowanie lepsze	Wskaźniki prognostyczne	Rokowanie gorsze
Nie	Objawy kliniczne niewydolności RV	Tak
Wolne	Tempo narastania objawów	Szybkie
Nie	Omdlenie	Tak
I, II	WHO-FC	IV
Dłuższy (> 500 m) ^a	Dystans w 6MWT	Krótszy (< 300 m)
Szczytowe pochłanianie tlenu > 15 ml/min/kg	Spiroergometryczna próba wysiłkowa	Szczytowe pochłanianie tlenu < 12 ml/min/kg
Prawidłowe lub bliskie prawidłowego	Stężenie BNP/NT-proBNP w osoczu	Bardzo wysokie i narastające
Bez płynu osierdziowego TAPSE ^b > 2,0 cm	Echokardiografia ^b	Płyn osierdziowy TAPSE ^b < 1,5 cm
RAP < 8 mmHg i CI ≥ 2,5 l/min/m ²	Hemodynamika	RAP > 15 mmHg lub CI ≤ 2,00 l/min/m ²

^a Zależne od wieku.

^b Wybrano TAPSE i płyn osierdziowy, ponieważ można je określić u większości pacjentów.

BNP – peptyd natriuretyczny typu B, CI – wskaźnik sercowy, 6MTW – test marszu sześciominutowego, RAP – ciśnienie w prawym przedsionku, TAPSE – amplituda ruchu skurczowego pierścienia trójdziałelnego, WHO-FC – klasy czynnościowe wg WHO

Tabela 16. Proponowane metody oceny i czas ich przeprowadzenia w długoterminowej obserwacji chorych z PAH

	Wyjściowo (przed leczeniem)	Co 3–6 miesięcy ^a	3–4 miesiące od rozpoczęcia lub zmiany leczenia	W przypadku pogorszenia klinicznego
Ocena kliniczna WHO-FC ECG	√	√	√	√
6MWT ^b	√	√	√	√
Spiroergometryczna próba wysiłkowa	√		√	√
BNP/NT-proBNP	√	√	√	√
Echokardiografia	√		√	√
RHC	√ ^c		√ ^d	√ ^d

^a Odstępny czasowe należy dobrać do indywidualnych potrzeb chorego.

^b Zwykle wykonuje się jeden z dwu testów wysiłkowych.

^c Zalecone (Tabela 11. A).

^d Należy wykonać (Tabela 11. A).

BNP – peptyd natriuretyczny typu B, ECG – elektrokardiogram, RHC – cewnikowanie prawego serca, 6MWT – test sześciominutowego marszu, WHO-FC – klasy czynnościowe wg WHO

7.2.5. Określenie stanu chorego

Na podstawie badań klinicznych, inwazyjnych i nieinwazyjnych, można określić stan kliniczny chorego jako stabilny i zadowolający; stabilny, ale niezadowolający; niestabilny i pogarszający się.

Stan stabilny i zadowolający. Chorzy w tym stanie powinni spełniać większość kryteriów wymienionych w kolumnie „rokowanie lepsze” w Tabeli 15. Chory w takim stanie w szczególności nie ma objawów niewydolności RV [79], ma stabilną WHO-FC I lub II, nie ma omdleń, może przejść > 500 m w 6MWT [79, 95] przy uwzględnieniu możliwości konkretnego chorego. Szczytowe pochłanianie tlenu wyno-

si > 15 ml/min/kg [75, 96], stężenie osocze BNP/NT-proBNP jest prawidłowe lub bliskie normy [87, 89], nie ma płynu w jamie osierdza [7], TAPSE > 2,0 cm [74], ciśnienie w prawym przedsionku < 8 mmHg i CI ≥ 2,5 l/min/m² [8, 79, 95, 97, 98].

Stan stabilny, ale niezadowolający. Chory w tym stadium jest w stanie stabilnym, ale jego stan nie odpowiada temu, co on sam i lekarz uważają za stan pożądany. Taki chory nie spełnia niektórych kryteriów opisanych powyżej dla stanu stabilnego i zadowolającego, umieszczonych w pierwszej kolumnie Tabeli 15. Wymaga rozważenia innego sposobu leczenia po dokonaniu pełnej oceny w ośrodku referencyjnym (zobacz definicję w odpowiednim rozdziale).

Stan niestabilny i pogarszający się. Chorzy w tym stanie spełniają większość kryteriów umieszczonych w kolumnie „rokowanie gorsze” w Tabeli 15. Pacjent taki w szczególności ma objawy postępującej niewydolności RV, pogarsza się jego klasa WHO-FC, np. z II do III lub z III do IV. W 6MWT osiąga dystans < 300 m [79, 95], szczytowe pochłanianie tlenu wynosi < 12 ml/min/kg [75], stężenia osoczowe BNP/NT-proBNP narastają [87, 89], pojawia się płyn w jamie osierdzia [71], TAPSE < 1,5 cm [74], ciśnienie w prawym przedsionku wynosi > 15 mmHg i narasta lub CI \geq 2,0 l/min/m² i się obniża [8, 79, 95, 97, 98]. Objawy ostrzegawcze to narastanie obrzęków i/lub potrzeba intensyfikacji leczenia moczopędnego, nowo występujące, częstsze lub silniejsze bóle dławicowe; mogą one wskazywać na pogarszającą się czynność RV. Pojawienie się lub większa częstość omdleń, często będących bardzo złym rokowniczo objawem, wymaga bezwzględnej oceny, ponieważ zapowiada niewydolność serca z niskim rzutem. Mogą występować nadkomorowe zaburzenia rytmu, pogarszające stan kliniczny.

7.2.6. Cele leczenia i strategia obserwacji przedłużonej (zob. też rozdz. 7.3.7 i Tabelę 22.)

Cele leczenia chorych z PAH, które można uwzględnić w postępowaniu, wymieniono w definicji „stanu stabilnego i zadowalającego” oraz w kolumnie „rokowanie lepsze” w Tabeli 15.

Wartości docelowe i cele leczenia należy przystosować do konkretnego chorego. Na przykład dystans > 400 m w 6MWT można zasadniczo przyjąć u wszystkich chorych z PAH. Młodszy chorzy często są w stanie przejść 500 m lub więcej pomimo ciężkiego PAH i dysfunkcji RV. U takich chorych szczególnie przydatna jest spirometryczna próba wysiłkowa i/lub RHC, które pozwalają na wiarygodniejszą ocenę czynności RV. Szczytowe pochłanianie tlenu, puls tlenowy, szczytowe ciśnienie skurczowe podczas wysiłku oraz stosunek wentylacji minutowej do wytwarzania dwutlenku węgla (VE/VCO₂, efektywność wentylacji) dostarczają ważnych informacji o czynności prawej komory podczas wysiłku [75, 96]. Biomarkery, echokardiografia i RHC to uzupełniające narzędzia przydatne do podjęcia decyzji, czy pacjenta uznać za stabilnego. Sugerowane postępowanie w obserwacji przedłużonej chorych z PAH przedstawiono w Tabeli 16.

Nie ma powszechnej zgody co do tego, kiedy należy wykonać i jak często powtarzać RHC. Niektóre, choć nie wszystkie, doświadczone ośrodki przeprowadzają RHC regularnie, na przykład raz w roku. Inne ośrodki przeprowadzają RHC zawsze wtedy, gdy rozważana jest zmiana leczenia; jeszcze inne natomiast wykonują rutynowo RHC 3–6 miesięcy po wdrożeniu nowego leczenia, aby upewnić się, że parametry hemodynamiczne pozostają w pożądanym zakresie. Pod względem znaczenia rokowniczego najważniejszymi wskaźnikami hemodynamicznymi są CO, RAP i wysycenie tlenem mieszanej krwi żyłnej, czyli te zmienne, które obrazują czynność RV. Zalecenia co do wykonywania RHC w PAH zamieszczono w Tabeli 11.

Tabela 17. Zalecenia dotyczące oceny ciężkości choroby i obserwacji długoterminowej

Zalecenie	Klasa ^a	Poziom ^b
Zaleca się ocenę ciężkości PAH u chorych z zestawem wyników oceny klinicznej, próby wysiłkowej, markerów biochemicznych, badania echokardiograficznego i hemodynamicznego (Tabela 15.)	I	C
Zaleca się regularne kontrole co 3–6 miesięcy (Tabela 16.), również u stabilnych chorych z PAH	I	C
U chorych z PAH zaleca się ukierunkowaną na cel strategię leczenia	I	C

^a klasa zaleceń

^b poziom wiarygodności

Zalecenia dotyczące oceny ciężkości choroby i obserwacji długoterminowej przedstawiono w Tabeli 17.

7.3. Leczenie

W ciągu ostatnich kilku lat leczenie PAH uległo niezwykłej ewolucji, która doprowadziła do zatwierdzenia przez odpowiednie władze ośmiu leków podawanych różnymi metodami. W niedalekiej przyszłości oczekuje się zarejestrowania nowych leków. Nowoczesna farmakoterapia prowadzi do znacznej poprawy objawów i zwolnienia tempa pogorszenia klinicznego. Ponadto metaanaliza 23 RCT przeprowadzonych u chorych z PAH (ogłoszona przed październikiem 2008 r.) wykazała 43-procentowe zmniejszenie śmiertelności i 61-procentowe ograniczenie hospitalizacji u chorych leczonych swoistymi lekami w porównaniu z pacjentami przypisanymi do placebo [99]. Wyniki te, uzyskane po okresie leczenia wynoszącym średnio 14,3 tygodnia, potwierdzają skuteczność dopuszczonych obecnie do obrotu leków stosowanych w PAH. Pomimo to PAH pozostaje chorobą przewlekłą i nieuleczalną. Ponadto leczenie farmakologiczne i interwencyjne w bardziej zaawansowanym stadium jest ciągle inwazyjne i obciążone istotnymi działaniami niepożądanymi.

Leczenia PAH nie należy utożsamiać z przepisywaniem recept – jest ono złożoną strategią, obejmującą ocenę ciężkości choroby, zalecenia ogólne, postępowanie uzupełniające, ocenę reaktywności naczyń płucnych, oszacowanie skuteczności skojarzenia rozmaitych leków i interwencji. Na każdym z tych etapów podstawowe znaczenie dla jak najlepszego wykorzystania dostępnych zasobów ma wiedza i doświadczenie lekarza prowadzącego.

7.3.1. Zalecenia ogólne

Chorzy z PAH wymagają umiejętnej porady dotyczącej zwykłych, codziennych czynności. Powinni się zaadaptować do niepewności wynikającej z ciężkiej, zagrażającej życiu choroby. Rozpoznanie pociąga za sobą zwykle pewien stopień izolacji społecznej [100]. Zachęcenie chorych i ich rodzin do uczestniczenia w grupach wsparcia może wpłynąć korzystnie na radzenie sobie z problemem, pewność siebie i pozytywne spojrzenie w przyszłość.

Aktywność fizyczna i rehabilitacja nadzorowana

Pacjentów należy zachęcać do aktywności fizycznej limitowanej objawami. Można dopuścić łagodną duszność, ale chorzy powinni unikać wysiłku powodującego silną duszność, zawroty głowy lub ból w klatce piersiowej. W niedawnym badaniu udokumentowano, że zaprogramowany trening może skutecznie poprawić wydolność fizyczną [101]. Chorzy powinni więc unikać nadmiernych wysiłków wywołujących ciężkie objawy, ale z drugiej strony pacjenci w słabej kondycji fizycznej mogą brać udział w nadzorowanych programach rehabilitacji wysiłkowej.

W jednym z ostatnich badań wykazano poprawę wydolności wysiłkowej u chorych z PAH biorących udział w zaprogramowanym treningu [101]. Zanim sformułuje się odpowiednie zalecenia, należy poczekać na więcej danych. Coraz więcej dowodów wskazuje na utratę masy mięśni obwodowych u chorych z zaawansowanym PAH, co poddaje się korekcji za pomocą dobrze zaprojektowanego programu rehabilitacyjnego.

Ciąża, antykoncepcja i hormonalna terapia zastępcza po menopauzie

Niniejsze wytyczne, dokument uzgodnień ekspertów ESC (*Expert Consensus Document*) oraz WHO [102] przedstawiają zgodną opinię, że ciąża wiąże się z 30–50-procentową śmiertelnością u pacjentek z PAH [103], a zatem PAH jest przeciwwskazaniem do zachodzenia w ciążę. Bardziej rozbieżne są opinie na temat najodpowiedniejszej metody zapobiegania ciąży. Metody barierowe są bezpieczne dla chorych, ale ich skuteczność nie jest przewidywalna. Preparaty zawierające tylko progestageny, np. octan medroksyprogesteronu i etonogestrel, zapewniają skuteczną antykoncepcję i pozwalają uniknąć niekorzystnych działań estrogenów, które zawierały starsze preparaty typu *mini-pill* [104]. Należy jednak pamiętać, że antagonistą receptora endotelinowego (ERA) – bosentan, może zmniejszać skuteczność doustnych leków antykoncepcyjnych. Wkładka wewnątrzmaciczna Mirena jest skuteczna, ale z rzadka zdarza się odruch wazowagalny podczas jej zakładania, który może być bardzo źle znoszony przez pacjentki z ciężkim PAH [104]. Można kojarzyć dwie metody zapobiegania ciąży. Chorą, która zajdzie w ciążę, należy poinformować o wysokim ryzyku i omówić z nią przerwanie ciąży. Pacjentki, które decydują się na kontynuowanie ciąży, należy leczyć metodami swoistymi dla choroby, zapewnić im planowe rozwiązanie ciąży oraz ustalić bliską współpracę między położnicami a zespołem leczącym PAH [105, 106].

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

Podróże

Nie przeprowadzono badań oceniających potrzebę suplementacji tlenu podczas długotrwałych lotów u chorych

z PAH. Znane fizjologiczne efekty hipoksji sugerują, że u chorych z PAH w klasie III i IV WHO-FC oraz z ciśnieniem parcjalnym tlenu we krwi tętnicznej utrzymującym się na poziomie < 8 kPa (60 mmHg) należy rozważyć podawanie tlenu podczas podróży lotniczych. Przepływ tlenu 2 l/min podwyższa ciśnienie wdychanego tlenu do wartości obserwowanych na poziomie morza. Pacjenci tacy powinni unikać przebywania na wysokości powyżej 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.

Wsparcie psychospołeczne

U wielu chorych z PAH rozwija się zespół lękowy i depresja, które upośledzają jakość życia. W odpowiednich przypadkach nie należy zwlekać ze skierowaniem chorego do psychiatry lub psychologa. Informacje na temat ciężkości choroby można znaleźć w wielu niefachowych źródłach. Ważnym zadaniem wielodyscyplinarnego zespołu leczącego PAH jest dostarczanie pacjentom wsparcia poprzez przekazanie właściwych i uaktualnionych informacji. Grupy wsparcia, składające się z chorych, również mogą odegrać ważną rolę; należy doradzać chorym przyłączenie się do tych grup.

Zapobieganie zakażeniom

Chorzy z PAH są podatni na rozwój zapalenia płuc, które prowadzi do zgonu w 7% przypadków [44]. Chociaż nie przeprowadzono kontrolowanych badań, zaleca się szczepienia przeciwko grypie i pneumokokowemu zapaleniu płuc.

Planowe zabiegi chirurgiczne

Uznaje się, że planowe zabiegi chirurgiczne są obciążone zwiększonym ryzykiem u chorych z PAH. Nie ma jasności, jaki rodzaj znieczulenia należy preferować, niemniej znieczulenie nadtwardówkowe jest przypuszczalnie lepiej tolerowane niż ogólne. Chorzy leczeni doustnie mogą wymagać czasowego przejścia na podawanie leków dożylnie lub w nebulizacji, do chwili gdy ponownie będą mogli połykać leki i wróci zdolność ich wchłaniania po podaniu doustnym.

Zalecenia dotyczące postępowania ogólnego podsumowano w Tabeli 18.

7.3.2. Leczenie uzupełniające

Doustne leki przeciwzakrzepowe

W badaniach pośmiertnych chorych z IPAH bardzo często stwierdza się zmiany zakrzepowe w naczyniach [107]. Opisano u nich także zaburzenia szlaków krzepnięcia i fibrynolizy [108–110]. Powyższe obserwacje oraz możliwa obecność nieswoistych czynników ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, np. niewydolności serca i unieruchomienia, stanowią podstawę naukową do podawania

Tabela 18. Zalecenia dotyczące postępowania ogólnego

Zalecenie	Klasa ^a	Poziom ^b
Zaleca się unikanie ciąży przez kobiety z PAH	I	C
Zaleca się szczepienia przeciw grypie i pneumokokowemu zapaleniu płuc	I	C
Chorzy z PAH w słabej kondycji fizycznej powinni zostać poddani nadzorowanemu treningowi fizycznemu	IIa	B
U chorych z PAH należy rozważyć wsparcie psychospołeczne	IIa	C
U chorych w klasie III i IV WHO-FC oraz z ciśnieniem parcjalnym tlenu we krwi tętniczej stale utrzymującym się na poziomie < 8 kPa (60 mmHg) należy rozważyć podawanie tlenu podczas podróży lotniczych	IIa	C
W trakcie planowych zabiegów operacyjnych należy w miarę możliwości preferować znieczulenie nadtwardówkowe zamiast ogólnego	IIa	C
U chorych z PAH nie zaleca się wykonywania nadmiernych wysiłków fizycznych prowadzących do pojawienia się niepokojących objawów	III	C

^a klasa zaleceń^b poziom wiarygodności

doustnych leków przeciwzakrzepowych w PAH. Dane przemawiające na korzyść doustnej antykoagulacji ograniczają się do chorych z IPAH, dziedzicznym PAH i PAH związanym z podawaniem leków hamujących łożysko; mają one zasadniczo charakter retrospektywny i bazują na doświadczeniu pojedynczych ośrodków [65, 107]. Należy wyważyć możliwe korzyści doustnej antykoagulacji i ryzyko u chorych z innymi postaciami PAH, zwłaszcza w przypadkach zwiększonego ryzyka krwawienia, np. w PH w przebiegu nadciśnienia wrotnego przy współistnieniu dużych żylaków przełyku. Zachęcamy do dalszych badań naukowych nad rolą antykoagulacji w PAH. Zalecane docelowe wartości INR u chorych z IPAH wynoszą 1,5–2,5 w większości ośrodków północnoamerykańskich i 2,0–3,0 w ośrodkach europejskich. U chorych z PAH leczonych długoterminowo dożylnymi prostaglandynami zasadniczo stosuje się leczenie przeciwzakrzepowe, jeśli nie ma przeciwwskazań, częściowo z powodu dodatkowego ryzyka zakrzepicy związanej z cewnikiem.

Leki moczopędne

Zdekompensowana niewydolność RV prowadzi do zatrzymania płynów, podwyższenia ośrodkowego ciśnienia żylnego, przekrwienia wątroby i obrzęków obwodowych. Chociaż nie przeprowadzono RCT oceniających diuretyki podawane w PAH, doświadczenie kliniczne wskazuje na wyraźną korzyść ze stosowania tych leków u chorych przewodzonych. Wybór i dawka diuretyku pozostają w gestii lekarza leczącego PAH. Należy też rozważyć dołączenie do terapii antagonistów aldosteronu. Istotne znacze-

Tabela 19. Zalecenia dotyczące leczenia uzupełniającego

Zalecenie	Klasa ^a	Poziom ^b
U chorych z PAH z objawami niewydolności RV i zatrzymania płynów wskazane jest podawanie leków moczopędnych	I	C
U chorych z PAH ze statą hipoksemią [ciśnienie parcjalne tlenu we krwi tętniczej < 8 kPa (60mmHg)] wskazana jest ciągła tlenoterapia ^c	I	C
U chorych z IPAH, dziedzicznym PAH i PAH związanym z lekami hamującymi łożysko należy rozważyć doustne leczenie przeciwzakrzepowe	IIa	C
Doustne leczenie przeciwzakrzepowe można rozważyć u chorych z APAH	IIb	C
Podanie digoksyny można rozważyć w celu zwolnienia czynności komór u tych chorych z PAH, u których występują tachyarytmie przedsionkowe	IIb	C

^a klasa zaleceń^b poziom wiarygodności^c Zobacz też zalecenia dotyczące PAH w przebiegu wrodzonych wad przeciekowych serca (Tabela 25.).

nie ma monitorowanie czynności nerek i stężenia elektrolitów, aby uniknąć hipokalemii i zmniejszenia objętości wewnątrznaczyniowej, które mogą prowadzić do przednerkowej niewydolności nerek.

Tlenoterapia

Chociaż udokumentowano, iż 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 [11]. Wytyczne można oprzeć na wynikach pochodzących od chorych z COPD – gdy ciśnienie parcjalne tlenu we krwi tętniczej stale jest obniżone < 8 kPa (60 mmHg), zaleca się im stosowanie tlenu przez co najmniej 15 godz. dziennie, aby uzyskać wartości tego parametru > 8 kPa [112]. Można rozważyć ambulatoryjną tlenoterapię, jeśli dzięki niej uzyskuje się poprawę objawową i dającą się skorygować desaturację wysiłkową.

Digoksyna

Wykazano, że digoksyna zwiększa w sposób ostry CO w IPAH, chociaż jej skuteczność w podawaniu przewlekłym jest nieznana [113]. Lek ten można stosować w celu zwolnienia czynności komór u pacjentów z PAH, u których wystąpią tachyarytmie przedsionkowe.

Zalecenia dotyczące leczenia uzupełniającego podsumowano w Tabeli 19.

7.3.3. Swoista farmakoterapia

Antagoniści wapnia

Od dawna wiadomo, że przerost komórek mięśni gładkich, ich rozplem i skurcz naczyń przyczyniają się do patogenezy IPAH, co spowodowało wprowadzenie do praktyki tradycyjnych leków rozszerzających naczynia w połowie lat 80. XX w., zwłaszcza antagonistów wapnia (CCB). Coraz wyraźniej jednak okazuje się, że tylko niewielka część chorych z IPAH, korzystnie reagująca w ostrym teście wazodylacyjnym, w czasie RHC odnosi korzyść ze stosowania CCB [65, 66].

W ogłoszonych badaniach spośród CCB najczęściej stosowano nifedypinę, diltiazem i amlodypinę, a zwłaszcza pierwsze dwa leki [65, 66]. Wybór CCB warunkuje wyjściowa częstotliwość rytmu serca – względnie wolna czynność serca przemawia raczej za zastosowaniem nifedypiny, a względnie przyspieszona – diltiazemu. Dobowe dawki leków skuteczne w IPAH, są dość wysokie: 120–240 mg nifedypiny, 240–720 mg diltiazemu i do 20 mg amlodypiny. Zaleca się rozpoczynanie leczenia od małej dawki, np. dwa razy dziennie po 30 mg nifedypiny o powolnym uwalnianiu, trzy razy na dobę 60 mg diltiazemu lub raz dziennie 2,5 mg amlodypiny. Następnie ostrożnie zwiększa się dawki do największej dobrze tolerowanej. Czynniki ograniczające zwiększanie dawek 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 leczenia – taka ocena wstępna powinna być przeprowadzona po 3–4 miesiącach od rozpoczęcia leczenia i obejmować RHC.

Jeżeli chory nie wykazuje odpowiedniej reakcji (Rycina 2.), zdefiniowanej jako klasa I lub II WHO-FC, i zdecydowanej poprawy hemodynamicznej, należy zastosować dodatkowe leczenie PAH. U chorych, którzy nie zostali poddani testowi wazoreaktywności lub uzyskali negatywny wynik, nie należy rozpoczynać terapii CCB z uwagi na poważne działania niepożądane (niedociśnienie, omdlenia, niewydolność RV).

Wydaje się, że reaktywność naczyń w ostrej próbie wazodylacyjnej nie przepowiada korzystnej długotrwałej reakcji na terapię CCB u chorych z PAH i z CTD, a tacy chorzy często źle tolerują wysokie dawki CCB [114].

Prostanoidy

Prostacyklinę wytwarzają głównie komórki śródbłonna. Substancja ta silnie rozszerza naczynia wszystkich łożysk naczyń. Jest najsilniejszym endogennym inhibitorem agregacji płytek krwi. Wydaje się, że wykazuje też działanie cytoprotekcyjne i antyproliferacyjne [115]. Zaburzenia w zakresie szlaków przemian prostacykliny wyka-

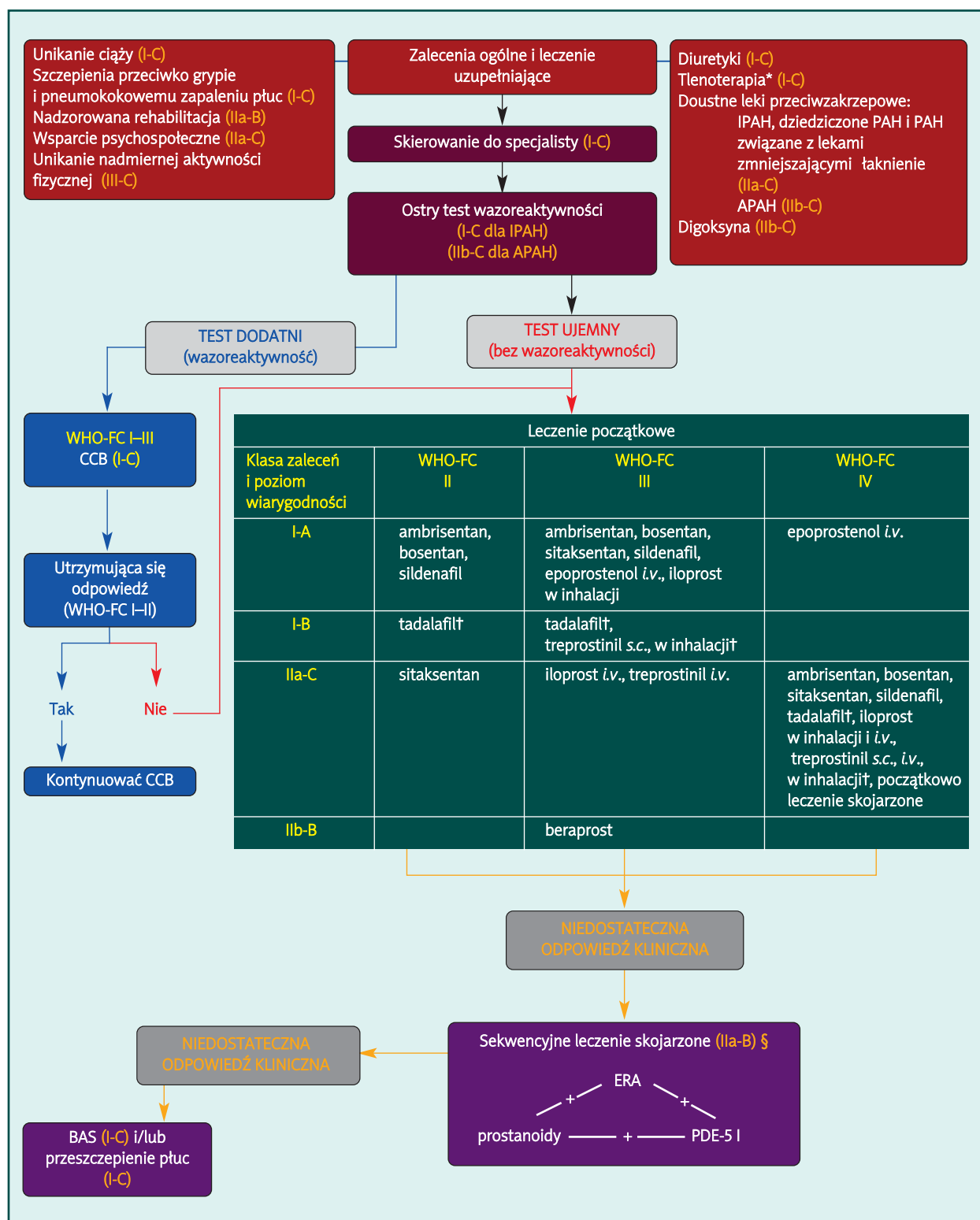
zano u chorych z PAH, dokumentując zmniejszenie ekspresji syntazy prostacykliny w tętnicach płucnych oraz zmniejszenie stężenia metabolitów prostacykliny w moczu [116]. Kliniczne zastosowanie prostacykliny umożliwiło opracowanie jej stabilnych analogów o odmiennych właściwościach farmakokinetycznych, ale o jakościowo zbliżonym profilu farmakodynamicznym.

Epoprostenol. Epoprostenol (syntetyczna prostacyklina) jest dostępny w postaci stabilnego liofilizatu, który przed podaniem dożylnym trzeba rozpuścić w buforze zasadowym. Epoprostenol ma krótki okres półtrwania (3–5 min) i zachowuje stabilność w temperaturze pokojowej tylko przez 8 godz. Wyjaśnia to, dlaczego lek musi być podawany w sposób ciągły z pompy infuzyjnej i przez założony na stałe cewnik tunelowy. Skuteczność ciągłego dożylnego wlewu epoprostenolu oceniono w trzech otwartych RCT u chorych z IPAH [117, 118] oraz z PAH w przebiegu chorób ze spektrum sklerodermii [119]. Epoprostenol daje 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 [118]. Wykazano także długotrwałą skuteczność [79, 97] tego preparatu w IPAH, w APAH w przebiegu różnych chorób [120–122] oraz w nieoperacyjnym CTEPH [123].

Leczenie epoprostenolem rozpoczyna się od dawki 2–4 ng/kg/min, którą zwiększa się w tempie ograniczonym przez działania uboczne (zaczerwienienie skóry, bóle głowy, biegunka, bóle podudzi). Optymalna dawka bywa różna u poszczególnych chorych, u większości waha się od 20 do 40 ng/kg/min [79, 97].

Ciężkie działania niepożądane związane z aparatem dostarczającym lek obejmują awarię pompy, miejscowe zakażenie na przebiegu cewnika, niedrożność cewnika i posocznice. Niedawno zaproponowano zalecenia dotyczące zapobiegania zakażeniom krwi krążącej związanym z obecnością cewnika w żyłach centralnych [124]. Należy unikać nagłego zatrzymania wlewu epoprostenolu, ponieważ u niektórych chorych może to doprowadzić do PH „z odbicia”, z nasileniem objawów, a nawet do zgonu.

Iloprost. Iloprost jest chemicznie stabilnym analogiem prostacykliny do stosowania dożylnego, doustnego i w postaci aerozolu. Terapia inhalacyjna PAH jest koncepcją atrakcyjną, ponieważ ma teoretyczną przewagę wybiórczego działania na krążenie płucne. Iloprost podawany w inhalacji oceniono w jednym RCT (AIR) – lek podawano kilka razy dziennie w inhalacjach (6–9 razy dziennie, po 2,5 do 5 µg/wdech, mediana dawki dziennej 30 µg) i porównano go z placebo podawanym w inhalacji chorym z PAH i CTEPH [125]. 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



Rycina 2. Algorytm terapeutyczny oparty na dowodach naukowych znajdujący zastosowanie w leczeniu chorych z PAH (tylko z grupy klinicznej 1). * Tak by utrzymać ciśnienie parcjalne tlenu w krwi tętniczej ≥ 8 kPa (60 mmHg). † Leczenie obecnie oceniane w Unii Europejskiej pod kątem zatwierdzenia do stosowania. § IIa-C dla WHO-FC II. APAH – PAH w przebiegu wybranych chorób, BAS – balonowa septostomia przedsionkowa, CCB – antagonistą wapnia, ERA – antagonistą receptora endoteliny, IPAH – idiopatyczne PAH, PDE-5 I – inhibitor fosfodiesterazy typu 5, WHO-FC – klasy czynnościowe wg WHO

i wykazano zwiększenie wydolności fizycznej ($p < 0,051$) u pacjentów zrandomizowanych do ramienia dodatkowego iloprostu w porównaniu z ramieniem, w którym dotychczasano placebo [126]. Iloprost był zasadniczo dobrze tolerowany, a spośród działań niepożądanych najczęściej występowało zaczerwienienie skóry i ból żuchwy/szczęki. Z badania przeprowadzonego na małej grupie chorych z PAH i CTEPH wynika, że iloprost w ciągłym dożylnym wlewie może być równie skuteczny jak epoprostenol [127]. Nie oceniono efektu działania iloprostu podawanego doustnie chorym z PAH.

Treprostinil. Treprostinil jest trójpierścieniowym benzydynowym analogiem epoprostenolu, którego stabilność chemiczna wystarcza do podawania w temperaturze otoczenia. Właściwości leku umożliwiają podawanie go zarówno dożylnie, jak i podskórnie. Treprostinil można podawać podskórnie z pompy mikroinfuzyjnej przez mały cewnik podskórny. Efekty działania treprostinilu w PAH zbadano w ramach największego na świecie RCT, które przeprowadzono w tym schorzeniu, i wykazano poprawę w zakresie wydolności fizycznej, hemodynamiki i objawów [128]. Największą poprawę tolerancji wysiłku uzyskano u chorych z większym jej wyjściowym upośledzeniem oraz u pacjentów, którzy tolerowali dawkę z najwyższego kwartyła ($> 13,8$ 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 [128]. Wydaje się, że przeżywalność uległa poprawie wśród 15% chorych, którzy nadal otrzymywali treprostinil podskórnie [129]. W innym długoterminowym badaniu otwartym opisano utrzymującą się poprawę wydolności wysiłkowej i poprawę objawową u osób z IPAH lub CTEPH leczonych treprostinilem podawanym podskórnie, przy średnim okresie obserwacji przedłużonej wynoszącym 26 miesięcy [130]. 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. Treprostinil zatwierdzono ostatnio w Stanach Zjednoczonych również do podawania dożylnego u chorych z PAH – efekty wydają się podobne jak przy podawaniu epoprostenolu, ale w dawce 2–3 razy większej [131, 132]. Treprostinil dożylny jest też wygodniejszy dla chorych, ponieważ zbiornik można napełniać co 48 godz., a w przypadku epoprostenolu trzeba go uzupełniać co 12 godz. Niedawno ukończono kontrolowane badanie fazy III z randomizacją (TRIUMPH), prowadzone u chorych leczonych wyjściowo bosentanem (ERA) lub sildenafilem (inhibitor fosfodiesterazy typu 5), którym podawano treprostinil w inhalacji. Wstępne wyniki wskazują na poprawę wydolności fizycznej [123]. Treprostinil podawany doustnie jest obecnie przedmiotem oceny w RCT u chorych z PAH.

Beraprost. Beraprost jest pierwszym analogiem prostacykliny, stabilnym i czynnym po podaniu doustnym. Dwa RCT oceniające ten lek: ALPHABET [134] przeprowadzone w Europie i drugie badanie wykonane w Stanach Zjednoczonych [82], wykazały poprawę wydolności fizycznej utrzymującą się niestety tylko przez 3–6 miesięcy. Nie stwierdzono przy tym poprawy hemodynamicznej. Najczęstsze działania niepożądane to bóle głowy, zaczerwienienie skóry, bóle szczęki/żuchwy i biegunka.

Antagoniści receptora endoteliny

U chorych z PAH udokumentowano aktywację układu endoteliny zarówno w osoczu, jak i w tkance płucnej [135]. Chociaż nie wiadomo, czy zwiększenie stężenia osoczwego endoteliny 1 jest przyczyną czy też następstwem PH [136], obserwowane wyniki przemawiają za znaczną rolę układu endoteliny w patogenezie PAH [137]. Endotelina 1 wykazuje działanie naczynioskurczowe i mitogenne, wiążąc się z receptorami o dwu różnych izoformach, obecnymi w komórkach mięśni gładkich naczyń płucnych: receptorami endotelinowymi A i B. Receptory endotelinowe B są też obecne w komórkach śródbłonna, a ich pobudzenie prowadzi do uwolnienia substancji wazodylatacyjnych i antyproliferacyjnych, np. NO i prostacykliny, które mogą znosić niekorzystny wpływ endoteliny 1. Pomimo możliwych różnic aktywności obu typów receptorów, leki wybiórczo działające na receptory A i B oraz leki nieselektywnie wiążące się z oboma typami receptorów cechują się najprawdopodobniej zbliżoną skutecznością w leczeniu PAH.

Bosentan. Bosentan jest doustnym antagonistą receptorów endotelinowych A i B. Jest pierwszą zsyntetyzowaną cząsteczką w swojej klasie. Bosentan oceniono w PAH (idiopatycznym, w przebiegu CTD i w zespole Eisenmenger) w ramach pięciu RCT (Pilot, BREATHE-1, BREATHE-2, BREATHE-5 i EARLY) i wykazano poprawę w zakresie wydolności fizycznej, klasy czynnościowej, hemodynamiki, wskaźników echokardiograficznych i parametrów dopplerowskich oraz wydłużenie czasu do pogorszenia klinicznego [138–142]. Do dwu RCT włączano wyłącznie chorych w klasie II WHO-FC [141] lub tylko z zespołem Eisenmenger [142]. Wyniki te spowodowały zatwierdzenie przez odnośne władze bosentanu do leczenia PAH w przebiegu wrodzonych wad z przeciekiem systemowo-płucnym i zespołu Eisenmenger. Leczenie bosentanem rozpoczyna się od dawki 62,5 mg dwa razy dziennie, którą zwiększa się do 125 mg dwa razy dziennie po 4 tygodniach. U dzieci stosuje się mniejsze dawki, dostosowane do masy ciała. W długoterminowych badaniach obserwacyjnych udokumentowano utrzymywanie się efektu działania bosentanu u dorosłych chorych z PAH [99]. Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych wystąpiło u ok. 10% osób, ale stwierdzono, że jest zależne od dawki i odwracalne po zmniejszeniu dawki lub odstawieniu leku. Dlatego też co miesiąc należy powtarzać próby czynnościowe

Tabela 20. Istotne interakcje leków celowanych stosowanych w PAH

Lek	Mechanizm działania	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 czterokrotnie. Przeciwwskazane podawanie łączne obu leków.
	Substrat CYP3A4	Erytromycyna	Stężenie bosentanu zwiększa się. Niezbędna może być krótkotrwała modyfikacja dawki bosentanu.
	Substrat CYP3A4	Ketokonazol	Stężenie bosentanu wzrasta dwukrotnie.
	Substrat CYP3A4 i inhibitor pompy soli żółciowych	Glibenoklamid	Częstszy wzrost aktywności aminotransferaz. Możliwe zmniejszenie efektu hipoglikemicznego glibenoklamidu. Przeciwwskazane podawanie łączne.
	Substrat CYP2C9 i CYP3A4	Fluikonazol, amiodaron	Istotne zwiększenie stężenia bosentanu. łączne podawanie może być przeciwwskazane.
	Induktory CYP2C9 i CYP3A4	Rifampicyna, fenytoina	Stężenie bosentanu zmniejsza się o 58%. Nie jest pewne, czy niezbędna jest modyfikacja dawki.
	Induktor CYP2C9	Inhibitory 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.
Sitaksentan	Inhibitor CYP2C9	Warfaryna	Zahamowanie metabolizmu warfaryny; jej dawkę należy obniżyć o 80% na początku podawania sitaksentanu i zwiększyć częstość kontroli INR.
	? zahamowanie transportera OATP	Cyklosporyna	Zwiększone stężenia sitaksentanu, przeciwwskazane podawanie łączne.
Sildenafil	Substrat CYP3A4	Bosentan	Stężenie sildenafilu zmniejsza się o 50%, stężenie bosentanu wzrasta o 50%. Modyfikacja dawek każdego z leków nie musi być konieczna.
	Substrat CYP3A4	Inhibitory HMG CoA	Może wzrosnąć stężenie simwastatyny/atorwastatyny wskutek konkurencji o metabolizm. Może wzrosnąć stężenie sildenafilu. Możliwe zwiększenie ryzyka rabdomiolizy.
	Substrat CYP3A4	Inhibitory proteaz HIV	Ritonawir i sakwinawir znacznie podwyższają stężenie sildenafilu. Zwykle potrzebna jest modyfikacja dawki 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 erytromycyny.
	Substrat CYP3A4	Ketokonazol	Stężenie sildenafilu wzrasta. Modyfikacja dawki może nie być konieczna.
	Substrat CYP3A4	Cymetydyna	Stężenie sildenafilu się zwiększa. Modyfikacja dawki może nie być konieczna.
	cGMP	Azotany, nikorandyl	Głębokie niedociśnienie tętnicze. Przeciwwskazane podawanie łączne.
Tadalafil	Substrat CYP3A4	Bosentan	Stężenie tadalafilu w osoczu zmniejsza się o 42%. Stężenie bosentanu nie ulega istotnym zmianom. Modyfikacja dawki może nie być konieczna.
	cGMP	Azotany, nikorandyl	Głębokie niedociśnienie tętnicze. Przeciwwskazane podawanie łączne.

cGMP – cykliczny monofosforan guanozyny, OATP – białka transporterowe anionów organicznych. Tabela zmodyfikowana wg National Pulmonary Hypertension Centres of the UK and Ireland (ośrodki leczenia nadciśnienia płucnego w Wielkiej Brytanii i Irlandii). Consensus Statement on the management of Pulmonary Hypertension in Clinical Practice in the UK and Ireland (Uzgodnione stanowisko w sprawie postępowania w nadciśnieniu płucnym w praktyce klinicznej w Wielkiej Brytanii i Irlandii), Heart 2008; 94 (Suppl. 1): 1-14.

wątroby u osób przyjmujących bosentan. Odnotowano także obniżenie stężenia hemoglobiny i upośledzenie spermatogenezy.

Sitaksentan. Sitaksentan, aktywny po podaniu doustnym selektywny antagonistą receptora endotelinowego A, został oceniony w dwóch RCT (STRIDE 1 i 2) u chorych z PAH w klasie czynnościowej II i III WHO-FC [83, 143]. Etiologia obejmowała IPAH oraz PAH w przebiegu CTD i CHD. W badaniach udokumentowano poprawę wydolności fizycznej i poprawę hemodynamiczną. Roczne otwarte badanie obserwacyjne wykazało trwałość efektu leczniczego sitaksentanu [144]. Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby obserwowano u 3–5% osób leczonych zatwierdzoną dawką 100 mg raz dziennie. Wymagane jest comiesięczne sprawdzanie czynności wątroby. Sitaksentan wchodzi w interakcję z warfaryną i podawanie go wraz z tym lekiem wymaga zmniejszenia dawki warfaryny, aby uniknąć zwiększenia INR (Tabela 20.).

Ambrisentan. Ambrisentan jest niesulfonamidowym ERA, należącym do pochodnych kwasu propanowego, selektywnie oddziałującym na receptor endotelinowy A. Lek oceniono w badaniu pilotażowym [145] oraz w dwóch dużych RCT (ARIES 1 i 2), w których wykazano jego skuteczność u chorych z IPAH i PAH związanych z CTD oraz zakażeniem HIV, w zakresie objawów, wydolności fizycznej, hemodynamiki i pod względem czasu do pogorszenia klinicznego [146]. W otwartym przedłużeniu badania stwierdzono trwałość efektu leczniczego ambrisentanu, który utrzymywał się co najmniej rok [146]. Ambrisentan został zatwierdzony do leczenia chorych w klasie II i III WHO-FC. Zatwierdzone obecnie dawkowanie to 5 mg raz dziennie z możliwością zwiększenia do 10 mg raz dziennie, jeśli wstępna dawka leku jest dobrze tolerowana.

Częstość nieprawidłowych wyników testów czynnościowych wątroby waha się od 0,8 do 3%. W niewielkiej grupie chorych, u których leczenie bosentanem lub sitaksentanem odstawiono z powodu nieprawidłowych prób wątrobowych, ambrisentan w dawce 5 mg był dobrze tolerowany [147]. Chorzy leczeni ambrisentanem wymagają jednak comiesięcznej kontroli czynności wątroby. Opisa- no też częstsze występowanie obrzęków obwodowych u osób leczonych ambrisentanem.

Inhibitory fosfodiesterazy typu 5

Zahamowanie fosfodiesterazy typu 5, enzymu degradującego cGMP, powoduje za pośrednictwem szlaku NO/cGMP rozszerzenie naczyń, 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 [148, 149]. Wszystkie inhibitory fosfodiesterazy typu 5 zatwierdzone do leczenia zaburzeń wzrodo- wu – silden-

afil, tadalafil i wardenafil – powodują istotną wazodylatację naczyń płucnych, a ich maksymalne efekty obserwuje się odpowiednio po 60, 75–90 i 40–45 min [150].

Sildenafil. Sildenafil jest silnym, aktywnym po podaniu doustnym i wybiórczym inhibitorem fosfodiesterazy typu 5. W szeregu niekontrolowanych badań klinicznych opisano korzystny wpływ sildenafilu w IPAH, PAH w przebiegu CTD, CHD i CTEPH [151–153]. W jednym RCT (SUPER-1), przeprowadzonym na 278 chorych z PAH leczonych sildenafilem w dawce 20, 40 i 80 mg trzy razy dziennie, potwierdzono korzystny wpływ leku na wydolność fizyczną, objawy i hemodynamikę [154]. Analiza *post hoc* u 84 chorych z PAH w przebiegu CTD, przyjmujących sildenafil w badaniu SUPER-1, ujawniła poprawę wydolności fizycznej, parametrów hemodynamicznych i klasy czynnościowej po 12 tygodniach leczenia w porównaniu z placebo [155]. Zarejestrowana dawka wynosi 20 mg trzy razy dziennie, ale utrzymywanie się efektu leczniczego przez rok wykazano tylko dla dawki 80 mg trzy razy dziennie. W praktyce często trzeba zwiększać dawkę powyżej 20 mg trzy razy dziennie (zwykle do 40–80 mg trzy razy dziennie). Badanie PACES oceniało efekt dodania sildenafilu do epoprostenolu; omówiono je w rozdziale „Leczenie skojarzone” [156]. Większość działań niepożądanych sildenafilu miała nasilenie łagodne bądź umiarkowane i wynikała głównie z wazodylatacji (ból głowy, zaczerwienienie skóry, krwawienie z nosa).

Tadalafil. Tadalafil jest podawanym raz dziennie wybiórczym inhibitorem fosfodiesterazy typu 5, zarejestrowanym obecnie do leczenia zaburzeń wzrodo- wu. W RCT (PHIRST) przeprowadzonym u 406 chorych z PAH (ok. połowa przyjmowała równolegle bosentan) leczonych tadalafil- em w dawce 5, 10, 20 lub 40 mg raz dziennie stwierdzono korzystny wpływ na wydolność fizyczną, objawy, hemodynamikę i czas do pogorszenia klinicznego, gdy podawano dawkę najwyższą [157]. Wykazano także trwałość efektu leczniczego. Profil działań niepożądanych był podobny do sildenafilu.

Leki stosowane eksperymentalnie i alternatywne strategie leczenia zachowawczego

Pomimo postępów w leczeniu PAH ograniczenia czynnościowe i przeżywalność pacjentów z tą chorobą nadal są niezadowolające. W związku z tym bada się inne strategie lecznicze ukierunkowane na rozmaite zmiany patofizjologiczne, mające dać poprawę objawową i dodatkowo polepszyć rokowanie. Prowadzi się obecnie badania fazy II i III z następującymi związkami: NO-niezależne stymulatory i aktywatory cGMP, wazoaktywny peptyd jelitowy w inhalacji, nieprostanoidowe substancje agonistyczne w stosunku do receptora prostaglandynowego, ERA o podwójnym działaniu (na oba receptory endotelinowe) na poziomie tkankowym, inhibitory kinazy tyrozynowej (inhibi-

tory płytkopochodnego czynnika wzrostu) i antagoniści serotoniny. Na wczesnym etapie opracowania są obecnie następujące związki: inhibitory kinazy rho, inhibitory naczyniowego śródbłonkowego czynnika wzrostu, inhibitory angiopoetyny 1 i inhibitory elastazy.

W modelach zwierzęcych testowano strategię terapii genowej. Leczenie przy użyciu komórek macierzystych wykazało skuteczność w monokrotalinowym modelu u szczurów i obecnie jest oceniane u chorych z PAH w ramach badań potwierdzających hipotezę i ustalających dawkowanie.

Leczenie skojarzone

Termin „leczenie skojarzone” oznacza jednoczesne stosowanie więcej niż jednej klasy leków swoistych dla PAH, np. leków z grupy ERA, inhibitorów fosfodiesterazy 5, prostanoidów i nowych substancji. Leczenie skojarzone stało się standardem postępowania w wielu ośrodkach leczących PAH, chociaż nie zbadano jeszcze wszechstronnie jego odległego bezpieczeństwa i skuteczności. Liczne opracowania grup chorych sugerują, że rozmaite schematy leczenia skojarzonego są zapewne bezpieczne i skuteczne [140, 158–161]. W jednej z grup stopniowe stosowanie takiej terapii, zgodne ze zdefiniowanymi wcześniej jej celami, wiązało się z poprawą wyników w porównaniu z historyczną grupą kontrolną [162].

Ogłoszono wyniki kilku nowych RCT oceniających leczenie skojarzone w PAH. Dość małe liczbowo badanie BRE-ATHE-2 [140] wykazało tendencję do lepszych wyników hemodynamicznych, jeśli leczenie rozpoczynano od epoprostenolu z bosentanem w porównaniu z samym epoprostenolem. W badaniu STEP-1 [163] skupiono się na bezpieczeństwie i skuteczności 12-tygodniowej terapii iloprostem wziewnym dołączanym do bosentanu i stwierdzono marginalny, 26-metrowy przyrost dystansu w 6MWT po inhalacji ($p = 0,051$). Mierzona przed inhalacjami, standaryzowana wobec placebo poprawa dystansu w 6MWT wynosiła +19 m ($p = 0,014$). Nie odnotowano poprawy hemodynamiki mierzonej przed inhalacją w grupie iloprostu po 12 tygodniach leczenia, jednak w tej grupie czas do pogorszenia klinicznego był istotnie dłuższy (0 zdarzeń wobec 5 zdarzeń w grupie placebo, $p = 0,02$). Przeciwnie – inne RCT, COMBI, również oceniające efekt inhalacji iloprostu dołączanego do terapii bosentanem, przerwano przedwcześnie, po zaplanowanej analizie nieskuteczności (ang. *futility analysis*) i nie stwierdzono zmian w zakresie dystansu w 6MWT ani czasu do progresji klinicznej [164].

Ukończono dwa inne RCT dotyczące leczenia skojarzonego: TRIUMPH [133] i PACES [156]. W pierwszym badano wpływ inhalowanego treprostinilu u chorych leczonych już bosentanem lub sildenafilem. Zmiana dystansu w 6MWT przy maksymalnej ekspozycji na wdychany lek, stanowiąca pierwszorzędowy punkt końcowy, wyniosła 20 m w porównaniu z placebo ($p < 0,0006$). Przy najstabszej ekspozycji, tj. po > 4 godz. od inhalacji, różnica wynosiła 14 m na korzyść grupy treprostinilu ($p < 0,01$). Nie zaobserwowano istotnych zmian w zakresie wskaźnika duszności

Borga, klasy czynnościowej ani czasu do pogorszenia klinicznego.

W badaniu PAES oceniano wpływ dodania sildenafilu do epoprostenolu u 267 chorych z PAH. Najważniejsze wyniki tego badania to istotna poprawa dystansu w 6MWT po 12 tygodniach i wydłużenie czasu do pogorszenia klinicznego. Warto dodać, że w czasie trwania badania 7 chorych zmarło i wszyscy oni należeli do grupy placebo.

Badania RCT dostarczają dodatkowych danych dotyczących skojarzenia ERA i inhibitorów fosfodiesterazy 5. W podgrupie chorych z badania EARLY [141] (bosentan podawany pacjentom w klasie II WHO-FC) już leczonych sildenafilem efekt hemodynamiczny dołączenia bosentanu był porównywalny ze stwierdzanym u chorych nieleczonych wyjściowo sildenafilem. Opisano interakcje farmakokinetyczne bosentanu i sildenafilu, które są odpowiednio induktorem i inhibitorem CYP3A4 cytochromu P450. Łączne podawanie tych leków powoduje spadek stężeń sildenafilu i zwiększenie stężenia bosentanu [165]. Na razie nie ma doniesień wskazujących, że opisane interakcje ograniczają skuteczność [166], chociaż nadal dyskutuje się, czy skuteczność kliniczna sildenafilu zmniejsza się w sposób istotny. Nie opisano interakcji farmakokinetycznych między sildenafilem a dwoma innymi dostępnymi do leczenia ERA, sitaksentanem i ambrisentanem.

W badaniu PHIRST [157] skojarzenie tadalafilu i bosentanu spowodowało poprawę wydolności fizycznej o granicznej istotności statystycznej (analiza podgrup). Wykazano interakcję farmakokinetyczną obu tych związków (Tabela 20.).

Jest wiele otwartych zagadnień dotyczących leczenia skojarzonego, m.in. dobór leków, optymalny czas ich podawania [skojarzenie leków stosowane od początku (u chorych uprzednio nieleczonych) czy też podawanie sekwencyjne (zależnie od reakcji na pierwszy lek)], zamiana leków i właściwy moment podania obu leków. Leczenie skojarzone powinno dotyczyć, jeśli to tylko możliwe, wyłącznie chorych leczonych w ramach badań klinicznych lub rejestrów. Leczenie skojarzone lekami zarejestrowanymi do terapii PAH zaleca się u chorych niereagujących odpowiednio na monoterapię, jednak należy je rozpoczynać tylko w ośrodkach eksperckich. Czy odpowiedź na monoterapię jest dostateczna, czy też nie, można zdecydować tylko w indywidualnych przypadkach. Oceny takiej dokonuje się u konkretnego chorego, który pomimo monoterapii i optymalnego postępowania uzupełniającego wykazuje niedostateczną odpowiedź kliniczną (Rycina 2. i Tabela 22.).

Ustalenie skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów kinazy tyrozynowej w PAH wymaga dalszych ocen i obecnie stosowanie tych leków powinno być ograniczone wyłącznie do RCT.

Interakcje lekowe

Istotne interakcje swoistych leków stosowanych w PAH przedstawiono w Tabeli 20. Zamieszczono w niej tylko zna-

ne i ważne interakcje, nie uwzględnia ona interakcji teoretycznych i niezbadanych, które mogą jednak mieć znaczenie kliniczne.

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 poziom bosentanu w osoczu. Oprócz interakcji wykazanych w Tabeli 20., skojarzenie silnego inhibitora CYP3A4 (ketokonazol lub ritonawir) i/lub inhibitora CYP2C9 (np. amiodaron lub flukonazol) z bosentanem może spowodować potencjalnie przeciwwskazane zwiększenie stężenia bosentanu w osoczu i nie jest zalecane. Teoretyczne interakcje mogą dotyczyć itrakonazolu, takrolimusu, sirolimusu, karbamazepiny, fenytoiny, fenobarbitalu, dapsonu i ziela dziurawca.

Sitaksentan jest inhibitorem izoenzymu CYP2C9 i słabym inhibitorem izoenzymu CYP3A4/5, CYP2C19 i CYP2C8 cytochromu P450. Metabolizowany jest przez CYP2C9 i CYP3A4/5. Sitaksentan może też być substratem organicznych białek transporterowych (OATP) – stężenie osoczowe sitaksentanu może ulec podwyższeniu przez leki oddziałujące z OATP, np. cyklosporynę, niektóre statyny i leki przeciwgruźlicze. Podawany z doustnymi lekami antykoncepcyjnymi sitaksentan zwiększa ekspozycję na estrogeny, co może teoretycznie zwiększać ryzyko zmian zakrzepowo-zatorowych.

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 CYP3A4 oraz tychże substratów z lekami beta-adrenolitycznymi. Induktory CYP3A4, np. karbamazepina, fenytoina, fenobarbital, rifampicina i dziurawiec, mogą znacząco obniżyć stężenie sildenafilu. Poziom sildenafilu rośnie nieznacznie po spożyciu świeżego soku grejpfrutowego, słabego inhibitora CYP3A4.

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

7.3.4. Leczenie zaburzeń rytmu

Arytmie stanowią narastający problem u chorych z PAH. W odróżnieniu od pacjentów z chorobą lewego serca, złośliwe arytmie komorowe, np. częstoskurcz komorowy, trzepotanie komór i migotanie komór, u chorych z PAH występują rzadko. W materiale obejmującym 132 obserwowane przypadki zatrzymania krążenia u chorych z PH migotanie komór stwierdzano tylko w 8% przypadków [168]. W innym badaniu u 231 chorych z PAH lub CTEPH, obserwowanych przez 6 lat, nie odnotowano żadnego wypadku złośliwej arytmii komorowej [46]. Wśród tych chorych nadkomorowe tachyarytmie występowały z częstością 2,8% rocznie. Trzepotanie i migotanie przedsionków były równie częste i oba

zaburzenia rytmu zawsze prowadziły do pogorszenia klinicznego z objawami niewydolności RV. Leczenie trzepotania przedsionków okazało się skuteczniejsze od leczenia migotania przedsionków. Przywrócenie stabilnego rytmu zatokowego wiązało się z lepszym odległym przeżyciem, a przetrwałe migotanie przedsionków – z 2-letnią śmiertelnością > 80% [46]. Chociaż nie ma danych z badań prospektywnych i kontrolowanych, powyższe wyniki sugerują, że utrzymanie stabilnego rytmu zatokowego należy uznać za jeden z ważnych celów leczenia PAH. W celu uzyskania stabilnego rytmu zatokowego należy też rozważyć profilaktyczne zastosowanie leków antyarytmicznych pozbawionych ujemnego wpływu inotropowego, np. amiodaronu (zob. interakcje w Tabeli 20.), nawet jeśli brakuje danych dotyczących ich skuteczności.

7.3.5. Prędsionkowa septostomia balonowa

Chorzy z zespołem Eisenmengera i z IPAH z drożnym otworem owalnym mają dłuższe przeżycie niż chorzy bez drożnego otworu [169], co potwierdza koncepcję zastosowania septostomii prędsionkowej w leczeniu IPAH. Wytworzenie prawo-lewego przecieku na poziomie prędsionków może odbarczyć jamy prawego serca, zwiększyć obciążenie wstępne LV i CO [170, 171]. Usprawnia to także transport tlenu w krążeniu dużym pomimo desaturacji krwi tętniczej [170] oraz zmniejsza wzmożoną aktywność układu współczulnego. Zalecana technika polega na wytworzeniu otworu w przegrodzie międzyprędsionkowej stopniowaną dylatacją balonową, co zapewnia równoważną poprawę hemodynamiczną i objawową, ale cechuje się mniejszym ryzykiem w porównaniu z oryginalną techniką wycinania otworu lancetem. Inne techniki septostomii należy uznać za eksperymentalne [172].

Skrupulatna ocena przed zabiegiem zapewnia mniejszą śmiertelność. Prędsionkowej septostomii balonowej (BAS) należy unikać u chorych w okresie schyłkowym, z wyjściowym średnim RAP > 20 mmHg i spoczynkowym wysyceniem krwi tętniczej tlenem < 80% przy oddychaniu powietrzem pokojowym. Przed rozważeniem wykonania BAS chorzy muszą otrzymać już optymalne leczenie zachowawcze, co może obejmować podanie zawczasu leków inotropowych dożylnie. Doświadczenie wskazuje na korzyść zabiegu u chorych w klasie IV WHO-FC z niewydolnością RV oporną na leczenie zachowawcze lub z ciężkimi omdleniami [170, 171]. Zabieg można też rozważyć u osób oczekujących na leczenie przeszczepem lub gdy leczenie zachowawcze nie jest dostępne. Ciężkie IPAH jest głównym wskazaniem do BAS u pacjentów dorosłych, inne wskazania to PAH w przebiegu skorygowanej chirurgicznie CHD, CTD, dystalne CTEPH, PVOD i hemangiomasz płucna.

Doświadczenie wskazuje, że uzyskuje się poprawę CI, zmniejszenie RAP i poprawę dystansu w 6MWT [170, 171].

Nie ustalono w ramach RCT wpływu BAS na odległą przeżywalność [170, 171]. Prędsionkową septostomię balonową należy uznać za zabieg paliatywny lub pomostowy, który powinien być wykonywany tylko w ośrodkach mających doświadczenie z tą metodą [42].

7.3.6. Przeszczep

Wprowadzenie swoistego leczenia ciężkiego PAH ograniczyło kierowanie chorych do programów przeszczepiania płuc [42]. Odległe wyniki leczenia zachowawczego są niepewne i przeszczep powinien pozostać ważną opcją terapeutyczną dla chorych, u których leczenie zachowawcze się nie powiodło. Badania wskazują, że do 25% chorych z IPAH może nie wykazywać poprawy w trakcie swoistego leczenia zachowawczego, a rokowanie u chorych w klasie III i IV WHO-FC jest złe [79, 97]. Międzynarodowe wytyczne wspomagające proces kierowania chorych i umieszczanie ich na liście oczekujących na przeszczep ogłosiło ISHLT [173].

Rokowanie w PAH bywa różne zależnie od etiologii, a PAH w przebiegu CTD rokuje gorzej niż IPAH, nawet jeżeli uwzględnić leczenie prostanoidami. Chorzy z PAH w przebiegu CHD wykazują natomiast lepsze przeżycie. Rokowanie jest najgorsze u pacjentów z PVOD i hemangiomasznością płucną z powodu braku skutecznego leczenia zachowawczego – takich chorych należy już w chwili rozpoznania umieścić na liście oczekujących na przeszczep.

Każdego chorego z cechami związanymi z gorszym rokowaniem (Tabela 15.) należy kwalifikować do przeszczepu.

Chorym z PAH przeszczepiano płuca z sercem i oba płuca, chociaż nie znamy prognozy, powyżej którego nie następuje powrót czynności skurczowej RV, ani granicy dysfunkcji rozkurczowej LV pozwalającej przeprowadzić zabieg. Wo-

bec tego każdy ośrodek wypracował własną strategię wyboru rodzaju przeszczepu u konkretnego chorego. Z powodu niedoboru narządów pochodzących od dawców u większości chorych rozważa się jednak przeszczepienie obu płuc. Chociaż obciążenie następcze RV zmniejsza się natychmiast po przeszczepieniu obu płuc, czynność skurczowa RV i rozkurczowa LV nie poprawia się od razu i niestabilność hemodynamiczna jest częstym problemem we wczesnym okresie pooperacyjnym. Przeżywalność była podobna po przeprowadzeniu zabiegów przeszczepu jednego i obu płuc, jednak wszelkie powikłania w wyniku przeszczepu jednego płuca mają źródło w ciężkiej hipoksemii. Obecnie olbrzymia większość chorych na świecie otrzymuje przeszczep obu płuc, co znajduje odzwierciedlenie w liczbach rejestru ISHLT [174].

Chociaż chorzy z zespołem Eisenmengera z prostym przeciekiem byli leczeni izolowanym przeszczepieniem płuc i korekcją chirurgiczną wady [174], wyniki u pacjentów z ubytkami przegrody międzykomorowej mogą prawdopodobnie być lepsze, jeśli zastosuje się przeszczepienie płuc i serca [175].

Całkowite przeżycie 5-letnie po przeszczepie z powodu PAH wynosi 45–50% z utrzymującą się dobrą jakością życia [174].

7.3.7. Algorytm terapeutyczny

- Algorytm terapeutyczny u chorych z PAH [176] przedstawiono na Rycinie 2. Siłą zaleceń leczniczych w PAH [177]

Tabela 21. Zalecenia dotyczące skuteczności poszczególnych leków, BAS i przeszczepienia płuc w PAH (grupa 1.) zgodnie z klasą czynnościową WHO-FC

Metoda leczenia		Klasa zaleceń i poziom wiarygodności		
		WHO-FC II	WHO-FC III	WHO-FC IV
Antagoniści wapnia		I-C ^a	I-C ^a	–
Antagoniści receptora endoteliny	Ambrisentan	I-A	I-A	IIa-C
	Bosentan	I-A	I-A	IIa-C
	Sitaksentan	IIa-C	I-A	IIa-C
Inhibitory fosfodiesterazy typu 5	Sildenafil	I-A	I-A	IIa-C
	Tadalafil ^b	I-B	I-B	IIa-C
Prostanoidy	Beraprost	–	IIb-B	
	Epoprostenol (i.v.)	–	I-A	I-A
	Iloprost (inhalacje)	–	I-A	IIa-C
	Iloprost (i.v.)	–	IIa-C	IIa-C
	Treprostinil (podskórnym)	–	I-B	IIa-C
	Treprostinil (i.v.)	–	IIa-C	IIa-C
	Treprostinil (inhalacje) ^b	–	I-B	IIa-C
Wstępne leczenie skojarzone		–	–	IIa-C
Leczenie sekwencyjne		IIa-C	IIa-B	IIa-B
Przedścionkowa steptostomia balonowa		–	I-C	I-C
Przeszczep płuc		–	I-C	I-C

^a Tylko u osób z dodatnim wynikiem testu wazoreaktywności; klasa zaleceń I dla IPAH, dziedzicznego PAH oraz PAH związanego z lekami anorektycznymi, IIa dla APAH.

^b Obecnie oceniane przez odpowiednie władze Unii Europejskiej.

Tabela 22. Definicja niedostatecznej odpowiedzi na leczenie PAH (zob. też rozdz. 7.2.5 i 7.2.6)

Niedostateczna odpowiedź kliniczna chorych zaklasyfikowanych wstępnie do klasy II lub III WHO-FC:

- (1) Stan kliniczny określony jako stabilny i niezadowolający
- (2) Stan kliniczny określony jako niestabilny i pogarszający się

Niedostateczna odpowiedź kliniczna u chorych zaklasyfikowanych wyjściowo do klasy IV WHO-FC:

- (1) Brak szybkiej poprawy do klasy III WHO-FC lub niższej
- (2) Stan kliniczny określony jako stabilny i niezadowolający

i poziom ich wiarygodności zamieszczono też w Tabeli 21. Definicję odpowiedzi klinicznej na poszczególne metody leczenia podano w Tabeli 22. Tabela 23. zawiera spis metod leczenia zachowawczego dopuszczonych do obrotu i zarejestrowane wskazania dla ich stosowania z podziałem na kraje. Możliwe interakcje leków podano w Tabeli 20.

- Na Rycinie 2. i w Tabelach 21. i 23. przedstawiono klasy leków w porządku alfabetycznym (ERA, inhibitory fosfodiesterazy 5, prostanoidy), a poszczególne leki również uporządkowano alfabetycznie w obrębie każdej z klas.
- Algorytm terapeutyczny nie ma zastosowania do innych grup klinicznych, w szczególności grupy 2. – PAH w przebiegu chorób lewego serca, lub grupy 3. – PAH w przebiegu chorób płuc. Należy dodać, że rozmaite metody lecznicze zostały ocenione w ramach RCT głównie w odniesieniu do IPAH, dziedzicznego PAH, PAH związanego z lekami zmniejszającymi łaknienie i PAH w przebiegu CTD i CHD (po korekcji chirurgicznej lub nie). Siła zaleceń i ich poziom wiarygodności są mniejsze dla innych podgrup PAH (zobacz rozdział dotyczący poszczególnych podgrup PAH).
- Sugeruje się, aby postępowanie wstępne po ustaleniu rozpoznania PAH obejmowało wdrożenie zaleceń ogólnych, leczenia uzupełniającego i skierowanie do ośrodka eksperckiego.
- Ostre testy wazoreaktywności należy przeprowadzić u wszystkich chorych z grupy 1. – PAH, chociaż u pacjentów z IPAH, dziedzicznym PAH oraz PAH związanym z lekami anorektycznymi prawdopodobieństwo dodatniej reakcji w takim teście i korzyści z leczenia wysokimi dawkami CCB jest największe. Chorych z dodatnią reakcją na podanie leku wazodylatacyjnego, zgodnie z wyżej opisaną definicją, należy leczyć optymalnie tolerowanymi dawkami CCB (zob. rozdz. 7.3.3); właściwą reakcję należy potwierdzić po 3–4 miesiącach leczenia.
- Chorych z ujemnym wynikiem testu wazoreaktywności, w II klasie WHO-FC należy leczyć ERA lub inhibitorem fosfodiesterazy 5.
- Pacjenci z ujemnym wynikiem testu wazoreaktywności lub z wynikiem dodatnim, ale pozostający w klasie III WHO-FC (lub przechodzący do tej klasy) powinni zostać uznani za kandydatów do leczenia innym ERA, inhibitorem fosfodiesterazy 5 lub prostanoidem.

- Ponieważ nie dysponujemy bezpośrednimi porównaniami rozmaitych leków, nie można zaproponować terapii pierwszego rzutu opartej na dowodach naukowych. W takim przypadku wybór leku zależy od wielu czynników, np. od zarejestrowania leku, drogi podania, profilu działań niepożądanych, preferencji chorego i doświadczenia lekarza. Niektórzy eksperci nadal stosują w pierwszym rzucie epoprostenol dożylnie u chorych w klasie III WHO-FC ze względu na korzyść w zakresie przeżywalności.
- Ciągły dożylny wlew epoprostenolu zaleca się w terapii pierwszego rzutu u chorych w klasie IV WHO-FC z powodu korzystnego wpływu na przeżywalność w takiej sytuacji. Treprostinil podawany podskórnie i dożylnie został zarejestrowany w Stanach Zjednoczonych do leczenia chorych w klasie IV WHO-FC. Chociaż nie przeprowadzono RCT z dożylnym dostarczaniem iloprostu, ten analog prostacykliny został zatwierdzony w Nowej Zelandii.
- Ambrisentan, bosentan i sildenafil zostały zatwierdzone do stosowania u chorych w klasie IV WHO-FC w Stanach Zjednoczonych, ale do RCT oceniających te leki włączono niewielu pacjentów. W związku z tym większość ekspertów uznaje je za leki drugiego wyboru u ciężko chorych.
- U chorych w klasie IV WHO-FC należy też rozważyć wstępne leczenie skojarzone.
- W przypadku niedostatecznej odpowiedzi klinicznej (Tabela 22., Rycina 2.) należy wziąć pod uwagę sekwencyjne leczenie skojarzone. W leczeniu skojarzonym można zastosować albo ERA z inhibitorem fosfodiesterazy 5, albo prostanoid z ERA, albo prostanoid z inhibitorem fosfodiesterazy 5. Oczekuje się na dokładne zredagowanie protokołów ustalających czas podawania i dawkę, co pozwoli na uniknięcie ewentualnych działań niepożądanych skojarzenia lekowego. W specjalistycznych ośrodkach rozważa się również leczenie trzema lekami.
- Wykonanie BAS i/lub przeszczepienie płuc jest wskazane w PAH, gdy odpowiedź kliniczna jest niedostateczna (Tabela 22.) pomimo optymalnego leczenia zachowawczego lub gdy leczenie zachowawcze nie jest dostępne. Procedury te należy przeprowadzać tylko w doświadczonych ośrodkach.

7.3.8. Opieka pod koniec życia i zagadnienia etyczne

Tętnicze nadciśnienie płucne ma przebieg postępujący, ze stałym pogarszaniem się stanu chorego, przerywany epizodami ostrej dekomensacji. 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 wrażliwa 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 częściej oceny różnych potrzeb, dokonywanej przez zespół wielospecjalistyczny. Należy zwrócić uwagę na opanowanie przykrych objawów poprzez zalecanie niezbędnych 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 konsultacji specjalisty opieki paliatywnej.

7.4. Tętnicze nadciśnienie płucne: sytuacje szczególne

Chociaż niektóre choroby zaliczone do grupy 1. – PAH, wykazują podobieństwa z IPAH, różnią się jednak na tyle, że wymagają oddzielnego komentarza. Obejmują one PAH i APAH u dzieci (Tabela 4.), w przebiegu CHD, CTD, nadciśnienia wrotnego i zakażenia HIV. Uświadomienie sobie tych różnic ma ogromne znaczenie, ponieważ mogą one wpływać nie tylko na podejście diagnostyczne, ale też na globalne postępowanie w PAH.

7.4.1. Tętnicze nadciśnienie płucne u dzieci

Nadciśnienie płucne u dzieci jest podobne jak u dorosłych, chociaż u rosnącego dziecka płuca się nadal rozwijają. Nie potwierdzono gorszego rokowania u dzieci, z medianą przeżycia oszacowaną na poziomie 10 miesięcy w porównaniu z 2,8 roku u dorosłych [8]. Nie znamy dokładnej zapadalności i chorobowości na PH u dzieci. U dzieci opisano wszystkie postaci PH ujęte w klasyfikacji klinicznej (Tabela 4.), ale większość chorych w wieku rozwojowym ma PH związane z CHD lub postać idiopatyczną/dziedziczną. Występowanie PH w przebiegu CTD, nadciśnienia wrotno-płucnego, zakażenia HIV oraz związanego z lekami i toksynami jest natomiast rzadsze. Rośnie populacja pacjentów z chorobami płuc związanymi z wcześniactwem. Przetrwale PH noworodków jest również zaklasyfikowane do PAH. Jego przebieg naturalny, leczenie i zejście są dostatecznie odmienne, aby usprawiedliwić wyłączenie go z niniejszego opisu [178].

Nie stwierdzono wyraźnych różnic między patomechanizmami rozwoju PAH u dzieci i dorosłych.

Rozpoznawanie

Na podstawie dawnych badań uważano, iż 40% dzieci z IPAH wykazuje reaktywność naczyń płucnych, wydaje się jednak, że nowsze wyniki są bliższe stwierdzanym u dorosłych, czyli w zakresie 10–15% osób reagujących ostro w teście wazoreaktywności, lub nawet mniej [179, 180].

U dzieci obraz kliniczny jest często cięższy niż u dorosłych. Częstymi objawami są duszność, męczliwość i nieprzybieranie na wadze, natomiast niewydolność RV pojawia się późno w przebiegu choroby i dziecko może zginąć nagle przed wystąpieniem niewydolności RV. U dzieci su-

Tabela 23. Stan rejestracji i zarejestrowane wskazania dla swoistych leków stosowanych w PAH

Leki	Kraj	Zarejestrowane wskazanie	
		etiologia	WHO-FC
Antagoniści wapnia	–	–	–
Ambrisentan	USA, Kanada	PAH	II–III–IV
	Unia Europejska	PAH	II–III
Bosentan ^a	Unia Europejska	PAH	II–III
	USA, Kanada	PAH	II–III–IV
Sitaksentan	Unia Europejska	PAH	III
Sildenafil	USA, Kanada	PAH	II–III–IV
	Unia Europejska	PAH	II–III
Tadalafil ^b	USA	PAH	II–III–IV
Beraprost	Japonia, Korea	PAH	II–III–IV
Epoprostenol (i.v.)	Europa ^c	PAH	III–IV
	USA, Kanada	IPAH	III–IV
		i PAH-CTD	
Iloprost (inhalacje)	Unia Europejska	IPAH	III
	USA	PAH	III–IV
Iloprost (i.v.)	Nowa Zelandia	IPAH, PAH-CTD i CTEPH	III–IV
Treprostinil (podskórnie)	USA	PAH	II–III–IV
	Kanada	PAH	III–IV
	Unia Europejska ^d	IPAH	III
Treprostinil (i.v.)	USA ^e	PAH	II–III–IV
	Kanada	PAH	III–IV
Treprostinil (inhalacje) ^b	USA	PAH	III

^a W szczególności zatwierdzony do leczenia PAH w przebiegu wrodzonego przecieku systemowo-płucnego i zespołu Eisenmengera

^b Obecnie oceniany w Unii Europejskiej przez odpowiednie władze.

^c Epoprostenol nie został zarejestrowany w Europie w procedurze centralnej przez EMEA, ale został zarejestrowany w różnych krajach europejskich w ramach procedur krajowych.

^d Treprostinil nie został zarejestrowany w Europie w procedurze centralnej przez EMEA, ale został zarejestrowany we Francji i innych krajach na mocy procedur wzajemnego uznania w poszczególnych krajach.

^e W przypadku nietolerancji postaci podawanej podskórnie.

CTD – choroby tkanki łącznej, CTEPH – przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne, EMEA – Europejska Agencja do spraw Oceny Leków, IPAH – idiopatyczne tętnicze nadciśnienie płucne, PAH – tętnicze nadciśnienie płucne, WHO-FC – klasa czynnościowa wg WHO

geruje się wdrożenie podobnej diagnostyki jak u dorosłych. Chociaż niektóre choroby związane z PAH u dorosłych są rzadkie w okresie rozwojowym, należy je wykluczyć przed ustaleniem ostatecznego rozpoznania. Podstawowe znaczenie ma pełen wywiad rodzinny i chorobowy, obejmują-

cy przebieg ciąży, porodu i okresu noworodkowego. Można wykonywać 6MWT i spiroergometryczną próbę wysiłkową, wymagają one jednak doświadczenia i powinny być dostosowane do wieku. Rozpoznanie PAH wymaga wykonania RHC i badania reaktywności naczyń płucnych, tak jak u dorosłych. U dzieci konieczne może być jednak znieczulenie ogólne, co zwiększa ryzyko zabiegu.

Leczenie

Trudno przewidzieć odpowiedź na leczenie – u niektórych chorych obserwuje się wyraźną poprawę, a inni wymagają szybkiej intensyfikacji leczenia. Algorytm terapeutyczny u dzieci jest podobny do stosowanego u dorosłych, chociaż brakuje odpowiednich RCT. W niektórych referencyjnych ośrodkach sugeruje się szczególne, choć zasadniczo bardzo podobne algorytmy terapeutyczne [179]. Przeprowadzono tylko kilka badań potwierdzających dokładne dawkowanie nowych leków u dzieci.

Postępowanie powinno obejmować skrupulatną, długoterminową kontrolę ambulatoryjną. Szybkie rozpoczęcie leczenia każdego zakażenia górnych lub dolnych dróg oddechowych ma zasadnicze znaczenie ze względu na ryzyko szybko postępującego pogorszenia. Podawanie leków przeciwzakrzepowych jest kontrowersyjne – nie przeprowadzono u dzieci odpowiednich badań. Określenie stosunku korzyści do ryzyka stanowi duży problem u małych dzieci. Kontrowersyjne jest także podawanie kwasu acetylosalicylowego zamiast pochodnych kumaryny. Istnieje zgoda, że należy leczyć przeciwzakrzepowo chorych z jawną niewydolnością RV.

Blokery kanału wapniowego stosuje się u osób reagujących na to leczenie, ale konieczna jest bardzo uważna obserwacja długoterminowa, ponieważ może wystąpić niepowodzenie leczenia w dłuższym okresie.

Dysponujemy danymi na temat stosowania bosentanu u dzieci. W jednym badaniu oceniono jego farmakokinetykę [181]. W kilku niekontrolowanych badaniach przeprowadzonych u dzieci udokumentowano korzystne wyniki, podobne do uzyskiwanych u dorosłych, przy odsetkach rocznej przeżywalności 80–90% [182]. Ostatnio Europejska Agencja do spraw Oceny Leków (*European*

Medicines Agency) zarejestrowała nowy lek przeznaczony dla dzieci. Dane dotyczące wybiórczych antagonistów receptora endotelinowego A są jeszcze niedostępne.

Sildenafil wykazał pewną skuteczność [183], toczy się RCT określające jego dawkę i skuteczność.

Wskazania do podawania epoprostenolu są podobne jak u dorosłych. Dawka początkowa wynosi zwykle 2 ng/kg/min i należy ją szybko zwiększać. Optymalne dawki bywają bardzo różne u poszczególnych chorych, toteż należy je dobierać indywidualnie [184, 185]. Opisano podawanie dzieciom dożylnie iloprostu i treprostynilu, podobnie jak u dorosłych. W niektórych krajach stosuje się tylko doustną postać beraprostu, ale problemem jest brak dowodu na jego skuteczność. Jedną z możliwości leczniczych jest treprostynil podawany podskórnie, ale u dzieci dużym utrudnieniem jest ból w miejscu podania. Podawanie iloprostu w inhalacji też jest trudne, ale w niedawnym opracowaniu opisano pewien stopień jego skuteczności [186].

Coraz więcej chorych dzieci otrzymuje leczenie skojarzone, choć brak dowodów wspierających takie postępowanie [187]. U dzieci można wykonać BAS oraz zespolenie Potta [188] – dają one dobre wyniki. Podobnie jak u dorosłych, wyleczenie PAH można uzyskać, przeszczepiając płuca. Głównym utrudnieniem jest brak odpowiednich dawców.

Zalecenia dotyczące postępowania w PAH u dzieci podsumowano w Tabeli 24.

7.4.2. Tętnicze nadciśnienie płucne w przebiegu wad przeciekowych serca

Tętnicze nadciśnienie płucne w przebiegu wad przeciekowych serca mieści się w grupie 1. klinicznego podziału PH (Tabela 4.). Pożyteczna jest swoista klasyfikacja kliniczna (Tabela 6.) i anatomiczno-patofizjologiczna (Tabela 7.), ponieważ pozwala lepiej scharakteryzować poszczególnych chorych z PH w przebiegu wad przeciekowych serca [1, 16]. Nadal mało jest danych epidemiologicznych, ponieważ nie zaprojektowano badań oceniających rozpowszechnienie PAH u dorosłych z CHD, chociaż w niedawnym badaniu sugerowano, że chorobowość ta wynosi 5–10% [189]. Trwała ekspozycja łożyska płucnego na zwiększony przepływ płucny związany z przeciekiem systemowo-płucnym oraz podwyższone ciśnienie może prowadzić do typowej zawężającej arteriopatii płucnej (identycznej jak w innych postaciach PAH) powodującej zwiększenie PVR. Gdy PVR jest bliskie lub wyższe od oporu obwodowego, dochodzi do odwrócenia przecieku (zespół Eisenmengera) [190].

Rozpoznawanie

Objawy kliniczne zespołu Eisenmengera wynikają z PH, niskiego wysycenia tlenem krwi tętniczej i wtórnej erytrocytozy. Obejmują one duszność, męczliwość i omdlenia. U chorych z PAH w przebiegu CHD bez odwrócenia przecieku nasilenie sinicy i erytrocytozy może być łagodne lub umiarkowane. U chorych z omawianym zespołem może

Tabela 24. Zalecenia dotyczące postępowania w PAH u dzieci

Zalecenie	Klasa ^a	Poziom ^b
U dzieci należy rozważyć taką samą diagnostykę PH, jaką zaleca się u dorosłych.	Ila	C
U dzieci należy rozważyć taki sam algorytm terapeutyczny, jaki zaleca się u dorosłych.	Ila	C

^a klasa zaleceń

^b poziom wiarygodności

wystąpić krwioplucie, udary mózgowie, ropnie mózgu, zaburzenia krzepliwości i nagły zgon. Mają oni ograniczony okres oczekiwanego przeżycia, chociaż mogą dożyć siódmej dekady [191]. U chorych oczekujących na przeszczep serca i płuc, w okresie gdy leczenie zachowawcze było niedostępne, zespół Eisenmengera cechował się lepszą przeżywalnością niż IPAH, która wynosiła w ciągu 3 lat 77 i 35% w nieleczonym IPAH [192]. Spośród wszystkich chorych z CHD osoby z zespołem Eisenmengera są najbardziej upośledzone pod względem wydolności fizycznej [193].

Lepsza przeżywalność może wynikać z zachowania czynności RV, ponieważ nie podlega ona przebudowie po urodzeniu i pozostaje przerośnięta [194]. Prawą komorę odbarcza też przeciek prawo-lewy, utrzymujący CO kosztem hipoksemii i sinicy.

U chorych z CHD (zwłaszcza bez przecieku) może rozwijać się PH związane z chorobą lewego serca (grupa 2., Tabela 4.) lub współistniejącymi chorobami płuc (grupa 3., Tabela 4.). W takich przypadkach zaleca się wszechstronną diagnostykę, opisaną w rozdziale 7.1.12.

Leczenie

Strategia leczenia PAH w przebiegu CHD, a zwłaszcza u chorych z zespołem Eisenmengera, polega głównie na doświadczeniu klinicznym ekspertów, a mniej na formalnych dowodach [190]. Niedawno zaproponowano swoisty algorytm leczenia, podobny do przedstawionego na Rycinie 2. [16].

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 np. operacja niekardiologiczna ze znieczuleniem ogólnym, odwodnienie, zakażenia płuc i przebywanie na dużej wysokości. Zaleca się unikanie ciężkich wysiłków fizycznych, ale łagodna aktywność fizyczna może być korzystna. Cięża wiąże się z dużym ryzykiem dla matki i płodu. Należy odradzać zachodzenie w ciążę, wskazana jest antykoncepcja.

Długoterminowa tlenoterapia domowa daje poprawę objawową, ale nie wykazano, by wpływała na przeżywalność, przynajmniej gdy stosowana jest tylko w nocy [111]. Zaleca się suplementację tlenem, jeśli powoduje ona utrzymujący się wzrost wysycenia tlenem krwi tętniczej i złagodzenie objawów.

Stosowanie doustnych leków antykoagulacyjnych w zespole Eisenmengera jest kontrowersyjne – opisano częste występowanie zakrzepicy PA i udaru, ale zwiększeniu ulega również ryzyko krwotoków i krwiopłucia [195]. 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 [195].

Wtórna erytrocytoza korzystnie wpływa na dostateczne dostarczanie tlenu do tkanek i należy unikać rutynowych krwioupuśców. Jeśli stwierdza się objawy nadlepkości krwi, należy wykonać krwioupuśc 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.

Dysponujemy jednym RCT dotyczącym jednego leku swoistego dla PH – wykazano, że bosentan poprawia dystans w 6MWT i zmniejsza PVR po 16 tygodniach podawania chorym w klasie III WHO-FC [142]. W obserwacji przedłużonej (40 tygodni) udokumentowano utrzymywanie się poprawy [196]. Bosentan jest obecnie zarejestrowany w Europie do leczenia chorych z zespołem Eisenmengera w klasie III WHO-FC. Nie ma dostępnych badań oceniających inne ERA w tym zespole.

Istnieją dane wskazujące na korzystny wpływ inhibitorów fosfodiesterazy 5 – sildenafilu [197] i tadalafilu [198], na wyniki czynnościowe i hemodynamiczne u chorych z PAH w przebiegu CHD i zespołem Eisenmengera.

Opisano podawanie epoprostenolu w zespole Eisenmengera i doniesiono o korzystnym efekcie w zakresie hemodynamiki i wydolności fizycznej, chociaż cewniki centralne narażają chorych na zator skrzyżowany i posocznicę [120]. Nie ma danych na temat stosowania innych prostanoidów.

Nie opublikowano danych dotyczących leczenia skojarzonego, jednak podstawy naukowe są takie same jak w IPAH. Od czasu wprowadzenia celowanego leczenia do terapii zespołu Eisenmengera narasta zainteresowanie stosowaniem tych leków w okresie przed rozwinięciem się tego zespołu u chorych uznanych za nieoperacyjnych na podstawie zmian hemodynamicznych (zbyt wysoki PVR); celem takiego leczenia ma być przebudowa łożyska płucnego i wykonanie korekcji interwencyjnej lub chirurgicznej. Nie można podać zaleceń dotyczących tej sytuacji klinicznej, ponieważ opisano tylko pojedyncze przypadki takiego postępowania.

W szczególnych przypadkach, niereagujących na leczenie zachowawcze, metodą leczniczą jest przeszczep płuc i serca lub obu płuc skojarzone z korekcją wady serca, ogranicza ją jednak mała dostępność narządów. Okresy przeżycia krótko- i długoterminowego po przeszczepie 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 [16]. Zalecenia dotyczące PAH w przebiegu wrodzonych wad przeciekowych serca podsumowano w Tabeli 25.

7.4.3. Tętnicze nadciśnienie płucne w przebiegu chorób tkanki łącznej

Tętnicze nadciśnienie płucne jest znanym powikłaniem CTD, np. sklerodermii [114], toczenia trzewnego, mieszanej

CTD i w mniejszym stopniu reumatoidalnego zapalenia stawów, zapalenia skórno-mięśniowego i zespołu Sjogrena. Tętnicze nadciśnienie płucne w przebiegu CTD jest drugą co do częstości postacią PAH, po IPAH, według danych z rejestrów [3, 4].

Sklerodemia, zwłaszcza jej ograniczony wariant (zespół CREST), jest główną CTD kojarzącą się z PAH. Rozpowszechnienie udokumentowanego hemodynamicznie PAH w dużych kohortach chorych ze sklerodermią układową waha się od 7 do 12% [2, 114]. U takich chorych PAH może rozwinąć się na podłożu włóknienia śródmiąższowego płuc lub w wyniku izolowanej arteriopatii płucnej. Może też występować żylna nadciśnienie płucne związane z zajęciem lewego serca. Koniecznie trzeba ustalić, jaki mechanizm dominuje, ponieważ od tego zależy postępowanie.

Zmiany histopatologiczne w PAH w przebiegu CTD z reguły są nie do odróżnienia od stwierdzanych w klasycznym IPAH, choć częściej obserwuje się zajęcie żył płucnych [199]. Nadal nie znamy patomechanizmów prowadzących do rozwoju PAH u chorych z CTD. Obecność przeciwciał przeciwjądrowych, czynnika reumatoidalnego, zwiększone stężenie immunoglobuliny G i złożgi składowych dopełniacza w naczyniach płucnych sugerują istotną rolę mechanizmu immunologicznego.

Tabela 25. Zalecenia dotyczące PAH w przebiegu wrodzonych wad przeciekowych serca

Zalecenie	Klasa ^a	Poziom ^b
Bosentan (ERA) jest wskazany w leczeniu chorych z zespołem Eisenmengera w klasie III WHO-FC	I	B
U chorych z zespołem Eisenmengera należy rozważyć podanie innych ERA, inhibitorów fosfodiesterazy 5 i prostanoidów	IIa	C
Jeśli nie występuje istotne krwiopłucie, należy rozważyć zastosowanie doustnych leków przeciwzakrzepowych u chorych z zakrzepicą PA i objawami niewydolności serca	IIa	C
Zastosowanie uzupełniającej tlenoterapii należy rozważyć wówczas, gdy powoduje ono utrzymujący się wzrost wysycenia tlenem krwi tętniczej i zmniejsza objawy	IIa	C
Jeśli występują objawy zespołu nadlepkoci, należy rozważyć krwiopust z izoobjętościowym uzupełnieniem płynów, zwykle gdy hematokryt przekracza 65%	IIa	C
U chorych z zespołem Eisenmengera można rozważyć leczenie skojarzone	IIb	C
U chorych z zespołem Eisenmengera nie zaleca się stosowania CCB	III	C

^a klasa zaleceń

^b poziom wiarygodności

Rozpoznawanie

W porównaniu z IPAH, na PAH w przebiegu CTD zapadają częściej kobiety (stosunek kobiet do mężczyzn 4 : 1), w starszym wieku (średni wiek w chwili rozpoznania wynosi 66 lat), mogą mieć inne współistniejące nieprawidłowości (zwłóknienie płuc, choroba lewego serca) i krótszy okres przeżycia [114]. Niestandaryzowane ryzyko zgonu w PAH w przebiegu sklerodermii jest 2,9 razy większe niż w IPAH [200], a czynniki predykcyjne zgonu są takie same jak w IPAH (RAP, PAP i CI). 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 można zdiagnozować za pomocą tomografii komputerowej o wysokiej rozdzielczości. Izolowane zmniejszenie pojemności dyfuzyjnej płuc dla tlenu węgla jest częstą nieprawidłowością w PAH w przebiegu sklerodermii.

Zalecono coroczne przesiewowe badania echokardiograficzne u chorych bez objawów, u których stwierdza się chorobę z kręgu sklerodermii, natomiast w odniesieniu do innych CTD – tylko wówczas, gdy występują objawy. Nie ustalono jasno efektywności kosztów takiej strategii skriningu zależnego od objawów (zob. też rozdz. 7.1.5). Podobnie jak w innych postaciach PAH, zaleca się przeprowadzenie RHC we wszystkich przypadkach podejrzenia PAH w przebiegu CTD, aby potwierdzić rozpoznanie, określić ciężkość choroby i wyłączyć chorobę lewej części serca. Wykonanie RHC jest obowiązkowe, gdy rozważa się podanie leków celowanych. Odsetek chorych reagujących dodatnio w ostrym teście wazoreaktywności jest mniejszy niż w IPAH [66].

Leczenie

Wydaje się, że leczenie PAH w przebiegu CTD jest bardziej złożone niż w IPAH. Leczenie immunosupresyjne, obejmujące glikokortykoidy i cyklofosfamid, może przynieść poprawę kliniczną u chorych z PAH w przebiegu tocznicznego lub mieszanej CTD [201].

Długoterminową korzystną odpowiedź na CCB u chorych z zachowaną reaktywnością naczyń obserwuje się rzadziej niż w IPAH. Nie wyjaśniono, jaki jest stosunek ryzyka do korzyści podawania doustnych leków przeciwzakrzepowych.

Leczenie chorych z CTD i PAH powinno przebiegać tak jak w IPAH (Rycina 2.). Podstawą tego zalecenia jest fakt, że chorych z CTD kwalifikowano do większości głównych RCT przeprowadzanych w celach rejestracji leków podawanych w PAH, również w leczeniu skojarzonym.

Analizy podgrup chorych ze sklerodermią włączanych do RCT, w których podawano bosentan [139], sitaksentan [202] sildenafil [155] i trestonil w postaci podskórnej [203], wykazały korzystny wpływ tych leków. W niektórych badaniach klinicznych stopień reakcji na leczenie w podgrupach z PAH w przebiegu CTD był mniejszy niż w IPAH.

W 3-miesięcznym RCT u pacjentów z chorobami z kręgu sklerodermii udowodniono, że terapia ciągłym wlewem dożylnym epoprostenolu poprawia wydolność fizyczną, objawy i parametry hemodynamiczne [119]. Analizy retrospektywne wykazują jednak, że wpływ dożylnego podania epoprostenolu na przeżywalność chorych z IPAH jest najprawdopodobniej lepszy niż u chorych ze sklerodermią. Obecność CTD nie jest przeciwwskazaniem *per se* do przeszczepu płuc, gdy zawodzi leczenie zachowawcze.

Zalecenia dotyczące PAH w przebiegu CTD podsumowano w Tabeli 26.

7.4.4. Tętnicze nadciśnienie płucne towarzyszące nadciśnieniu wrotnemu

Tętnicze nadciśnienie płucne jest znanym powikłaniem przewlekłych chorób wątroby [204, 205]. Wydaje się, że raczej samo nadciśnienie wrotne, a nie rodzaj choroby wątroby, jest głównym czynnikiem determinującym rozwój PAH [204].

Choroba ta nie jest rzadka, ponieważ PAH towarzyszące nadciśnieniu wrotnemu (inna nazwa: nadciśnienie wrotno-płucne) stanowi ok. 10% przypadków PAH [3]. Uważa się, że u 1–2% pacjentów z chorobą wątroby i nadciśnieniem wrotnym rozwija się PAH, ale rozpowszechnienie PAH może sięgać 5% wśród chorych z zaawansowanym schorzeniem wątroby, ocenianych pod kątem przeszczepu wątroby [206]. Patogeneza pozostaje niewyjaśniona i może się wiązać z toksycznymi substancjami pochodzącymi z przewodu pokarmowego, które nie są eliminowane przez wątrobę i wobec tego uszkadzają śródbłonek naczyń płucnych. Istnieje możliwość, że stan krążenia hiperkinetycznego z podwyższonym CO indukuje PAH.

Rozpoznawanie

Obraz kliniczny chorych z nadciśnieniem wrotno-płucnym może być nie do odróżnienia od IPAH lub obejmować konfigurację objawów podstawowej choroby wątroby [204]. Echokardiograficzne badanie przesiewowe w kierunku PAH wśród pacjentów z chorobami wątroby jest właściwym postępowaniem u chorych z objawami i/lub kandydatów do przeszczepu wątroby. Cewnikowanie prawego serca należy wykonać we wszystkich przypadkach podwyższonego PAP, aby wyjaśnić zmiany hemodynamiczne leżące u podłoża PH i zdefiniować implikacje prognostyczne i terapeutyczne. Chorzy z nadciśnieniem wrotno-płucnym mają istotnie wyższą CO i znacząco niższy systemowy opór naczyniowy i PVR w porównaniu z chorymi na IPAH. W badaniu retrospektywnym [204] chorzy z nadciśnieniem wrotno-płucnym cechowali się lepszą przeżywalnością niż pacjenci z IPAH, ale zagadnienie to jest wciąż dyskutowane.

Leczenie

Nadciśnienie wrotno-płucne należy do spektrum PAH i zasadniczo należy je leczyć podobnie jak inne postaci PAH, uwzględniając chorobę wątroby i jej następstwa w zakresie prowadzonego leczenia. W omawianej chorobie moż-

Tabela 26. Zalecenia dotyczące PAH w przebiegu chorób tkanki łącznej

Zalecenie	Klasa ^a	Poziom ^b
U chorych z PAH w przebiegu CTD zaleca się taki sam algorytm terapeutyczny, jak w IPAH	I	A
U pacjentów z objawową chorobą z kręgu sklerodermii zaleca się wykonanie przesiewowego badania echokardiograficznego w kierunku PH	I	B
U chorych ze wszystkimi innymi CTD, u których występują objawy, zaleca się przesiewowe badanie echokardiograficzne w kierunku PH	I	C
RHC jest wskazane we wszystkich przypadkach podejrzenia PAH w przebiegu CTD, zwłaszcza jeżeli rozważa się terapię lekami celowanymi	I	C
Leczenie doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi należy rozważyć indywidualnie	IIa	C
U pacjentów z bezobjawową chorobą z kręgu sklerodermii można rozważyć przesiewowe badanie echokardiograficzne w kierunku PH	IIb	C

^a klasa zaleceń

^b poziom wiarygodności

na stosować algorytm terapeutyczny (Rycina 2.), z pewnymi adaptacjami.

Należy unikać leczenia przeciwzakrzepowego u chorych ze zwiększonym ryzykiem krwawień. Leki beta-adrenolityczne, stosowane często w nadciśnieniu wrotnym w celu zmniejszenia ryzyka krwotoku z żyłaków, pogarszają hemodynamikę i wydolność fizyczną u chorych z nadciśnieniem wrotno-płucnym [207].

Pacjentów z nadciśnieniem wrotno-płucnym wykluczano z prawie wszystkich RCT prowadzonych w PAH. Na podstawie wyników uzyskanych w grupach chorych sugeruje się, że epoprostenol, bosentan i sildenafil mogą wywierać korzystne działanie hemodynamiczne i kliniczne u wybranych chorych [208–210]. W retrospektywnym badaniu wykazano, że bosentan dawał lepsze wyniki niż iloprost w inhalacjach [211]. Jeśli rozpoczyna się leczenie ERA, należy wdrożyć skrupulatne monitorowanie z uwagą na hepatotoksyczność tej grupy związków.

Tętnicze nadciśnienie płucne może istotnie zwiększać ryzyko związane z przeszczepem wątroby i zazwyczaj PAH jest przeciwwskazaniem do tego zabiegu, jeśli średnie PAP ≥ 35 mmHg i/lub PVR ≥ 250 dyn \times s \times cm⁻⁵ [206, 212]. Sugerowano, że przed przeszczepem wątroby należałoby wdrożyć leczenie lekiem swoistym dla PAH, ale nie oceniono w dostatecznym stopniu wpływu takiego postępowania na wyniki przeszczepu wątroby.

Tabela 27. Zalecenia dotyczące tętniczego nadciśnienia płucnego towarzyszącego nadciśnieniu wrotnemu

Zalecenie	Klasa ^a	Poziom ^b
U pacjentów z objawową chorobą wątroby i/lub kandydatów do przeszczepu wątroby zaleca się wykonanie przesiewowego badania echokardiograficznego w kierunku PH	I	B
U chorych z PAH towarzyszącym nadciśnieniu wrotnemu można rozważyć ten sam algorytm terapeutyczny jak w IPAH, uwzględniając współistniejące zaburzenia	IIa	C
Nie zaleca się leczenia przeciwzakrzepowego u chorych ze zwiększonym ryzykiem krwawienia	III	C
Znacząco wysokie PAH jest przeciwwskazaniem do przeszczepu wątroby, jeśli średnie PAP ≥ 35 mmHg i/lub PVR ≥ 250 dyn \times s \times cm ⁻⁵	III	C

^a klasa zaleceń

^b poziom wiarygodności

U wybranych pacjentów ze schyłkową chorobą wątroby i ciężkim PAH można rozważyć jednoczesny przeszczep wątroby i płuc oraz wątroby, płuc i serca. W największej opisanej dotychczas grupie chorych przeżywalność 3-letnia po przeszczepieniu wątroby i płuc wynosiła 62%. Tylko kilka ośrodków na świecie oferuje obecnie takie leczenie [213].

Zalecenia dotyczące PAH towarzyszącego nadciśnieniu wrotnemu podsumowano w Tabeli 27.

7.4.5. Tętnicze nadciśnienie płucne w przebiegu zakażenia HIV

Zastosowanie wysoce aktywnej terapii antyretrowirusowej i agresywnego leczenia zakażeń oportunistycznych przyczyniło się do wydłużenia oczekiwanego okresu przeżycia u chorych zakażonych HIV. W związku z tym spektrum powikłań przesunęło się w kierunku schorzeń występujących później, obejmujących układ krążenia, np. kardiomiopatii rozstrzeniowej, chorób osierdzia, nieinfekcyjnego zakrzepowego zapalenia wsierdzia, miażdżycy o przyspieszonym przebiegu i PAH. Na początku choroby częstość PAH waha się w granicach 0,1–0,5%, a następnie oszacowana zapadalność wynosi 0,1% rocznie [214]. Podnoszono, że zastosowanie wysoce aktywnej terapii antyretrowirusowej może zmniejszyć zapadalność na PAH w przebiegu zakażenia HIV, ale niedawno przeprowadzone badanie populacyjne we Francji przeczy tej hipotezie, ponieważ minimalna zapadalność na PAH związana z zakażeniem HIV wyniosła 0,46%, czyli była bardzo podobna do obserwowanej w erze przed wprowadzeniem wysoce aktywnej terapii antyretrowirusowej [49].

Patogeneza PAH w przebiegu zakażenia HIV pozostaje niewyjaśniona. Brak cząstek wirusa w pobranych od chorych bioptatach ze złożonymi zmianami splotowatymi sugeruje, że pośrednie działanie wirusa poprzez proces zapalny i czynniki wzrostu może być mechanizmem spustowym u predysponowanych chorych [49].

Rozpoznawanie

Tętnicze nadciśnienie płucne w przebiegu zakażenia HIV ma obraz kliniczny podobny do IPAH. W chwili rozpoznania 71–81% chorych jest w wysokiej klasie WHO-FC [49, 122]. U pacjentów mogą występować inne czynniki ryzyka PAH, np. choroba wątroby (przewlekłe zapalenie wątroby typu B lub C), ekspozycja na leki i toksyny lub zatorowość płucna wskutek nadużywania dożylnego podawania substancji uzależniających. Pacjenci z PAH w przebiegu zakażenia HIV częściej są osobami płci męskiej i osobami uzależnionymi, wstrzykującymi sobie dożylnie narkotyki [49]. U ponad 80% chorych można dobrze kontrolować przebieg choroby, podając wysoce aktywne leki antyretrowirusowe i nie wydaje się, by liczba limfocytów CD4 była czynnikiem ryzyka PAH [49, 122].

U chorych zakażonych HIV bez objawów nie należy wykonywać przesiewowego badania w kierunku PAH. U pacjentów z niewyjaśnioną dusznością koniecznie należy wykonać badanie echokardiograficzne, aby wykryć powikłania sercowo-naczyniowe zakażenia HIV, np. zapalenie mięśnia serca, kardiomiopatię lub PAH. Konieczne jest RHC, aby potwierdzić rozpoznanie PAH w przebiegu zakażenia HIV i wykluczyć chorobę lewego serca.

Tętnicze nadciśnienie płucne jest niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu u osób zakażonych HIV, a 3-letnia przeżywalność wynosi tylko 21% w większości przypadków zaawansowanej choroby (klasa III/IV WHO-FC) w porównaniu z 85% u chorych z łagodnymi objawami [122]. W badaniu jednoosobkowym korzystniejszy przebieg choroby korelował z liczbą limfocytów CD4 > 212 komórek/ μ l, stosowaniem wysoce aktywnych leków antyretrowirusowych i leczeniem epoprostenolem [122].

Leczenie

Leczenie PAH w przebiegu zakażenia HIV jest mniej ściśle ustalone niż innych postaci PAH. Tylko w trzech RCT, jednym dotyczącym beraprostu (prostanoid aktywny po podaniu doustnym) [134] i dwóch oceniających ambrisentan (wybiórczy antagonist receptoru endotelinowego) [146], pozwalano na włączanie do badania chorych z PAH w przebiegu zakażenia HIV, którzy stanowili $< 5\%$ całej populacji.

Nie zaleca się rutynowo 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 [66] i dlatego też nie powinni otrzymywać CCB (jako leczenia PAH). Na podsta-

wie kilku niekontrolowanych badań sugeruje się, że epoprostenol podawany dożylnie [122], treprostinil wstrzykiwany podskórnie [215] i iloprost we wziewach [216] mogą poprawić tolerancję wysiłku, hemodynamikę i objawy w PAH związanym z zakażeniem HIV.

Dwa otwarte badania oceniały działanie bosentanu u chorych z PAH w przebiegu zakażenia HIV [217, 218] i wykazały poprawę w zakresie wszystkich ocenianych parametrów, tj. dystansu pokonanego w 6MWT, klasy WHO-FC, doplerowskich wskaźników hemodynamicznych i zmiennych hemodynamicznych mierzonych inwazyjnie. Tolerancja leczenia pod względem hepatotoksyczności była podobna jak w innych formach PAH. Interpretacja tych badań jest ograniczona małą liczebnością próby i otwartym typem badania.

W wypadku leczenia sildenafiliem, ze względu na interakcje lekowe, jego dawkę należy zmodyfikować, jeśli jednocześnie podaje się ritonawir lub sakwinowir (Tabela 20.).

Zakażenie HIV uważa się zasadniczo za kryterium wykluczające przeszczepienie płuc, nawet jeśli w niektórych ośrodkach wprowadzono takie szczególne programy leczenia.

Zalecenia dotyczące PAH w przebiegu zakażenia HIV podsumowano w Tabeli 28.

8. Choroba zarostowa żył płucnych i hemangiomatoza włósniczek płucnych (mikrowaskulopatia) (grupa 1')

Zarówno PVOD, jak i hemangiomatoza płucna są rzadkimi schorzeniami, ale coraz częściej rozpoznaje się je jako przyczyny PAH [219]. Zaklasyfikowano je do swoistej podgrupy w ramach klasyfikacji klinicznej (Tabela 4., grupa 1') z uwagi na cechy patomorfologiczne, kliniczne i specyfikę leczenia odróżniające je od innych postaci PAH, zaklasyfikowanych do grupy 1. W piśmiennictwie opisano mniej niż 200 przypadków PVOD i hemangiomatozy płucnej. Obie choroby są podobne pod pewnymi względami, zwłaszcza w zakresie zmian w mięszu płucnym, opisanych wyżej [20]. Opisano rodzinne występowanie PVOD i u jednego chorego stwierdzono mutację receptora 2 dla białka morfogenetycznego [220]. Obserwacje te sugerują, że PAH i PVOD mogą być odmiennymi manifestacjami fenotypowymi w ramach spektrum zmian obserwowanych w przebiegu jednej choroby. W odróżnieniu od PAH, wśród chorych na PVOD dominują mężczyźni [221] i wydaje się, że rokowanie w PVOD jest gorsze.

8.1. Choroba zarostowa żył płucnych

8.1.1. Rozpoznanie

Rozpoznanie PVOD można ustalić z dużym prawdopodobieństwem na podstawie podejrzenia klinicznego, wywiadu i badania przedmiotowego, bronchoskopii i zmian radiologicznych [221]. Takie nieinwazyjne podejście diagnostyczne może pozwolić na uniknięcie biopsji płuca (złoty standard potwierdzający PVOD) w większości przypadków. Większość chorych skarży się na zadyszkę wysiłkową i męczliwość – cechy kliniczne nie do odróżnienia od występujących w IPAH.

Tabela 28. Zalecenia dotyczące PAH w przebiegu zakażenia HIV

Zalecenie	Klasa ^a	Poziom ^b
U chorych z niewyjaśnioną dusznością wskazane jest badanie echokardiograficzne, aby wykryć powikłania sercowo-naczyniowe związane z zakażeniem HIV	I	C
U chorych z PAH w przebiegu zakażenia HIV należy rozważyć ten sam algorytm terapeutyczny jak w IPAH, uwzględniając współistniejące zaburzenia oraz interakcje między lekami	IIa	C
Nie zaleca się antykoagulacji u chorych ze zwiększonym ryzykiem krwawień	III	C

^a klasa zaleceń

^b poziom wiarygodności

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. Z opisów grup pacjentów wynika, że chorzy z PVOD mają cięższą hipoksemię, znacznie mniejszą pojemność dyfuzyjną dla tlenu węgla niż w innych postaciach PAH [54, 221, 222]. Można to wyjaśnić przewlekłym śródmiąższowym obrzękiem płuc typowym dla PVOD i stanu z małą CO i/lub obecnością drożnego otworu owalnego.

Radiogram klatki piersiowej może ujawnić linie Kerleya B i obwodowe nacieki śródmiąższowe, oprócz innych typowych cech PAH.

Badaniem z wyboru jest CT o wysokiej rozdzielczości. Typowe odchylenia sugerujące PVOD to podopłucnowe pogrubienie przegród międzyzrazikowych (zaciemnienia linijne), śródzrazikowe (centralna część zrazików) zmętnienie płuc (obraz matowej szyby, w odróżnieniu od zajęcia całych zrazików w IPAH) oraz powiększenie węzłów chłonnych śródpiersia [54]. Stwierdzono, że łączne występowanie tych trzech zmian jest w 100% swoiste dla PVOD w przypadkach PAH, przy czułości 66% [54]. Ich obecność wydaje się ponadto ściśle korelować z ryzykiem obrzęku płuc w trakcie leczenia epoprostenolem [223, 224].

Ponieważ PVOD może przebiegać z niemymi klinicznie krwotoczkami do pęcherzyków płucnych, bronchoskopia z płukaniem oskrzelowo-pęcherzykowym może być przydatnym narzędziem diagnostycznym. W retrospektywnym badaniu zanalizowano wyniki płukania oskrzelowo-pęcherzykowego wykonanego u 19 chorych z podejrzeniem IPAH [222]. W porównaniu z IPAH, w 8 przypadkach PVOD stwierdzono istotnie większe liczby komórek, wyższy odsetek makrofagów obładowanych hemosyderyną i znacznie podwyższoną punktację Golde. Odsetki makrofagów, limfocytów i leukocytów obojętnochłonnych były podobne.

Zmiany hemodynamiczne w PVOD są podobne jak w IPAH. Należy podkreślić, że PWP jest prawie zawsze prawidłowe, ponieważ do zmian patologicznych dochodzi w ma-

tych żyłkach i nie dotyczą one większych żył płucnych. Badanie wazoreaktywności może być powikłane ostrym obrzękiem płuc.

8.1.2. Leczenie

Nie ma ustalonego leczenia zachowawczego PVOD. Co ważne, leki wazodylatacyjne, a zwłaszcza prostanoidy, należy stosować z największą ostrożnością ze względu na ryzyko obrzęku płuc [223, 224]. Istnieją jednak doniesienia o trwałej poprawie klinicznej u poszczególnych chorych otrzymujących wymienione leki. Nie ma danych na temat wykorzystania nowszych metod leczniczych, np. ERA lub inhibitorów fosfodiesterazy 5, w leczeniu PVOD i hemangiomasz płucnej. Dlatego też leczenie PVOD należy podejmować w tylko w ośrodkach z rozległym doświadczeniem w leczeniu PH, a chorych trzeba poinformować o zagrożeniach. Można rozważyć septostomię przedsionkową, jednak ograniczeniem jest zwykle hipoksemia. Jedyną metodą pozwalającą na wyleczenie PVOD i hemangiomasz płucnej jest przeszczepienie płuc. Podobnie jak w przypadku IPAH, nie ma doniesień o nawrotach choroby po przeszczepieniu. Chorych z PVOD należy kierować już w momencie ustalenia rozpoznania do ośrodka transplantacyjnego w celu przeprowadzenia oceny.

Zalecenia dotyczące PVOD podsumowano w Tabeli 29.

8.2. Hemangiomasz płucna (włośniczek płucnych)

Jest to bardzo rzadka choroba i trudna do odróżnienia od PVOD; zagadnienia diagnostyczne i lecznicze są bardzo podobne. Często tylko w badaniu patomorfologicznym można odróżnić te dwie choroby [20].

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

Większość postępów leczenia PH dotyczy PAH. W czasie gdy rozwijało się leczenie PAH, prawie nie poczyniono postępów w leczeniu znacznie częstszych postaci PH, spotykanych u pacjentów z organiczną chorobą lewej części serca, chorobami płuc lub CTEPH. Pomimo braku danych naukowych coraz częściej w innych postaciach PH stosuje

Tabela 29. Zalecenia dotyczące choroby zarostowej żył płucnych

Zalecenie	Klasa ^a	Poziom ^b
Wskazane jest, niezwłocznie po ustaleniu rozpoznania, kierowanie chorych z PVOD do ośrodka transplantacyjnego w celu odpowiedniej oceny	I	C
Chorych z PVOD należy leczyć tylko w ośrodkach o rozległym doświadczeniu w leczeniu PAH ze względu na zagrożenie obrzękiem płuc po rozpoczęciu terapii swoistej dla PAH	IIa	C

^a klasa zaleceń

^b poziom wiarygodności

się leki o udowodnionej skuteczności w PAH. Może to być uzasadnione klinicznie u niektórych skrupulatnie wybranych chorych, ale też okazać się bezużyteczne, a nawet szkodliwe u wielu innych. Zjawisko to budzi niepokój i podawanie leków stosowanych w PAH w innych postaciach PH poza wyspecjalizowanymi ośrodkami nie jest zalecane.

Patomorfologia, patofizjologia i epidemiologia PH w przebiegu chorób lewego serca zostały omówione wyżej.

Nadciśnienie płucne oznacza złe rokowanie u chorych z przewlekłą niewydolnością serca [225]. W jednym z opracowań śmiertelność po 28 miesiącach obserwacji wynosiła 57% u pacjentów z umiarkowanym PH i 17% u chorych bez PH. Ponadto pacjenci z PVR > 6–8 j. Wooda (480–640 dyn × s × cm⁻⁵) mają zwiększone ryzyko pooperacyjnej niewydolności RV po przeszczepieniu serca.

9.1. Rozpoznawanie

Zasady rozpoznawania PH związanego z chorobą lewego serca są podobne do stosowanych w diagnostyce PAH i echokardiografia dopplerowska jest najlepszym narzędziem przesiewowym. Dysfunkcję rozkurczową należy podejrzewać w razie stwierdzenia poszerzenia lewego przedsionka, migotania przedsionków, charakterystycznych zmian profilu napływu mitralnego i z żył płucnych, charakteru ruchu pierścienia mitralnego w tkankowej echokardiografii dopplerowskiej i przerostu lewej komory [64, 226]. Analiza parametrów echokardiografii tkankowej wykazuje, że stosunek E/E' (gdzie E to maksymalna prędkość wczesnej fali napływu mitralnego, E' – wczesnorozkurczowa prędkość wydłuzania lewej komory mierzona na wysokości pierścienia mitralnego) ściśle koreluje z ciśnieniami napętniania LV: gdy stosunek E/E' przekracza 15, ciśnienia napętniania LV są podwyższone, a gdy jest mniejszy od 8, są one niskie. Jeśli E/E' mieści się w granicach 15 > E/E' > 8, należy ocenić dodatkowe parametry nieinwazyjne [64]. Charakterystyczne cechy kliniczne i echokardiograficzne PH w przebiegu chorób lewego serca przedstawiono w Tabeli 30. [227].

Chociaż podwyższone ciśnienia napętniania LV można oszacować na podstawie echokardiografii dopplerowskiej [64, 228], niezbędne mogą się okazać inwazyjne pomiary PWP lub ciśnienia końcoworozkurczowego w LV, aby potwierdzić rozpoznanie PH w przebiegu chorób lewego serca (zob. też rozdz. 7.1.11) [64]. Ciśnienie zaklinowania w tętnicy płucnej i ciśnienie końcoworozkurczowe w LV mogą być „pseudonormalne”, zwłaszcza u chorych leczonych diuretykami. W takiej sytuacji zaproponowano próby hemodynamiczne z obciążeniem płynem, mające zidentyfikować dysfunkcję LV, jednak te narzędzia diagnostyczne wymagają dalszej standaryzacji. Podwyższony gradient przezpłucny ciśnienia (średnie PAP – średnie PWP > 12 mmHg) silnie wskazuje na zmiany w samym krążeniu płucnym, wykraczające poza bierny wzrost PWP. U niektórych chorych może być trudno odróżnić PAH od PH w przebiegu chorób lewego serca, zwłaszcza u pacjentów z granicznymi wartościami PWP (15–18 mmHg).

Tabela 30. Czynniki przemawiające za rozpoznaniem dysfunkcji rozkurczowej lewej komory u chorych z nadciśnieniem płucnym, oceniane metodą echokardiografii dopplerowskiej

Cechy kliniczne
Wiek > 65 lat
Podwyższone skurczowe ciśnienie tętnicze
Zwiększone ciśnienie tętna
Otyłość, zespół metaboliczny
Nadciśnienie tętnicze
Choroba wieńcowa
Cukrzyca
Migotanie przedsionków
Zmiany echokardiograficzne
Powiększenie lewego przedsionka
Koncentryczna przebudowa LV (względna grubość ścian > 0,45)
Przerost LV
Obecność parametrów wskazujących na podwyższone ciśnienie napętniania LV [64, 226]
Ocena kliniczna po wykonaniu badania echokardiograficznego
Reakcja na podanie leków moczopędnych
Nadmierny wzrost skurczowego ciśnienia tętniczego w trakcie wysiłku
Ponowna ocena radiogramu klatki piersiowej wskazująca na niewydolność serca [226]

Zmodyfikowano wg Hoepera i wsp. [227]

LV – lewa komora

Oznaczanie osoczowych stężeń BNP nie ma utrwalonego miejsca w rozpoznawaniu choroby lewego serca w obecności PH, ponieważ podwyższone stężenia BNP obserwuje się w obu sytuacjach. Nie ustalono ostatecznie wartości hemodynamicznej próby wysiłkowej lub z obciążeniem płynem.

Rola, znaczenie i miejsce testów farmakologicznych w diagnostyce PH w przebiegu choroby lewego serca pozostają niejasne, chociaż zaleca się ich wykonanie u kandydatów do przeszczepienia serca w celu wyodrębnienia chorych o zwiększonym ryzyku pooperacyjnej niewydolności RV [229]. U takich osób utrzymywanie się PVR > 2,5 j. Wooda i/lub TPG > 15 mmHg jest związane z trzykrotnym wzrostem ryzyka niewydolności RV i zagrożeniem wczesną śmiertelnością po przeszczepieniu [230]. Jeśli udaje się farmakologicznie obniżyć PVR (np. nitroprusydkiem podawanym dożylnie), ryzyko to może być mniejsze [231]. Brak uzgodnionego, standardowego protokołu prowadzi do stosowania rozmaitych leków w ramach testów oceniających wazoreaktywność krążenia płucnego: inotropowych, wazodylatorów, prostanoidów, NO i inhibitorów fosfodiesterazy 5. Ostrą pooperacyjną niewydolność RV można też obserwować u chorych z wyjściowo prawidłową hemodynamiką płucną, co sugeruje udział innych mechanizmów.

9.2. Leczenie

Nie ma obecnie swoistej terapii PH w przebiegu chorób lewego serca. Wiele leków (moczopędne, azotany, hydra-

Tabela 31. Zalecenia dotyczące PH w przebiegu chorób lewego serca

Zalecenie	Klasa ^a	Poziom ^b
U chorych z PH w przebiegu chorób lewego serca zaleca się optymalne leczenie podstawowej choroby serca	I	C
Chorych z „nieproporcjonalnie wysokim” PH w przebiegu chorób lewego serca (Tabela 3.) należy włączać do RCT oceniających swoiste leki stosowane w PH	IIa	C
Zwiększone ciśnienie napętniania LV można szacować na podstawie echokardiografii dopplerowskiej	IIb	C
Potwierdzenie rozpoznania PH w przebiegu chorób lewego serca może wymagać inwazyjnych pomiarów PWP i ciśnienia końcoworozkurczowego w LV	IIb	C
RHC można rozważyć u chorych ze zmianami w badaniu echokardiograficznym wskazującymi na ciężkie PH w przebiegu choroby lewego serca	IIb	C
Stosowanie farmakoterapii swoistej dla PAH nie jest zalecane u pacjentów z PH w przebiegu choroby lewego serca	III	C

^a klasa zaleceń

^b poziom wiarygodności

lazyna, inhibitory konwertazy angiotensyny, beta-adrenolityczne, nezyrytyd i inotropowe) lub interwencji zabiegowych (implantacja urządzenia wspomagającego LV, operacje zastawek, terapia resynchronizacyjna i przeszczepienie serca) może obniżyć PAP przez zmniejszenie ciśnień napętniania LV [12]. Postępowanie w PH w przebiegu chorób lewego serca powinno mieć na celu optymalne leczenie choroby podstawowej. Nadciśnienie płucne nie jest przeciwwskazaniem do żadnego leku stosowanego w niewydolności serca [226]. W nielicznych opracowaniach zbadano rolę leków zalecanych obecnie w PAH. Badanie oceniające efekty przewlekłego podawania epoprostenolu [232] i bosentanu u chorych z zaawansowaną niewydolnością serca [233, 234] zakończono wcześniej z powodu zwiększonej liczby zdarzeń w grupach otrzymujących wymienione leki w porównaniu z grupami leczonymi konwencjonalnie. W niedużym niedawno ogłoszonym badaniu sugerowano, że sildenafil może poprawiać wydolność fizyczną i jakość życia u osób z PH w przebiegu chorób lewego serca [235]. Historia leczenia farmakologicznego niewydolności serca jest pełna przykładów pozytywnego wpływu na punkty końcowe prowadzonych badań takich leków, które później okazały się szkodliwe, np. inhibitory fosfodiesterazy typu 3. Dlatego też nie zaleca się podawania leków swoistych dla PAH przed uzyskaniem rzetelnych danych z badań długoterminowych, w szczególności u chorych z „nieproporcjonalnie wysokim” PH w przebiegu chorób lewego serca (Tabela 3.). U chorych operowanych z powodu wad zastawki dwudzielnej obserwuje się trwałe obniżenie PH, pojawiające się w ciągu tygo-

dni lub miesięcy po zabiegu, nawet jeśli PH jest przedoperacyjnym czynnikiem ryzyka [33, 236].

Zalecenia dotyczące PH związanego z chorobą lewego serca podsumowano w Tabeli 31.

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

Patomorfologia, patofizjologia i epidemiologia tych chorób została przedstawiona wyżej. W COPD wystąpienie PH oznacza krótsze przeżycie [237] i wiąże się z częstszymi zaostrzeniami [238]. Nadciśnienie płucne jest złym czynnikiem rokowniczym w śródmiąższowych chorobach płuc, a PAP jest najważniejszym predyktorem śmiertelności [37].

10.1. Rozpoznawanie

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 choroba lewego serca, często towarzysząca przewlekłym chorobom układu oddechowego, może się przyczyniać do podwyższenia PAP.

Podobnie jak w innych postaciach PH, echokardiografia jest najlepszym narzędziem przesiewowym w ocenie PH, ale jej wartość diagnostyczna w zaawansowanych chorobach układu oddechowego jest mniejsza niż w PAH. Wiarygodna ocena skurczowego PAP jest możliwa tylko u ograniczonej liczby chorych – oszacowanie skurczowego PAP może być niedokładne. Specyficzność pomiaru skurczowego PAP w wykrywaniu PH jest niska, chociaż wielkość negatywnej wartości prognostycznej można zaakceptować [239, 240]. Wskazania do echokardiografii jako badania przesiewowego w kierunku PH w COPD i śródmiąższowych chorobach płuc obejmują: (i) wykluczenie istotnego PH, (ii) ocenę współistniejącej choroby lewego serca oraz (iii) dobór chorych do RHC.

Ostateczne rozpoznanie PH ustala się na podstawie pomiarów uzyskanych w RHC. Wskazania do RHC w zaawansowanych chorobach płuc obejmują: (i) właściwe rozpoznanie PH u kandydatów do leczenia operacyjnego (przeszczepienie, zmniejszenie objętości płuca), (ii) podejrzenie „nieproporcjonalnie wysokiego” PH u chorych, których można by włączyć do RCT, w którym podaje się lek swoisty dla PAH, (iii) częste epizody niewydolności RV oraz (iv) niediagnostyczne badanie echokardiograficzne przy silnym podejrzeniu PH.

10.2. Leczenie

Obecnie nie ma swoistego leczenia PH w przebiegu COPD lub śródmiąższowych chorób płuc. Wykazano, że długoterminowe podawanie tlenu częściowo zmniejsza progresję PH w COPD. W toku takiego leczenia PAP rzadko jednak powraca do wartości prawidłowych, a nieprawidłowości strukturalne naczyń płucnych pozostają niezmienione [112].

W chorobach śródmiąższowych płuc rola długotrwałego podawania tlenu w hamowaniu progresji PH jest mniej jasna. Nie zaleca się terapii konwencjonalnymi lekami rozszerzającymi naczynia, ponieważ mogą one upośledzać wymianę gazową wskutek hamowania skurczu naczyń płucnych w reakcji na hipoksemię [241, 242] oraz z powodu braku skuteczności po długotrwałym stosowaniu [243, 244]. Liczba badań dotyczących stosowania farmakoterapii swoistej dla PAH jest niewielka. Obejmują one ocenę efektów ostrych [245, 246] oraz badania niekontrolowane, przeprowadzone na małych grupach pacjentów [247–251].

Długoterminowa tlenoterapia jest leczeniem w wyborze u osób z COPD lub śródmiąższową chorobą płuc, z PH i hipoksemią. Pacjentów z „nieproporcjonalnie wysokim” PH w przebiegu chorób płuc (cechujących się dusznością, którą niedostatecznie tłumaczą zaburzenia mechaniki oddychania, i średnim spoczynkowym PAP ≥ 40 – 45 mmHg) należy kierować do doświadczonych ośrodków i włączać do badań klinicznych oceniających leki swoiste dla PAH. Obecnie nie zaleca się stosowania celowanego leczenia (jak w PAH) w COPD lub śródmiąższowych chorobach płuc ze średnim PAP < 40 mmHg, ponieważ brakuje danych na temat ich bezpieczeństwa i skuteczności.

Zalecenia dotyczące postępowania w PH w przebiegu chorób płuc zestawiono w Tabeli 32.

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

Patomorfologię, patofizjologię i epidemiologię opisano powyżej. Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne jest jedną z najczęstszych postaci PH. Ustalenie ogólnego rozpowszechnienia CTEPH jest jednak prawie niemożliwe, ponieważ nie wszyscy chorzy mają w wywiadach ostrą zatorowość płucną. Choć ostra zatorowość płucna może pozostawać niema klinicznie [252], coraz więcej danych wskazuje, że CTEPH może się też rozwijać bez uprzedniej zatorowości płucnej [40]. W takich przypadkach chorobę zapoczątkowuje prawdopodobnie zmiana zakrzepowa lub zapalna w łożysku płucnym. Gdy zwężenie naczynia jest dostatecznie duże, aby spowodować wzrost PAP, rozpoczyna się proces przebudowy naczyń płucnych, będący mechanizmem samonapędzającym postęp PH, nawet jeśli nie występują dalsze epizody zakrzepowo-zatorowe [253]. Niektóre stany chorobowe cechuje zwiększone ryzyko CTEPH. Są to np. splenektomia, przetoka komorowo-przedsionkowa stosowana w leczeniu wodogłowia, choroby mieloproliferacyjne i przewlekłe nieswoiste choroby zapalne jelit. Nie zbadano w pełni mechanizmu wiążącego je z PH, chociaż wydaje się, że podstawową rolę odgrywa przewlekłe zapalenie lub przewlekłe zakażenie krwiopochodne. [254].

11.1. Rozpoznanie

Każdego chorego z niewyjaśnionym PH należy ocenić pod kątem CTEPH. Podejrzenie tej choroby jest silne, gdy chory ma w wywiadzie przeżyty epizod żyłnej choroby

zakrzepowo-zatorowej. Osoby, które przeżyły ostrą zatorowość płucną, należy obserwować po ostrym epizodzie, by wykryć objawy CTEPH. Chorzy z ostrą zatorowością płucną i objawami wskazującymi na PH lub dysfunkcję RV, pojawiającymi się w którymkolwiek momencie hospitalizacji, powinni mieć wykonane kontrolne badanie echokardiograficzne w ramach przedłużonej obserwacji poszpitalnej (zwykle po 3–6 miesiącach), aby stwierdzić, czy PH ustąpiło.

U chorych z niewyjaśnionym podłożem PH zaleca się wykonanie scyntygrafii V/Q w celu wykluczenia CTEPH. Prawidłowy scyntygram V/Q wyklucza CTEPH. Wielorzędowa scyntygrafia CT jest wskazana wówczas, gdy wynik scyntygramu V/Q jest nieokreślony lub wykazuje on ubytki perfuzji. Nawet obecnie – w erze nowoczesnych wielorzędowych tomografów komputerowych, nie ma dostatecznych danych sugerujących, że prawidłowa angiografia CT wyklucza nadające się do zabiegu operacyjnego CTEPH. Gdy scyntygram V/Q i/lub angiogram CT wykazują nieprawidłowości wskazujące na CTEPH, chorego należy przekazać do specjalistycznego ośrodka z doświadczeniem w zachowawczym i operacyjnym leczeniu takich chorych. Aby określić właściwą strategię leczniczą, trzeba zwykle wykorzystać techniki inwazyjne, jak RHC i tradycyjna arteriografia płucna. Koronarografia jest wskazana u kandydatów do PEA i chorych z czynnikami ryzyka choroby wieńcowej. Aby zminimalizować ryzyko i uniknąć powtarzania procedur, badania te należy wykonać raczej w specjalistycznych ośrodkach niż w szpitalach kierujących chorych do tych ośrodków [63]. Ostateczne rozpoznanie CTEPH ustala się na podstawie przedwłośniczkowego PH (średnie PAP \geq 25 mmHg, PWP \leq 15 mmHg, PVR $>$ 2 j. Wooda) u chorych z licznymi przewlekłymi/zorganizowanymi zawężającymi zakrzepami w sprężystych tętnicach płucnych [głównie (pień, prawa i lewa), płatowe, segmentalne, subsegmentalne].

11.2. Leczenie

Chorzy z CTEPH powinni być leczeni przeciwzakrzepowo do końca życia, zwykle przy użyciu antagonistów witaminy K w takich dawkach, aby docelowy INR wynosił 2,0–3,0.

Decyzja co do sposobu leczenia powinna zostać podjęta w doświadczonym ośrodku, na podstawie interdyscyplinarnej dyskusji między internistami, radiologami i chirurgami. Endarterektomia tętnic płucnych jest leczeniem z wyboru w CTEPH i może prowadzić do wyleczenia. Z reguły chorego nie należy uważać za nieoperacyjnego, dopóki jego przypadek nie zostanie rozpatrzony przez doświadczonego chirurga. Drobiazgowa ocena przedoperacyjna, dobór chorych, technika chirurgiczna i doświadczenie oraz pieczołowite postępowanie pooperacyjne to podstawowe warunki wstępne powodzenia po zabiegu [55]. Dobór chorych do operacji zależy od zakresu i umiejscowienia skrzeplin w odniesieniu do stopnia PH, wieku oraz chorób współistniejących. Idealnym wskazaniem są zorganizowane skrzepliny proksymalne, natomiast bardziej dystalne zwężenia mogą uniemożliwić

Tabela 32. Zalecenia dotyczące postępowania w PH w przebiegu chorób płuc

Zalecenie	Klasa ^a	Poziom ^b
Zaleca się badanie echokardiograficzne jako narzędzie przesiewowe w ocenie PH w przebiegu chorób płuc	I	C
Zaleca się RHC w celu postawienia ostatecznego rozpoznania PH w przebiegu chorób płuc	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 hipoksemią	I	C
Pacjentów z „nieproporcjonalnie wysokim” PH w przebiegu chorób płuc należy włączać do RCT, w których ocenia się leki swoiste dla PAH	IIa	C
U chorych z PH w przebiegu chorób płuc nie zaleca się podawania leków swoistych dla PAH	III	C

^a klasa zaleceń

^b poziom wiarygodności

liwić skuteczny zabieg. Po skutecznej interwencji można oczekiwać szybkiego i dużego spadku PVR oraz prawie całkowitej normalizacji hemodynamiki. Można uznać, że ośrodek dysponuje dostateczną wiedzą i umiejętnościami w tej dziedzinie, gdy wykonuje co najmniej 20 PEA rocznie przy śmiertelności $<$ 10%.

W wybranych przypadkach CTEPH może mieć zastosowanie farmakoterapia swoista dla PAH, zwłaszcza w następujących sytuacjach: (i) chorego nie uznaje się za kandydata do operacji, (ii) uznaje się, że leczenie przedoperacyjne jest właściwe i poprawi hemodynamikę oraz (iii) chory ma objawowe resztkowe/nawrotowe PH po endarterektomii płucnej. Na podstawie kilku niekontrolowanych badań sugeruje się, że ERA, inhibitory fisfodiesterazy 5 i prostanoidy mogą zapewnić korzystne hemodynamiczne i kliniczne efekty u chorych z CTEPH, niezależnie od tego, czy byli uznani za operacyjnych czy nieoperacyjnych [225–260]. Jedynym badaniem klinicznym z randomizacją i kontrolą placebo oceniającym bezpieczeństwo i skuteczność leczenia zachowawczego jest dotychczas badanie BENEFIT, w którym poddano 16-tygodniowej ocenie efekt bosentanu u chorych z nieoperacyjnym CTEPH [261]. W badaniu ujawniono istotny spadek PVR w grupie bosentanu, ale nie zaobserwowano zmian w zakresie dystansu 6MWT, klasy czynnościowej ani czasu do pogorszenia klinicznego.

Wobec ograniczonych danych niezbędne są dalsze badania, aby uzyskać odległe wyniki leczenia zachowawczego u chorych z CTEPH, a chorych tych, jeśli to tylko możliwe, należy leczyć w ramach prób klinicznych. Nie ma żadnej zaakceptowanej metody leczenia zachowawczego CTEPH w Europie ani w Stanach Zjednoczonych. Przeszczepienie obu płuc jest opcją terapeutyczną w zaawansowanych przypadkach, w których nie można zastosować PEA.

Tabela 33. Zalecenia dotyczące postępowania w przewlekłym zatorowo-zakrzepowym nadciśnieniu płucnym

Zalecenie	Klasa ^a	Poziom ^b
Rozpoznanie CTEPH ustala się na podstawie obecności przedwłośniczkowego PH (średnie PAP \geq 25 mmHg, PWP \leq 15 mmHg, PVR $>$ 2 j. Wooda) u chorych z licznymi, przewlekłymi/zorganizowanymi zawężającymi skrzepliniami/zatorami w sprężystych tętnicach płucnych (pień, prawa, lewa, płatowe, segmentalne, subsegmentalne)	I	C
U chorych z CTEPH wskazane jest leczenie przeciwzakrzepowe przez całe życie	I	C
Chirurgiczna endarterektomia płucna jest zalecanym sposobem leczenia chorych z CTEPH	I	C
Gdy scyntygrafia perfuzyjna i/lub angiografia CT wykazuje zmiany wskazujące na CTEPH, chorego należy przekazać do ośrodka z odpowiednim doświadczeniem w chirurgicznej endarterektomii płucnej	Ila	C
Chorych należy kwalifikować do operacji na podstawie rozległości i umiejscowienia zorganizowanych skrzeplin, stopnia PH i obecności chorób współistniejących	Ila	C
Farmakoterapia swoista dla PAH może być wskazana u wybranych chorych z CTEPH, np. niebędących kandydatami do operacji lub z resztkowym PH po endarterektomii płucnej	Ilb	C

^a klasa zaleceń^b poziom wiarygodności

Zalecenia dotyczące przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego podsumowano w Tabeli 33.

12. Definicja ośrodka referencyjnego tętniczego nadciśnienia płucnego

Celem działania takiego ośrodka referencyjnego jest ocena i badanie wszystkich przypadków PH, rutynowe postępowanie u odpowiednio wybranych chorych obejmujące farmakoterapię swoistą dla PAH, współpraca z innymi zakładami opieki zdrowotnej mająca na celu uzyskanie najlepszych wyników leczenia pod kątem potrzeb chorych, prowadzenie audytów, badań naukowych i działalności edukacyjnej. Ponieważ najlepsze wyniki uzyskują zasadniczo ośrodki leczące dużą liczbę chorych, ośrodki referencyjne będą potrzebowały dostatecznej liczby chorych leczonych przewlekłe i nowo kierowanych pacjentów, aby utrzymać swój status. Pod opieką ośrodka referencyjnego powinno pozostawać co najmniej 50 chorych z PAH lub CTEPH. Ośrodek ten powinien przyjmować na miesiąc co najmniej 2 nowych chorych z udokumentowanym PAH lub CTEPH. Liczby te można zmodyfikować zgodnie z charakterystyką kraju (rozkład populacji, utrudnienia geograficzne itp.).

Tabela 34. Zalecenia dotyczące ośrodka referencyjnego w zakresie nadciśnienia płucnego

Zalecenie	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 bezpośrednio komunikację i ustalone sposoby kierowania pacjentów do innych jednostek opieki zdrowotnej (np. oddział/klinika leczący choroby tkanki łąkowej, 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 na miesiąc	Ila	C
Ośrodek referencyjny powinien przeprowadzać co najmniej 20 testów wazoreaktywności rocznie u chorych z PAH	Ila	C
Ośrodek referencyjny powinien uczestniczyć w wieloośrodkowych badaniach klinicznych dotyczących PAH, w tym w badaniach klinicznych fazy II i III	Ila	C

^a klasa zaleceń^b poziom wiarygodności

- Zaplecze i umiejętności ośrodka referencyjnego [180]:
- Opiekę w ośrodku referencyjnym zapewnia zespół wielospecjalistyczny, obejmujący co najmniej:
 - dwóch lekarzy konsultantów (zwykle jeden lub obaj są kardiologami lub pneumonologami) zajmujących się szczególnie PH,
 - wyspecjalizowaną pielęgniarkę kliniczną,
 - radiologa umiającego prawidłowo oceniać badania obrazowe stosowane w PH,
 - kardiologa z doskonałą znajomością echokardiografii,
 - 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 z odpowiednim doświadczeniem i umiejętnościami,
 - specjalistyczną przychodnię,
 - oddział ratunkowy/izbę przyjęć przypadków nagłych,
 - dostępny diagnostykę laboratoryjną, w tym echokardiografię, badania CT, obrazowe badania radioizotopowe, obrazowanie rezonansu magnetycznego, ultrasonografię, próby wysiłkowe, próby czynnościowe

- układu oddechowego i pracownię cewnikowania serca (o odpowiednim doświadczeniu z wykonywaniem testów wazoreaktywności),
- dostęp do pełnego zakresu swoistych dla PAH metod leczenia w danym kraju.
- (3) Ustalone sposoby komunikowania się (np. kryteria kierowania chorych, ścieżka kierowania chorych i protokoły postępowania klinicznego) z innymi klinikami/oddziałami, które nie muszą mieścić się w tym samym ośrodku:
- zakład genetyki (dla celów naukowych),
 - kliniki/oddziały leczące choroby tkanki łącznej,
 - zakład/poradnia planowania rodziny,
 - kliniki/oddziały wykonujące PEA,
 - kliniki/oddziały przeszczepiające płuca,
 - poradnia wrodzonych wad serca u dorosłych.
- (4) Od ośrodka referencyjnego wymaga się prowadzenia programu audytu klinicznego, oceniającego wyniki postępowania i obejmującego analizę przeżywalności.
- (5) Ośrodki referencyjne będą brać udział w zespołowych badaniach naukowych w dziedzinie PAH, w tym w badaniach klinicznych fazy II i III.
- (6) Ośrodki referencyjne zapewnią regularne szkolenie w zakresie wszystkich aspektów klinicznych PAH skierowane do właściwych pracowników ochrony zdrowia.
- (7) Ośrodki referencyjne nawiążą współpracę z krajowymi i/lub europejskimi stowarzyszeniami chorych z PH.

Zalecenia dotyczące referencyjnego ośrodka PH podsumowano w Tabeli 34.

Tekst CME „Wytyczne dotyczące rozpoznawania i leczenia nadciśnienia płucnego” uzyskał akredytację *the European Board for Accreditation in Cardiology* (EBAC). EBAC pracuje zgodnie ze standardami jakości wyznaczonymi przez *the European Accreditation Council for Continuing Medical Education* (EACCME), która jest instytucją w ramach *the European Union of Medical Specialists* (UEMS). Zgodnie z wytycznymi EBAC/EACCME wszyscy autorzy biorący udział w programie ujawnili możliwe konflikty interesów, które mogłyby spowodować wyrażenie tendencyjnej opinii w tym artykule. *The Organizing Committee* jest odpowiedzialny za zagwarantowanie, że wszystkie możliwe konflikty interesów istotne dla realizacji tego programu zostały deklarowane przez uczestników jeszcze przed podjęciem działań w ramach CME.

Zapytania do CME dotyczące tego artykułu są dostępne na stronach internetowych *European Heart Journal* <http://cme.oxfordjournals.org/cgi/hierarchy/oupcmenode;ehj> i ESC <http://www.escardio.org/guidelines>.

Piśmiennictwo

1. Simonneau G, Robbins I, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, Elliott CG, Gaine S, Gladwin MT, Jing ZC, Krowka MJ, Langleben D, Nakanishi N, Souza R. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: S43–S54.
2. Hachulla E, Gressin V, Guillemin L, Carpentier P, Diot E, Sibilia J, Kahan A, Cabane J, Frances C, Launay D, Mouthon L, Allanore Y, Kiet PT, Clerson P, de Groote P, Humbert M. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: A French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 3792–3800.
3. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, Yaici A, Weitzenblum E, Cordier JF, Chabot F, Dromer C, Pison C, Reynaud-Gaubert M, Haloun A, Laurent M, Hachulla E, Simonneau G. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1023–1030.
4. Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJV, Caballero L, Stewart S. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2007; 30: 104–109.
5. Duffels MGJ, Engelfriet PM, Berger RMF, van Loon RLE, Hoendermis E, Vriend JWJ, van der Velde ET, Bresser P, Mulder BJM. Pulmonary arterial hypertension in congenital heart disease: an epidemiologic perspective from a Dutch registry. *Int J Cardiol* 2007; 120: 198–204.
6. Condliffe R, Kiely DG, Gibbs JS, Corris PA, Peacock AJ, Jenkins DP, Hodgkins D, Goldsmith K, Hughes RJ, Sheares K, Tsui SSL, Armstrong JJ, Torpy C, Crackett R, Carlin CM, Das C, Coghlan JG, Pepke-Zaba J. Improved outcomes in medically and surgically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 1122–1127.
7. Hatano S, Strasser T. World Health Organization 1975. Primary pulmonary hypertension. Geneva: WHO; 1975.
8. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, Fishman AP, Goldring RM, Groves BM, Kernis JT. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991; 115: 343–349.
9. 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; doi: 10.1183/09031936.00145608.
10. Badesch BD, Champion HC, Gomez-Sanchez MA, Hoeper M, Loyd J, Manes A, McGoon M, Naeije R, Olschewski H, Oudiz R, Torbicki A. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: S55–S56.
11. Naeije R, Melot C, Niset G, Delcroix M, Wagner PD. Mechanisms of improved arterial oxygenation after peripheral chemoreceptor stimulation during hypoxic exercise. *J Appl Physiol* 1993; 74: 1666–1671.
12. Oudiz RJ. Pulmonary hypertension associated with left-sided heart disease. *Clin Chest Med* 2007; 28: 233–241.
13. Simonneau G, Galie` N, Rubin LJ, Langleben D, Seeger W, Domenighetti G, Gibbs S, Lebrec D, Speich R, Beghetti M, Rich S, Fishman A. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: S5–S12.

14. Machado RD, Aldred MA, James V, Harrison RE, Patel B, Schwalbe EC, Gruenig E, Janssen B, Koehler R, Seeger W, Eickelberg O, Olschewski H, Elliott CG, Glissmeyer E, Carlquist J, Kim M, Torbicki A, Fijalkowska A, Szewczyk G, Parma J, Abramowicz MJ, Galie N, Morisaki H, Kyotani S, Nakanishi N, Morisaki T, Humbert M, Simonneau G, Sitbon O, Soubrier F, Coulet F, Morrell NW, Trembath RC. Mutations of the TGF-beta type II receptor BMPR2 in pulmonary arterial hypertension. *Hum Mutat* 2006; 27: 121–132.
15. Machado R, Eickelberg O, Elliott CG, Geraci M, Hanoaka M, Loyd J, Newman J, Phillips JA, Soubrier F, Trembath R, Chung WK. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: S32–S42.
16. Galiè N, Manes A, Palazzini M, Negro L, Marinelli A, Gambetti S, Mariucci E, Donti A, Branzi A, Picchio FM. Management of pulmonary arterial hypertension associated with congenital systemic-to-pulmonary shunts and Eisenmenger's syndrome. *Drugs* 2008; 68: 1049–1066.
17. Lapa MS, Ferreira EV, Jardim C, Martins BC, Arakaki JS, Souza R. [Clinical characteristics of pulmonary hypertension patients in two reference centers in the city of Sao Paulo]. *Rev Assoc Med Bras* 2006; 52: 139–143.
18. Gladwin MT, Sachdev V, Jison ML, Shizukuda Y, Plehn JF, Minter K, Brown B, Coles WA, Nichols JS, Ernst I, Hunter LA, Blackwelder WC, Schechter AN, Rodgers GP, Castro O, Ognibene FP. Pulmonary hypertension as a risk factor for death in patients with sickle cell disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 886–895.
19. Reiter CD, Wang X, Tanus-Santos JE, Hogg N, Cannon RO III, Schechter AN, Gladwin MT. Cell-free hemoglobin limits nitric oxide bioavailability in sickle-cell disease. *Nat Med* 2002; 8: 1383–1389.
20. Pietra GG, Capron F, Stewart S, Leone O, Humbert M, Robbins IM, Reid LM, Tuder RM. Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: S25–S32.
21. Tuder RM, Abman SH, Braun T, Capron F, Stevens T, Thistlethwaite PA, Haworth S. Pulmonary circulation: development and pathology. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: S3–S9.
22. Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2001; 345: 1465–1472.
23. Galie N, Kim NHS. Pulmonary microvascular disease in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 571–576.
24. Humbert M, Morrell NW, Archer SL, Stenmark KR, MacLean MR, Lang IM, Christman BW, Weir EK, Eickelberg O, Voelkel NF, Rabinovitch M. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: S13–S24.
25. Hassoun PM, Mouthon L, Barbera JA, Eddahibi S, Flores SC, Grimminger F, Lloyd-Jones P, Maitland ML, Michelakis E, Morrell N, Newman B, Rabinovitch M, Schermuly R, Stenmark KR, Voelkel N, Yuan JX, Humbert M. Inflammation, growth factors, and pulmonary vascular remodeling. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: S10–S19.
26. Morrell N, Adnot S, Archer S, Dupuis J, Jones P, MacLean MR, McMurtry IF, Stenmark KR, Thistlethwaite PA, Weissmann N, Yuan JX, Weir EK. Cellular and molecular basis of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: S20–S31.
27. Delgado JF, Conde E, Sanchez V, Lopez-Rios F, Gomez-Sanchez MA, Escribano P, Sotelo T, Gomez de la Camara A, Cortina J, de la Calzada CS. Pulmonary vascular remodeling in pulmonary hypertension due to chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2005; 7: 1011–1016.
28. Lang IM. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension—not so rare after all. *N Engl J Med* 2004; 350: 2236–2238.
29. Gabbay E, Yeow W, Playford D. Pulmonary arterial hypertension (PAH) is an uncommon cause of pulmonary Hypertension (PH) in an unselected population: the Armadale echocardiography study. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: A713.
30. Sztrymf B, Coulet F, Girerd B, Yaici A, Jais X, Sitbon O, Montani D, Souza R, Simonneau G, Soubrier F, Humbert M. Clinical outcomes of pulmonary arterial hypertension in carriers of BMPR2 mutation. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 1377–1383.
31. Trembath RC, Thomson JR, Machado RD, Morgan NV, Atkinson C, Winship I, Simonneau G, Galie N, Loyd JE, Humbert M, Nichols WC, Morrell NW, Berg J, Manes A, McGaughan J, Pauculo M, Wheeler L. Clinical and molecular genetic features of pulmonary hypertension in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med* 2001; 345: 325–334.
32. Ghio S, Gavazzi A, Campana C, Inserra C, Klersy C, Sebastiani R, Arbustini E, Recusani F, Tavazzi L. 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.
33. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, Butchart E, Dion R, Filippatos G, Flachskampf F, Hall R, Jung B, Kasprzak J, Nataf P, Tornos P, Torracca L, Wenink A, Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology; ESC Committee for Practice Guidelines. Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007; 28: 230–268.
34. Eddahibi S, Chaouat A, Morrell N, Fadel E, Fuhrman C, Bugnet AS, Darteville P, Housset B, Hamon M, Weitzenblum E, Adnot S. Polymorphism of the serotonin transporter gene and pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation* 2003; 108: 1839–1844.
35. Thabut G, Dauriat G, Stern JB, Logeart D, Le'vy A, Marrash-Chahla R, Mal H. Pulmonary hemodynamics in advanced COPD candidates for lung volume reduction surgery or lung transplantation. *Chest* 2005; 127: 1531–1536.
36. Chaouat A, Bugnet AS, Kadaoui N, Schott R, Enache I, Ducloux A, Ehrhart M, Kessler R, Weitzenblum E. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 189–194.
37. Lettieri CJ, Nathan SD, Barnett SD, Ahmad S, Shorr AF. Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2006; 129: 746–752.
38. Cottin V, Nunes H, Brillet PY, Delaval P, Devouassoux G, Tillie-Leblond I, Israel-Biet D, Court-Fortune, Valeyre D, Cordier JF. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur Respir J* 2005; 26: 586–593.
39. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, Albanese P, Biasiolo A, Pegoraro C, Iliceto S, Prandoni P. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004; 350: 2257–2264.
40. Hoeper MM, Mayer E, Simonneau G, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2006; 113: 2011–2020.
41. Bristow MR, Minobe W, Rasmussen R, Larrabee P, Skerl L, Klein JW, Anderson FL, Murray J, Mestroni L, Karwande SV. Beta-adrenergic neuroeffector abnormalities in the failing human heart are produced by local rather than systemic mechanisms. *J Clin Invest* 1992; 89: 803–815.

42. Keogh A, Benza RL, Corris P, Dartevelle P, Frost A, Kim NH, Lang IM, Pepke-Zaba J, Sandoval J, Mayer E. Interventional and surgical modalities of treatment in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: S67–S77.
43. Abraham WT, Reynolds MV, Gottschall B, Badesch DB, Wynne KM, Groves BM, Lowes BD, Bristow MR, Perryman MB, Voelkel NF. Importance of angiotensin-converting enzyme in pulmonary hypertension. *Cardiology* 1995; 10(Suppl. 1): 9–15.
44. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, Fishman AP, Goldring RM, Groves BM, Koerner SK. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med* 1987; 107: 216–223.
45. Gaine SP, Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension [published erratum appears in *Lancet* 1999;353:74]. *Lancet* 1998; 352: 719–725.
46. Tongers J, Schwerdtfeger B, Klein G, Kempf T, Schaefer A, Knapp JM, Niehaus M, Korte T, Hoepfer MM. Incidence and clinical relevance of supraventricular tachyarrhythmias in pulmonary hypertension. *Am Heart J* 2007; 153: 127–132.
47. Fisher MR, Forfia PR, Chamera E, Houston-Harris T, Champion HC, Girgis RE, Corretti MC, Hassoun PM. Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. *Am J Resp Crit Care Med* 2009; 179: 615–621.
48. McQuillan BM, Picard MH, Leavitt M, Weyman AE. Clinical correlates and reference intervals for pulmonary artery systolic pressure among echocardiographically normal subjects. *Circulation* 2001; 104: 2797–2802.
49. Sitbon O, Lascoux-Combe C, Delfraissy JF, Yeni PG, Raffi F, De ZD, Gressin V, Clerson P, Sereni D, Simonneau G. Prevalence of HIV-related pulmonary arterial hypertension in the current antiretroviral therapy era. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 108–113.
50. Mukerjee D, St George D, Knight C, Davar J, Wells AU, Du Bois RM, Black CM, Coghlan JG. Echocardiography and pulmonary function as screening tests for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Rheumatology* 2004; 43: 461–466.
51. Launay D, Mouthon L, Hachulla E, Pagnoux C, de Groote P, Remy-Jardin M, Matran R, Lambert M, Queyrel V, Morell-Dubois S, Guillemin L, Hatron PY. Prevalence and characteristics of moderate to severe pulmonary hypertension in systemic sclerosis with and without interstitial lung disease. *J Rheumatol* 2007; 34: 1005–1011.
52. Grunig E, Weissmann S, Ehlken N, Fijalkowska A, Fischer C, Fourme T, Galie N, Ghofrani A, Harrison RE, Huez S, Humbert M, Janssen B, Kober J, Koehler R, Machado RD, Mereles D, Naeije R, Olschewski H, Provencher S, Reichenberger F, Retailleau K, Rocchi G, Simonneau G, Torbicki A, Trembath R, Seeger W. 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.
53. Tunariu N, Gibbs SJR, Win Z, Gin-Sing W, Graham A, Gishen P, Al-Nahhas A. 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.
54. Resten A, Maitre S, Humbert M, Rabiller A, Sitbon O, Capron F, Simonneau G, Musset D. Pulmonary hypertension: CT of the chest in pulmonary venoocclusive disease. *Am J Roentgenol* 2004; 183: 65–70.
55. Dartevelle P, Fadel E, Mussot S, Chapelier A, Herve P, de Perrot M, Cerrina J, Ladurie FL, Lehouerou D, Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2004; 23: 637–648.
56. 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* 2009; 71: 49–54.
57. Marcus JT, Gan CT, Zwanenburg JJ, Boonstra A, Allaart CP, Götte MJW, Vonk-Noordegraaf A. Interventricular mechanical asynchrony in pulmonary arterial hypertension: left-to-right delay in peak shortening is related to right ventricular overload and left ventricular underfilling. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 750–757.
58. Torbicki A. Cardiac magnetic resonance in pulmonary arterial hypertension: a step in the right direction. *Eur Heart J* 2007; 28: 1187–1189.
59. Rich S, Kieras K, Groves B, Stobo JD, Brundage B. Antinuclear antibodies in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8: 1307–1311.
60. Chu JW, Kao PN, Faul JL, Doyle RL. High prevalence of autoimmune thyroid disease in pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2002; 122: 1668–1673.
61. Albrecht T, Blomley MJ, Cosgrove DO, Taylor-Robinson SD, Jayaram V, Eckersley R, Urbank A, Butler-Barnes J, Patel N. Non-invasive diagnosis of hepatic cirrhosis by transit-time analysis of an ultrasound contrast agent. *Lancet* 1999; 353: 1579–1583.
62. Naeije R. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension. *Swiss Med Wkly* 2003; 133: 163–169.
63. Hoepfer MM, Lee SH, Voswinckel R, Palazzini M, Jais X, Marinelli A, Barst RJ, Ghofrani HA, Jing ZC, Opitz C, Seyfarth HJ, Halank M, McLaughlin V, Oudiz RJ, Ewert R, Wilkens H, Kluge S, Bremer HC, Baroke E, Rubin LJ. Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2546–2552.
64. Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, Marino P, Smiseth OA, De Keulenaer G, Leite-Moreira AF, Borbely A, Edes I, Handoko ML, Heymans S, Pezzali N, Pieske B, Dickstein K, Fraser AG, Brutsaert DL. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007; 28: 2539–2550.
65. 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.
66. Sitbon O, Humbert M, Jais X, loos V, Hamid AM, Provencher S, Garcia G, Parent F, Herve P, Simonneau G. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005; 111: 3105–3111.
67. Galie N, Ussia G, Passarelli P, Parlangeli R, Branzi A, Magnani B. Role of pharmacologic tests in the treatment of primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1995; 75: 55A–62A.
68. McLaughlin VV, Genthner DE, Panella MM, Rich S. Reduction in pulmonary vascular resistance with long-term epoprostenol (prostacyclin) therapy in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1998; 338: 273–277.
69. McLaughlin VV, Presberg KW, Doyle RL, Abman SH, McCrory DC, Fortin T, Ahearn GS. Prognosis of pulmonary arterial hypertension ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004; 126: 78S–92S.
70. Eysmann SB, Palevsky HI, Reichek N, Hackney K, Douglas PS. Two-dimensional and Doppler-echocardiographic and cardiac

- catheterization correlates of survival in primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1989; 80: 353–360.
71. Raymond RJ, Hinderliter AL, Willis PW, Ralph D, Caldwell EJ, Williams W, Ettinger NA, Hill NS, Summer WR, de Boisblanc B, Schwartz T, Koch G, Clayton LM, Jobsis MM, Crow JW, Long W. Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1214–1219.
 72. Tei C, Dujardin KS, Hodge DO, Bailey KR, McGoon MD, Tajik AJ, Seward SB. Doppler echocardiographic index for assessment of global right ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr* 1996; 9: 838–847.
 73. Yeo TC, Dujardin KS, Tei C, Mahoney DW, McGoon MD, Seward JB. Value of a Doppler-derived index combining systolic and diastolic time intervals in predicting outcome in primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1998; 81: 1157–1161.
 74. Forfia PR, Fisher MR, Mathai SC, Houston-Harris T, Hemnes AR, Borlaug BA, Chamera E, Corretti MC, Champion HC, Abraham TP, Girgis RE, Hassoun PM. Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 1034–1041.
 75. Wensel R, Opitz CF, Anker SD, Winkler J, Hoffken G, Kleber FX, Sharma R, Hummel M, Hetzer R, Ewert R. Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension: importance of cardiopulmonary exercise testing. *Circulation* 2002; 106: 319–324.
 76. Barst RJ, McGoon M, Torbicki A, Sitbon O, Krowka MJ, Olschewski H, Gaine S. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: S40–S47.
 77. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 111–117.
 78. Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Fujita M, Nakanishi N, Miyatake K. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 487–492.
 79. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, Parent F, Garcia G, Herve P, Rainisio M, Simonneau G. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 780–788.
 80. Paciocco G, Martinez F, Bossone E, Pielsticker E, Gillespie B, Rubenfire M. Oxygen desaturation on the six-minute walk test and mortality in untreated primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2001; 17: 647–652.
 81. Oudiz RJ, Barst RJ, Hansen JE, Sun XG, Garofano R, Wu X, Wasserman K. Cardiopulmonary exercise testing and six-minute walk correlations in pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol* 2006; 97: 123–126.
 82. Barst RJ, McGoon M, McLaughlin VV, Tapson V, Rich S, Rubin L, Wasserman K, Oudiz R, Shapiro S, Robbins I, Channick R, Badesch BD, Rayburn BK, Flinchbaugh R, Sigman J, Arneson K, Jeffs R, for the Beraprost Study Group. Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 2125.
 83. Barst RJ, Langleben D, Frost A, Horn EM, Oudiz R, Shapiro S, McLaughlin V, Hill N, Tapson VF, Robbins IM, Zwicke D, Duncan B, Dixon RA, Frumkin LR. Sitaxsentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 441–447.
 84. Ross RM. ATS/ACCP statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 1451.
 85. Palange P, Ward SA, Carlsen KH, Casaburi R, Gallagher CG, Gosselink R, O'Donnell DE, Puente-Maestu L, Schols AM, Singh S, Whipp BJ. Recommendations on the use of exercise testing in clinical practice. *Eur Respir J* 2007; 29: 185–209.
 86. Voelkel MA, Wynne KM, Badesch DB, Groves BM, Voelkel NF. Hyperuricemia in severe pulmonary hypertension. *Chest* 2000; 117: 19–24.
 87. Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Kakishita M, Fukushima K, Okano Y, Nakanishi N, Miyatake K, Kangawa K. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2000; 102: 865–870.
 88. Williams MH, Handler CE, Akram R, Smith CJ, Das C, Smees J, Nair D, Denton CP, Black CM, Coghlan JG. Role of N-terminal brain natriuretic peptide (N-TproBNP) in scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2006; 27: 1485–1494.
 89. Fijalkowska A, Kurzyna M, Torbicki A, Szewczyk G, Florczyk M, Pruszczyk P, Szturmowicz M. Serum N-terminal brain natriuretic peptide as a prognostic parameter in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 2006; 129: 1313–1321.
 90. Andreassen AK, Wergeland R, Simonsen S, Geiran O, Guevara C, Ueland T. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as an indicator of disease severity in a heterogeneous group of patients with chronic precapillary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 2006; 98: 525–529.
 91. Torbicki A, Kurzyna M, Kuca P, Fijalkowska A, Sikora J, Florczyk M, Pruszczyk P, Burakowski J, Wawrzynska L. Detectable serum cardiac troponin T as a marker of poor prognosis among patients with chronic precapillary pulmonary hypertension. *Circulation* 2003; 108: 844–848.
 92. Lankeit M, Dellas C, Panzenbock A, Skoro-Sajer N, Bonderman D, Olschewski M, Schafer K, Puls M, Konstantinides S, Lang IM. Heart-type fatty acid-binding protein for risk assessment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2008; 31: 1024–1029.
 93. Nickel N, Kempf T, Tapken H, Tongers J, Laenger F, Lehmann U, Golpon H, Olsson K, Wilkins MR, Gibbs JS, Hoeper MM, Wollert KC. Growth differentiation factor-15 in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 534–541.
 94. McLaughlin VV, McGoon MD. Pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2006; 114: 1417–1431.
 95. Sitbon O, McLaughlin VV, Badesch DB, Barst RJ, Black C, Galie N, Humbert M, Rainisio M, Rubin LJ, Simonneau G. 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.
 96. Sun XG, Hansen JE, Oudiz R, Wasserman K. Exercise pathophysiology in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2001; 104: 429–435.
 97. McLaughlin VV, Shillington A, Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation* 2002; 106: 1477–1482.
 98. McLaughlin VV, Sitbon O, Badesch DB, Barst RJ, Black C, Galie N, Rainisio M, Simonneau G, Rubin LJ. Survival with first-line bosentan in patients with primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2005; 25: 244–249.
 99. Galie N, Manes A, Negro L, Palazzini M, Bacchi Reggiani ML, Branzi A. A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2009; 30: 394–403.

100. Loewe B, Graefe K, Ufer C, Kroenke K, Grünig E, Herzog W, Borst MM. Anxiety and depression in patients with pulmonary hypertension. *Psychosom Med* 2004; 66: 831–836.
101. Mereles D, Ehlken N, Kreuzer S, Ghofrani S, Hoepfer MM, Halank M, Meyer FJ, Karger G, Buss J, Juenger J, Holzappel N, Opitz C, Winkler J, Herth FFJ, Wilkens H, Katus HA, Olschewski H, Grünig E. Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Circulation* 2006; 114: 1482–1489.
102. The Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases During Pregnancy of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J* 2003; 24: 761–781.
103. Bedard E, Dimopoulos K, Gatzoulis MA. Has there been any progress made on pregnancy outcomes among women with pulmonary arterial hypertension? *Eur Heart J* 2009; 30: 256–265.
104. Thorne S, Nelson-Piercy C, MacGregor A, Gibbs S, Crowhurst J, Panay N, Rosenthal E, Walker F, Williams D, de Swiet M, Guillebaud J. Pregnancy and contraception in heart disease and pulmonary arterial hypertension. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2006; 32: 75–81.
105. Bendayan D, Hod M, Oron G, Sagie A, Eidelman L, Shitrit D, Kramer MR. Pregnancy outcome in patients with pulmonary arterial hypertension receiving prostacyclin therapy. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 1206–1210.
106. Bonnin M, Mercier FJ, Sitbon O, Roger-Christoph S, Jais X, Humbert M, Audibert F, Frydman R, Simonneau G, Benhamou D. Severe pulmonary hypertension during pregnancy: mode of delivery and anesthetic management of 15 consecutive cases. *Anesthesiology* 2005; 102: 1133–1137.
107. Fuster V, Steele PM, Edwards WD, Gersh BJ, McGoon MD, Frye RL. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation* 1984; 70: 580–587.
108. Herve P, Humbert M, Sitbon O, Parent F, Nunes H, Legal C, Garcia G, Simonneau G. Pathobiology of pulmonary hypertension: the role of platelets and thrombosis. *Clin Chest Med* 2001; 22: 451–458.
109. Hoepfer MM, Sosada M, Fabel H. Plasma coagulation profiles in patients with severe primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 1998; 12: 1446–1449.
110. Huber K, Beckmann R, Frank H, Kneussl M, Mlczoch J, Binder BR. Fibrinogen, t-PA, and PAI-1 plasma levels in patients with pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 929–933.
111. Sandoval J, Aguirre JS, Pulido T, Martinez-Guerra ML, Santos E, Alvarado P, Rosas M, Bautista E. Nocturnal oxygen therapy in patients with the Eisenmenger syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1682–1687.
112. Weitzenblum E, Sautegau A, Ehrhart M, Mammosser M, Pelletier A. 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.
113. Rich S, Seidlitz M, Dodin E, Osimani D, Judd D, Genthner D, McLaughlin V, Francis G. The short-term effects of digoxin in patients with right ventricular dysfunction from pulmonary hypertension. *Chest* 1998; 114: 787–792.
114. Mukerjee D, St George D, Coleiro B, Knight C, Denton CP, Davar J, Black CM, Coghlan JG. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1088–1093.
115. 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.
116. Galie N, Manes A, Branzi A. Prostanoids for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Med* 2003; 2: 123–137.
117. Rubin LJ, Mendoza J, Hood M, McGoon M, Barst R, Williams WB, Diehl JH, Crow J, Long W. Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol). Results of a randomized trial. *Ann Intern Med* 1990; 112: 485–491.
118. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB, Groves BM, Tapson VF, Bourge RC, Brundage BH. 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.
119. Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, Brundage BH, Rubin LJ, Wigley FM, Rich S, Barst RJ, Barrett PS, Kral KM, Jobsis MM, Loyd JE, Murali S, Frost A, Girgis R, Bourge RC, Ralph DD, Elliott CG, Hill NS, Langleben D, Schilz RJ, McLaughlin VV, Robbins IM, Groves BM, Shapiro S, Medsger TA Jr. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000; 132: 425–434.
120. Rosenzweig EB, Kerstein D, Barst RJ. Long-term prostacyclin for pulmonary hypertension with associated congenital heart defects. *Circulation* 1999; 99: 1858–1865.
121. Krowka MJ, Frantz RP, McGoon MD, Severson C, Plevak DJ, Wiesner RH. Improvement in pulmonary hemodynamics during intravenous epoprostenol (prostacyclin): a study of 15 patients with moderate to severe portopulmonary hypertension. *Hepatology* 1999; 30: 641–648.
122. Nunes H, Humbert M, Sitbon O, Morse JH, Deng Z, Knowles JA, Le Gall C, Parent F, Garcia G, Herve P, Barst RJ, Simonneau G. Prognostic factors for survival in human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 1433–1439.
123. Cabrol S, Souza R, Jais X, Fadel E, Ali RHS, Humbert M, Dartevelle P, Simonneau G, Sitbon O. Intravenous epoprostenol in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2007; 26: 357–362.
124. Doran AK, Ivy DD, Barst RJ, Hill N, Murali S, Benza RL. 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.
125. Olschewski H, Simonneau G, Galie N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, Nikkho S, Sitbon O, Speich R, Hoepfer M, Behr J, Winkler J, Seeger W, for the AIR Study Group. Inhaled iloprost in severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002; 347: 322–329.
126. McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A, Tapson VF, Murali S, Channick RN, Badesch DB, Barst RJ, Hsu HH, Rubin LJ. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 1257–1263.
127. Higenbottam T, Butt AY, McMahon A, Westerbeck R, Sharples L. Long-term intravenous prostaglandin (epoprostenol or iloprost) for treatment of severe pulmonary hypertension. *Heart* 1998; 80: 151–155.

128. Simonneau G, Barst RJ, Galie N, Naeije R, Rich S, Bourge RC, Keogh A, Oudiz R, Frost A, Blackburn SD, Crow JW, Rubin LJ. 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.
129. Barst RJ, Galie N, Naeije R, Simonneau G, Jeffs R, Arneson C, Rubin LJ. Longterm outcome in pulmonary arterial hypertension patients treated with subcutaneous treprostinil. *Eur Respir J* 2006; 28: 1195–1203.
130. Lang I, Gomez-Sanchez M, Kneussl M, Naeije R, Escribano P, Skoro-Sajer N, Vachieri JL. Efficacy of long-term subcutaneous treprostinil sodium therapy in pulmonary hypertension. *Chest* 2006; 129: 1636–1643.
131. Tapson VF, Gomberg-Maitland M, McLaughlin VV, Benza RL, Widlitz AC, Krichman A, Barst RJ. Safety and efficacy of IV treprostinil for pulmonary arterial hypertension: a prospective, multicenter, open-label, 12-Week trial. *Chest* 2006; 129: 683–688.
132. Sitbon O, Manes A, Jais X, Palladini M, Humbert M, Presotto L, Paillette L, Zaccardelli D, Davis G, Jeffs R, Simonneau G, Galie N. Rapid switch from intravenous epoprostenol to intravenous treprostinil in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2007; 49: 1–5.
133. McLaughlin V, Rubin L, Benza RL, Channick R, Vosswinkel R, Tapson V, Robbins I, Olschewski H, Seeger W. TRIUMPH I: efficacy and safety of inhaled treprostinil sodium in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 177: A965.
134. Galie N, Humbert M, Vachieri JL, Vizza CD, Kneussl M, Manes A, Sitbon O, Torbicki A, Delcroix M, Naeije R, Hoepfer M, Chaouat A, Morand S, Besse B, Simonneau G. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1496–1502.
135. Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D, Michel RP, Levy R, Shennib H, Kimura S, Masaki T, Duguid WP, Stewart DJ. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1993; 328: 1732–1739.
136. 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.
137. Galie N, Manes A, Branzi A. The endothelin system in pulmonary arterial hypertension. *Cardiovasc Res* 2004; 61: 227–237.
138. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, Robbins IM, Frost A, Tapson VF, Badesch DB, Roux S, Rainisio M, Bodin F, Rubin LJ. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2001; 358: 1119–1123.
139. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galie N, Black CM, Keogh A, Pulido T, Frost A, Roux S, Leconte I, Landzberg M, Simonneau G. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002; 346: 896–903.
140. Humbert M, Barst RJ, Robbins IM, Channick RN, Galie N, Boonstra A, Rubin LJ, Horn EM, Manes A, Simonneau G. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur Respir J* 2004; 24: 353–359.
141. Galie N, Rubin LJ, Hoepfer M, Jansa P, Al-Hiti H, Meyer GMB, Chiossi E, Kusic-Pajic A, Simonneau G. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 2093–2100.
142. Galie N, Beghetti M, Gatzoulis MA, Granton J, Berger RMF, Lauer A, Chiossi E, Landzberg M, for the Bosentan Randomized Trial of Endothelin Antagonist Therapy. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation* 2006; 114: 48–54.
143. Barst RJ, Langleben D, Badesch D, Frost A, Lawrence EC, Shapiro S, Naeije R, Galie N. Treatment of pulmonary arterial hypertension with the selective endothelin-A receptor antagonist sitaxsentan. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 2049–2056.
144. Benza RL, Barst RJ, Galie N, Frost A, Girgis RE, Highland KB, Strange C, Black CM, Badesch DB, Rubin L, Fleming TR, Naeije R. Sitaxsentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a one year, prospective, open label, observation of outcome and survival. *Chest* 2008; 134: 775–782.
145. Galie N, Badesch BD, Oudiz R, Simonneau G, McGoon M, Keogh A, Frost A, Zwicke D, Naeije R, Shapiro RS, Olschewski H, Rubin L. Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 529–535.
146. Galie N, Olschewski H, Oudiz RJ, Torres F, Frost A, Ghofrani HA, Badesch DB, McGoon MD, McLaughlin VV, Roecker EB, Gerber MJ, Dufton C, Wiens BL, Rubin LJ. 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.
147. McGoon M, Frost A, Oudiz R, Badesch BD, Galie N, Olschewski H, McLaughlin VV, Gerber MJ, Dufton C, Despaigne DJ, Rubin LJ. Ambrisentan therapy in patients with pulmonary arterial hypertension who discontinued bosentan or sitaxsentan due to liver function test abnormalities. *Chest* 2009; 135: 122–129.
148. Wharton J, Strange JW, Moller GMO, Growcott EJ, Ren X, Franklyn AP, Phillips SC, Wilkins MR. Antiproliferative effects of phosphodiesterase type 5 inhibition in human pulmonary artery cells. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 105–113.
149. Tantini B, Manes A, Fiumana E, Pignatti C, Guarnieri G, Zannoli R, Branzi A, Galie N. Antiproliferative effect of sildenafil on human pulmonary artery smooth muscle cells. *Basic Res Cardiol* 2005; 100: 131–138.
150. Ghofrani HA, Voswinckel R, Reichenberger F, Olschewski H, Haredza P, Karadas B, Schermuly RT, Weissmann N, Seeger W, Grimminger F. 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.
151. Bhatia S, Frantz RP, Severson CJ, Durst LA, McGoon MD. Immediate and longterm hemodynamic and clinical effects of sildenafil in patients with pulmonary arterial hypertension receiving vasodilator therapy. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 1207–1213.
152. Michelakis ED, Tymchak W, Noga M, Webster L, Wu XC, Lien D, Wang SH, Modry D, Archer SL. Long-term treatment with oral sildenafil is safe and improves functional capacity and hemodynamics in patients with pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2003; 108: 2066–2069.
153. Ghofrani HA, Schermuly RT, Rose F, Wiedemann R, Kohstall MG, Kreckel A, Olschewski H, Weissmann N, Enke B, Ghofrani S, Seeger W, Grimminger F. Sildenafil for long-term treatment of nonoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 1139–1141.
154. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, Fleming T, Parpia T, Burgess G, Branzi A, Grimminger F, Kurzyna M,

- Simonneau G, the Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER) Study Group. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *New Engl J Med* 2005; 353: 2148–2157.
155. Badesch DB, Hill NS, Burgess G, Rubin LJ, Barst RJ, Galie N, Simonneau G. Sildenafil for pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *J Rheumatol* 2007; 34: 2417–2422.
 156. Simonneau G, Rubin L, Galie N, Barst RJ, Fleming T, Frost A, Engel PJ, Kramer MR, Burgess G, Collings L, Cossons N, Sitbon O, Badesch BD, for the Pulmonary Arterial Hypertension combination Study of Epoprostenol and Sildenafil (PACES) Study Group. Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. *Ann Intern Med* 2008; 149: 521–530.
 157. Galie N, Brundage B, Ghofrani A, Oudiz R, Simonneau G, Safdar Z, Shapiro RS, White J, Chan M, Beardsworth A, Frumkin LR, Barst R. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2009; 119: 2894–2903.
 158. Ghofrani HA, Rose F, Schermuly RT, Olschewski H, Wiedemann R, Kreckel A, Weissmann N, Ghofrani S, Enke B, Seeger W, Grimminger F. Oral sildenafil as long-term adjunct therapy to inhaled iloprost in severe pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 158–164.
 159. Hoeper MM, Faulenbach C, Golpon H, Winkler J, Welte T, Niedermeyer J. Combination therapy with bosentan and sildenafil in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2004; 24: 1007–1010.
 160. Hoeper M, Taha N, Bekjarova A, Spiekerkoetter E. Bosentan treatment in patients with primary pulmonary hypertension receiving non-parenteral prostanoids. *Eur Respir J* 2003; 22: 330–334.
 161. Mathai SC, Girgis RE, Fisher MR, Champion HC, Houston-Harris T, Zaiman A, Hassoun PM. Addition of sildenafil to bosentan monotherapy in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2007; 29: 469–475.
 162. Hoeper MM, Markevych I, Spiekerkoetter E, Welte T, Niedermeyer J. Goal-oriented treatment and combination therapy for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2005; 26: 858–863.
 163. McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A, Tapson VF, Murali S, Channick RN, Badesch DB, Barst RJ, Hsu HH, Rubin LJ. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 1257–1263.
 164. Hoeper M, Leuchte H, Halank M, Wilkens H, Meyer FJ, Seyfarth HJ, Wensel R, Ripken F, Bremer H, Kluge S, Hoeffken G, Behr J. Combining inhaled iloprost with bosentan in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2006; 4: 691–694.
 165. Paul GA, Gibbs JS, Boobis AR, Abbas A, Wilkins MR. Bosentan decreases the plasma concentration of sildenafil when coprescribed in pulmonary hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 60: 107–112.
 166. Humbert M, Segal ES, Kiely DG, Carlsen J, Schwieren B, Hoeper MM. Results of European post-marketing surveillance of bosentan in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2007; 30: 338–344.
 167. Wrishko RE, Dingemans J, Yu A, Darstein C, Phillips DL, Mitchell ML. Pharmacokinetic interaction between tadalafil and bosentan in healthy male subjects. *J Clin Pharmacol* 2008; 48: 610–618.
 168. Hoeper MM, Galie N, Murali S, Olschewski H, Rubenfire M, Robbins IM, Farber HW, McLaughlin V, Shapiro S, Pepke-Zaba J, Winkler J, Ewert R, Opitz C, Westerkamp V, Vachiery JL, Torbicki A, Behr J, Barst RJ. Outcome after cardiopulmonary resuscitation in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 341–344.
 169. Rozkovec A, Montanes P, Oakley CM. Factors that influence the outcome of primary pulmonary hypertension. *Br Heart J* 1986; 55: 449–458.
 170. Sandoval J, Gaspar J, Pulido T, Bautista E, Martínez Guerra ML, Zeballos M, Palomar A, Go´mez A. 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.
 171. Kurzyrna M, Dabrowski M, Bielecki D, Fijalkowska A, Pruszczyk P, Opolski G, Burakowski J, Florczyk M, Tomkowski WZ, Wawrzynska L, Szturmowicz M, Torbicki A. Atrial septostomy in treatment of end-stage right heart failure in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 2007; 131: 977–983.
 172. Althoff TF, Knebel F, Panda A, McArdle J, Glich V, Franke I, Witt C, Baumann G, Borges AC. Long-term follow-up of a fenestrated Amplatzer atrial septal occluder in pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2008; 133: 283–285.
 173. Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, Conte JV, Corris P, Egan JJ, Egan T, Keshavjee S, Knoop C, Kotloff R, Martinez FJ, Nathan S, Palmer S, Patterson A, Singer L, Snell G, Studer S, Vachiery JL, Glanville AR; Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update – a consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25: 745–755.
 174. Trulock EP, Edwards LB, Taylor DO, Boucek MM, Keck BM, Hertz MI; International Society for Heart and Lung Transplantation. 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.
 175. Waddell TK, Bennett L, Kennedy R, Todd TR, Keshavjee SH. Heart–lung or lung transplantation for Eisenmenger syndrome. *J Heart Lung Transplant* 2002; 21: 731–737.
 176. Barst RJ, Gibbs JS, Ghofrani HA, Hoeper MM, McLaughlin VV, Rubin LJ, Sitbon O, Tapson VF, Galie` N. Updated evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: S78–S84.
 177. Committee for Practice Guidelines (CPG) of the European Society of Cardiology. Recommendations for Task Force Creation and Report Production. A document for Task Force members and expert panels responsible for the creation and production of Guidelines and Expert Consensus Documents Committee for Practice Guidelines (CPG) of the European Society of Cardiology. European Society of Cardiology Website. <http://www.escardio.org/scinfo/Recommendations.pdf>
 178. Konduri GG. New approaches for persistent pulmonary hypertension of newborn. *Clin Perinatol* 2004; 31: 591–611.
 179. Rosenzweig EB, Widlitz A, Barst R. Pulmonary arterial hypertension in children. *Pediatr Pulmonol* 2004; 38: 2–22.
 180. 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: i1–i41.
181. Barst R, Ivy D, Widlitz AC, Moore K, Doran A, Nguyen N, Gaitonde M. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of bosentan in pediatric patients with pulmonary arterial hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 73: 372–382.
 182. Rosenzweig EB, Ivy DD, Widlitz A, Doran A, Claussen LR, Yung D, Abman SH, Morganti A, Nguyen N, Barst RJ. Effects of long-term bosentan in children with pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 697–704.
 183. Humpl T, Reyes JT, Holtby H, Stephens D, Adatia I. Beneficial effect of oral sildenafil therapy on childhood pulmonary arterial hypertension: twelve-month clinical trial of a single-drug, open-label, pilot study. *Circulation* 2005; 111: 3274–3280.
 184. Barst RJ, Maislin G, Fishman AP. Vasodilator therapy for primary pulmonary hypertension in children. *Circulation* 1999; 99: 1197–1208.
 185. Lammers AE, Hislop AA, Flynn Y, Haworth SG. Epoprostenol treatment in children with severe pulmonary hypertension. *Heart* 2007; 93: 739–743.
 186. Ivy DD, Doran AK, Smith KJ, Mallory GB Jr, Beghetti M, Barst RJ, Brady D, Law Y, Parker D, Claussen L, Abman SH. Short- and long-term effects of inhaled iloprost therapy in children with pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 161–169.
 187. Micheletti A, Hislop AA, Lammers A, Bonhoeffer P, Derrick G, Rees P, Haworth SG. Role of atrial septostomy in the treatment of children with pulmonary arterial hypertension. *Heart* 2006; 92: 969–972.
 188. Blanc J, Vouhe P, Bonnet D. Potts shunt in patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2004; 350: 623.
 189. Engelfriet PM, Duffels MGJ, Moller T, Boersma E, Tijssen JGP, Thaulow E, Gatzoulis MA, Mulder BJM. 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.
 190. Beghetti M, Galiè N. Eisenmenger syndrome: a clinical perspective in a new therapeutic era of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 733–740.
 191. Daliento L, Somerville J, Presbitero P, Menti L, Brach-Prever S, Rizzoli G, Stone S. Eisenmenger syndrome. Factors relating to deterioration and death. *Eur Heart J* 1998; 19: 1845–1855.
 192. 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.
 193. Diller GP, Gatzoulis MA. Pulmonary vascular disease in adults with congenital heart disease. *Circulation* 2007; 115: 1039–1050.
 194. Hopkins WE. The remarkable right ventricle of patients with Eisenmenger syndrome. *Coron Artery Dis* 2005; 16: 19–25.
 195. Broberg CS, Ujita M, Prasad S, Li W, Rubens M, Bax BE, Davidson SJ, Bouzas B, Gibbs JS, Burman J, Gatzoulis MA. Pulmonary arterial thrombosis in Eisenmenger syndrome is associated with biventricular dysfunction and decreased pulmonary flow velocity. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 634–642.
 196. Gatzoulis MA, Beghetti M, Galie N, Granton J, Berger RMF, Lauer A, Chiossi E, Landzberg M. 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.
 197. Palazzini M, Manes A, Romanazzi S, Gambetti S, Leci E, Grossi M, Negro L, Ionico T, Branzi A, Galie N. Effects of sildenafil treatment in patients with pulmonary hypertension associated with congenital cardiac shunts. *Eur Heart J* 2007; 28: 308.
 198. Mukhopadhyay S, Sharma M, Ramakrishnan S, Yusuf J, Gupta MD, Bhamri N, Trehan V, Tyagi S. Phosphodiesterase-5 inhibitor in Eisenmenger syndrome: a preliminary observational study. *Circulation* 2006; 114: 1807–1810.
 199. Dorfmueller P, Humbert M, Perros F, Sanchez O, Simonneau G, Muller KM, Capron F. Fibrous remodeling of the pulmonary venous system in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue diseases. *Hum Pathol* 2007; 38: 893–902.
 200. Kawut SM, Taichman DB, Archer-Chicko CL, Palevsky HI, Kimmel SE. Hemodynamics and survival in patients with pulmonary arterial hypertension related to systemic sclerosis. *Chest* 2003; 123: 344–350.
 201. Jais X, Launay D, Yaici A, Le PJ, Tcherakian C, Sitbon O, Simonneau G, Humbert M. 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.
 202. Girgis RE, Frost AE, Hill NS, Horn EM, Langleben D, McLaughlin VV, Oudiz RJ, Robbins IM, Seibold JR, Shapiro S, Tappin VF, Barst RJ. Selective endothelin A receptor antagonism with sitaxsentan for pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 1467–1472.
 203. Oudiz RJ, Schilz RJ, Barst RJ, Galie N, Rich S, Rubin LJ, Simonneau G. Treprostinil, a prostacyclin analogue, in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *Chest* 2004; 126: 420–427.
 204. Herve P, Lebrec D, Brenot F, Simonneau G, Humbert M, Sitbon O, Duroux P. Pulmonary vascular disorders in portal hypertension. *Eur Respir J* 1998; 11: 1153–1166.
 205. Hoeper MM, Krowka MJ, Strassburg CP. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. *Lancet* 2004; 363: 1461–1468.
 206. Krowka MJ, Swanson KL, Frantz RP, McGoon MD, Wiesner RH. Portopulmonary hypertension: results from a 10-year screening algorithm. *Hepatology* 2006; 44: 1502–1510.
 207. Provencher S, Herve P, Jais X, Lebrec D, Humbert M, Simonneau G, Sitbon O. Deleterious effects of beta-blockers on exercise capacity and hemodynamics in patients with portopulmonary hypertension. *Gastroenterology* 2006; 130: 120–126.
 208. Hoeper MM, Halank M, Marx C, Hoeffken G, Seyfarth HJ, Schauer J, Niedermeyer J, Winkler J. Bosentan therapy for portopulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2005; 25: 502–508.
 209. Reichenberger F, Voswinckel R, Steveling E, Enke B, Kreckel A, Olschewski H, Grimminger F, Seeger W, Ghofrani HA. Sildenafil treatment for portopulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2006; 28: 563–567.
 210. Kuo PC, Johnson LB, Plotkin JS, Howell CD, Bartlett ST, Rubin LJ. Continuous intravenous infusion of epoprostenol for the treatment of portopulmonary hypertension. *Transplantation* 1997; 63: 604–606.
 211. Hoeper MM, Seyfarth HJ, Hoeffken G, Wirtz H, Spiekerkoetter E, Pletz MW, Welte T, Halank M. Experience with inhaled iloprost and bosentan in portopulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2007; 30: 1096–1102.

212. Krowka MJ, Plevak DJ, Findlay JY, Rosen CB, Wiesner RH, Krom RA. Pulmonary hemodynamics and perioperative cardiopulmonary-related mortality in patients with portopulmonary hypertension undergoing liver transplantation. *Liver Transpl* 2000; 6: 443–450.
213. Grannas G, Neipp M, Hoepfer MM, Gottlieb J, Luck R, Becker T, Simon A, Strassburg CP, Manns MP, Welte T, Haverich A, Klempnauer J, Nashan B, Strueber M. Indications for and outcomes after combined lung and liver transplantation: a single-center experience on 13 consecutive cases. *Transplantation* 2008; 85: 524–531.
214. Opravil M, Pechère M, Speich R, Joller Jemelka HI, Jenni R, Russi EW, Hirschel B, Lüthy R. HIV-associated primary pulmonary hypertension. A case control study. Swiss HIV Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 990–995.
215. Cea-Calvo L, Escribano Subias P, Tello de Meneses R, Lazaro Salvador M, Gomez Sanchez MA, Delgado Jimenez JF, Pindado Rodríguez C, Ruiz Cano MJ, Saenz de la Calzada C. Treatment of HIV-associated pulmonary hypertension with treprostinil. *Rev Esp Cardiol* 2003; 56: 421–425.
216. Ghofrani HA, Friese G, Discher T, Olschewski H, Schermuly RT, Weissmann N, Seeger W, Grimminger F, Lohmeyer J. Inhaled iloprost is a potent acute pulmonary vasodilator in HIV-related severe pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2004; 23: 321–326.
217. Sitbon O, Gressin V, Speich R, Macdonald PS, Opravil M, Cooper DA, Fourme T, Humbert M, Delfraissy JF, Simonneau G. Bosentan for the treatment of human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 1212–1217.
218. Barbaro G, Lucchini A, Pellicelli AM, Grisorio B, Giancaspro G, Barbarini G. Highly active antiretroviral therapy compared with HAART and bosentan in combination in patients with HIV-associated pulmonary hypertension. *Heart* 2006; 92: 1164–1166.
219. Holcomb BW Jr, Loyd JE, Ely EW, Johnson J, Robbins IM. Pulmonary veno-occlusive disease: a case series and new observations. *Chest* 2000; 118: 1671–1679.
220. Runo JR, Vnencak-Jones CL, Prince M, Loyd JE, Wheeler L, Robbins IM, Lane KB, Newman JH, Johnson J, Nichols WC, Phillips JA. Pulmonary veno-occlusive disease caused by an inherited mutation in bone morphogenetic protein receptor II. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 889–894.
221. Mandel J, Mark EJ, Hales CA. Pulmonary veno-occlusive disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1964–1973.
222. Rabiller A, Jais X, Hamid A, Resten A, Parent F, Haque R, Capron F, Sitbon O, Simonneau G, Humbert M. Occult alveolar haemorrhage in pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J* 2006; 27: 108–113.
223. Montani D, Price LC, Dorfmüller P, Achouh L, Jais X, Yaici A, Sitbon O, Musset D, Simonneau G, Humbert M. Pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J* 2009; 33: 189–200.
224. Humbert M, Maýtre S, Capron F, Rain B, Musset D, Simonneau G. Pulmonary edema complicating continuous intravenous prostacyclin in pulmonary capillary hemangiomatosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1681–1685.
225. Grigioni F, Potena L, Galie N, Fallani F, Bigliardi M, Coccolo F, Magnani G, Manes A, Barbieri A, Fucili A, Magelli C, Branzi A. Prognostic implications of serial assessments of pulmonary hypertension in severe chronic heart failure. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25: 1241–1246.
226. Task Force for Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of European Society of Cardiology, Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJV, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, Stromberg A, van Veldhuisen DJ, Atar D, Hoes AW, Keren A, Mebazaa A, Nieminen M, Priori SG, Swedberg K, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellems I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J* 2008; 29: 2388–2442.
227. Hoepfer M, Barbera JA, Channick R, Hassoun PM, Lang I, Manes A, Martinez F, Naeije R, Olschewski H, Pepke-Zaba J, Redfield M, Robbins I, Souza R, Torbicki A, McGoon M. Diagnosis, assessment, and treatment of non-PAH pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: S85–S96.
228. Aurigemma GP, Gaasch WH. Clinical practice. Diastolic heart failure. *N Engl J Med* 2004; 351: 1097–1105.
229. Costanzo MR, Augustine S, Bourge R, Bristow M, O'Connell JB, Driscoll D, Rose E. Selection and treatment of candidates for heart transplantation. A statement for health professionals from the Committee on Heart Failure and Cardiac Transplantation of the Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. *Circulation* 1995; 92: 3593–3612.
230. Chang PP, Longenecker JC, Wang NY, Baughman KL, Conte JV, Hare JM, Kasper EK. Mild vs severe pulmonary hypertension before heart transplantation: different effects on posttransplantation pulmonary hypertension and mortality. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 998–1007.
231. Costard-Jackle A, Fowler MB. Influence of preoperative pulmonary artery pressure on mortality after heart transplantation: testing of potential reversibility of pulmonary hypertension with nitroprusside is useful in defining a high risk group. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 48–54.
232. Califf RM, Adams KF, McKenna WJ, Gheorghide M, Uretsky BF, McNulty SE, Darius H, Schulman K, Zannad F, Handberg-Thurmond E, Harrell FE Jr, Wheeler W, Soler-Soler J, Swedberg K. A randomized controlled trial of epoprostenol therapy for severe congestive heart failure: The Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST). *Am Heart J* 1997; 134: 44–54.
233. Packer M, McMurray J, Massie BM, Caspi A, Charlon V, Cohen-Solal A, Kiowski W, Kostuk W, Krum H, Levine B, Rizzon P, Soler J, Swedberg K, Anderson S, Demets DL. Clinical effects of endothelin receptor antagonism with bosentan in patients with severe chronic heart failure: results of a pilot study. *J Card Fail* 2005; 11: 12–20.
234. Kalra PR, Moon JC, Coats AJ. Do results of the ENABLE (Endothelin Antagonist Bosentan for Lowering Cardiac Events in Heart Failure) study spell the end for non-selective endothelin antagonism in heart failure? *Int J Cardiol* 2002; 85: 195–197.
235. Lewis GD, Shah R, Shahzad K, Camuso JM, Pappagianopoulos PP, Hung J, Tawakol A, Gerszten RE, Systrom DM, Bloch KD, Semigran MJ. Sildenafil improves exercise capacity and quality of life in patients with systolic heart failure and secondary pulmonary hypertension. *Circulation* 2007; 116: 1555–1562.
236. Roques F, Nashef SA, Michel P, Gauducheau E, de Vincentis C, Baudet E, Cortina J, David M, Faichney A, Gabrielle F, Gams E,

- Harjula A, Jones MT, Pintor PP, Salamon R, Thulin L. Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 15: 816–822.
237. Oswald-Mammosser M, Weitzenblum E, Quoix E, Moser G, Chaouat A, Charpentier C, Kessler R. Prognostic factors in COPD patients receiving longterm oxygen therapy. Importance of pulmonary artery pressure. *Chest* 1995; 107: 1193–1198.
238. Kessler R, Faller M, Fourgaut G, Mennecier B, Weitzenblum E. Predictive factors of hospitalization for acute exacerbation in a series of 64 patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 158–164.
239. Arcasoy SM, Christie JD, Ferrari VA, St John SM, Zisman DA, Blumenthal NP, Pochettino A, Kotloff RM. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 735–740.
240. Fisher MR, Criner GJ, Fishman AP, Hassoun PM, Minai OA, Scharf SM, Fessler AH. Estimating pulmonary artery pressures by echocardiography in patients with emphysema. *Eur Respir J* 2007; 30: 914–921.
241. Agusti AG, Barbera JA, Roca J, Wagner PD, Guitart R, Rodriguez-Roisin R. Hypoxic pulmonary vasoconstriction and gas exchange during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1990; 97: 268–275.
242. Barbera JA, Roger N, Roca J, Rovira I, Higenbottam TW, Rodriguez-Roisin R. Worsening of pulmonary gas exchange with nitric oxide inhalation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1996; 347: 436–440.
243. Morrell NW, Higham MA, Phillips PG, Shakur BH, Robinson PJ, Beddoes RJ. Pilot study of losartan for pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* 2005; 6: 88–95.
244. Saadjian AY, Philip-Joet FF, Vestri R, Arnaud AG. Long-term treatment of chronic obstructive lung disease by nifedipine: an 18-month haemodynamic study. *Eur Respir J* 1988; 1: 716–720.
245. Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, Schermuly RT, Olschewski H, Weissmann N, Gunther A, Walmrath D, Seeger W, Grimminger F. Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 895–900.
246. Olschewski H, Ghofrani HA, Walmrath D, Schermuly R, Temmesfeld-Wollbruck B, Grimminger F, Seeger W. Inhaled prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension secondary to lung fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 600–607.
247. Alp S, Skrygan M, Schmidt WE, Bastian A. Sildenafil improves hemodynamic parameters in COPD—an investigation of six patients. *Pulm Pharmacol Ther* 2006; 19: 386–390.
248. Collard HR, Anstrom KJ, Schwarz MI, Zisman DA. Sildenafil improves walk distance in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2007; 131: 897–899.
249. Gunther A, Enke B, Markart P, Hammerl P, Morr H, Behr J, Stahler G, Seeger W, Grimminger F, Leconte I, Roux S, Ghofrani HA. Safety and tolerability of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis: an open label study. *Eur Respir J* 2007; 29: 713–719.
250. Madden BP, Allenby M, Loke TK, Sheth A. A potential role for sildenafil in the management of pulmonary hypertension in patients with parenchymal lung disease. *Vascul Pharmacol* 2006; 44: 372–376.
251. Rietema H, Holverda S, Bogaard HJ, Marcus JT, Smit HJ, Westerhof N, Postmus PE, Boonstra A, Vonk-Noordegraaf A. Sildenafil treatment in COPD does not affect stroke volume or exercise capacity. *Eur Respir J* 2008; 31: 759–764.
252. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galie N, Pruszczyk P, Bengel F, Brady A, Ferreira D, Janssens U, Klepetko W, Mayer E, Remy-Jardin M, Bassand JP, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Document Review, Zamorano JL, Andreotti F, Ascherman M, Athanassopoulos G, De Sutter J, Fitzmaurice D, Forster T, Heras M, Jondeau G, Kjeldsen K, Knuuti J, Lang I, Lenzen M, Lopez-Sendon J, Nihoyannopoulos P, Perez Isla L, Schwehr U, Torraca L, Vachieri JL. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2008; 29: 2276–2315.
253. Rubin LJ, Hoeper MM, Klepetko W, Galie N, Lang IM, Simonneau G. Current and future management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: from diagnosis to treatment responses. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 601–607.
254. Bonderman D, Wilkens H, Wakounig S, Schafers HJ, Jansa P, Lindner J, Simkova I, Martischniq AM, Dudczak J, Sadushi R, Skoro-Sajer N, Klepetko W, Lang IM. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009; 33: 325–331.
255. Bresser P, Fedullo PF, Auger WR, Channick RN, Robbins IM, Kerr KM, Jamieson SW, Rubin LJ. Continuous intravenous epoprostenol for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2004; 23: 595–600.
256. Nagaya N, Sasaki N, Ando M, Ogino H, Sakamaki F, Kyotani S, Nakanishi N. Prostacyclin therapy before pulmonary thromboendarterectomy in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2003; 123: 338–343.
257. Hoeper MM, Kramm T, Wilkens H, Schulze C, Schafers HJ, Welte T, Mayer E. Bosentan therapy for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2005; 128: 2363–2367.
258. Hughes R, George P, Parameshwar J, Cafferty F, Dunning J, Morrell NW, Pepke-Zaba J. Bosentan in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thorax* 2005; 60: 707.
259. Bonderman D, Nowotny R, Skoro-Sajer N, Jakowitsch J, Adlbrecht C, Klepetko W, Lang IM. Bosentan therapy for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2005; 128: 2599–2603.
260. Reichenberger F, Voswinckel R, Enke B, Rutsch M, Fechtali EE, Schmehl T, Olschewski H, Schermuly R, Weissmann N, Ghofrani HA, Grimminger F, Mayer E, Seeger W. Long-term treatment with sildenafil in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2007; 30: 922–927.
261. Jais X, D'Armini AM, Jansa P, Torbicki A, Delcroix M, Ghofrani HA, Hoeper MM, Lang IM, Mayer E, Pepke-Zaba J, Perchenet L, Morganti A, Simonneau G, Rubin LJ. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFIT (Bosentan Effects in inOperable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebocontrolled trial. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 2127–2134.

