



# Препоръки на ESC/ERS 2015 за диагностика и лечение на пулмоналната хипертония

Европейското дружество по кардиология (ESC) и Европейското респираторно дружество (ERS, European Respiratory Society)

Одобрено от: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPCC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT)

Автори/членове на работната група: Nazzareno Galiè\* (Председател от ESC) (Италия) Marc Humbert<sup>а</sup> (Председател от ERS) (Франция), Jean-Luc Vachier<sup>с</sup> (Белгия), Simon Gibbs (Обединено кралство), Irene Lang (Австрия), Adam Torbicki (Полша), Gérald Simonneau<sup>а</sup> (Франция), Andrew Peacock<sup>а</sup> (Обединено кралство), Anton Vonk Noordegraaf<sup>а</sup> (Холандия), Maurice Veghetti<sup>б</sup> (Швейцария), Ardeschir Ghofrani<sup>а</sup> (Германия), Miguel Angel Gomez Sanchez (Испания), Georg Hansmann<sup>б</sup> (Германия), Walter Klepetko<sup>с</sup> (Австрия), Patrizio Lancellotti (Белгия), Marco Matucci<sup>д</sup> (Италия), Theresa McDonagh (Обединено кралство), Luc A. Pierard (Белгия), Pedro T. Trindade (Швейцария), Maurizio Zompatori<sup>е</sup> (Италия) и Marius Hoerper<sup>а</sup> (Германия)

Европейските препоръки са преведени и се разпространяват с помощта на образователен грант от Дружеството на кардиолозите в България.

Рецензенти: Victor Aboyans (Координатор от CPG) (Франция), Antonio Vaz Carneiro (Координатор от CPG) (Португалия), Stephan Achenbach (Германия), Stefan Agewall (Норвегия), Yannick Allanore (Франция), Riccardo Asteggiano (Италия), Luigi Paolo Badano

\* Авторы за кореспонденция: Nazzareno Galiè, Department of Experimental, Diagnostic and Specialty Medicine-DIMES, University of Bologna, Via Massarenti 9, 40138 Bologna, Italy, Tel: +39 051 349 858, Fax: +39 051 344 859, Email: nazzareno.galie@unibo.it

Marc Humbert, Service de Pneumologie, Hôpital Bicêtre, Université Paris-Sud, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, 78 rue du Général Leclerc, 94270 Le Kremlin-Bicêtre, France, Tel: +33 145217972, Fax: +33 145217971, Email: marc.humbert@aphp.fr

Рецензентите от Комисията за практически препоръки (Committee for Practice Guidelines, CPG) на ESC и националните кардиологични дружества са изброени в Приложението.

<sup>а</sup>Представяващ European Respiratory Society; <sup>б</sup>Представяващ Association for European Paediatric and Congenital Cardiology; <sup>с</sup>Представяващ International Society for Heart and Lung Transplantation; <sup>д</sup>Представяващ European League Against Rheumatism; и <sup>е</sup>Representing the European Society of Radiology.

Други подразделения на ESC взели участие в разработката на този документ:

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

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

**Работни групи:** Cardiovascular Pharmacotherapy, Cardiovascular Surgery, Grown-up Congenital Heart Disease, Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function, Valvular Heart Disease.

Съдържанието на тези препоръки на Европейското дружество по кардиология (European Society of Cardiology, ESC) се публикува само за лично и образователно ползване. Ползването им за комерсиални цели не е разрешено. Нито една част от препоръките на ESC/ERS не може да бъде преведена или размножавана под каквато и да е форма без писмено разрешение на ESC и/или ERS. Разрешението може да се получи след изпращане на писмена молба до Oxford University Press, издател на European Heart Journal или до European Respiratory Journal и до страната упълномощена да издава такива разрешения от името на ESC и ERS.

**Отказ от отговорност:** Препоръките на ESC/ERS представят становищата на ESC и ERS постигнати след внимателно обмисляне на научните и медицинските знания и доказателства налични към момента на публикуването им. ESC и ERS не носят отговорност в случай на противоречие, несъответствие и/или двусмислие между препоръките на ESC/ERS и други официални препоръки или насоки издадени от съответните обществени здравни органи, по-специално по отношение на добрата практика в здравеопазването или терапевтичните стратегии. Здравните специалисти са насърчавани да ги вземат изцяло предвид при изготвянето на клиничната си преценка, както и при определянето и прилагането на превантивни, диагностични или терапевтични медицински стратегии. Препоръките на ESC/ERS обаче не отменят индивидуалната отговорност на здравните специалисти да вземат правилни и точни решения, съобразени със здравословното състояние на конкретния пациент и след обсъждане с него, а когато е необходимо и с лицето полагащо грижи за него. Освен това, препоръките на ESC/ERS не освобождават здравния специалист от отговорността да се запознае изцяло и внимателно със съответните официални актуализирани указания или насоки публикувани от компетентните обществени здравни органи, за да подходи към всеки отделен случай според утвърдените научни данни съответстващи на етичните и професионалните му задължения. Отговорност на здравния специалист е и да провери правилата и наредбите отнасящи се до лекарствата и медицинските изделия към момента на тяхното предписване.

Публикувано за сметка на European Society of Cardiology. Всички права запазени. © 2015 European Society of Cardiology & European Respiratory Society.

Тази статия е публикувана едновременно в *European Heart Journal* (10.1093/eurheartj/ehv317) и *European Respiratory Journal* (10.1183/13993003.01032-2015). Двете публикации са идентични, с изключение на незначителни стилистични и езикови разлики съответстващи на стила на съответното списание. И двата текста могат да бъдат използвани при цитиране на тази статия.

(Италия), Joan Albert Barberà (Испания), Hélène Bouvaist (Франция), H  ctor Bueno (Испания), Robert A. Byrne (Германия), Scipione Carerj (Италия), Graça Castro (Португалия),   etin Erol (Турция), Volkmar Falk (Германия), Christian Funck-Brentano (Франция), Matthias Gorenflob (Германия), John Granton (Канада), Bernard Jung (Франция), David G. Kiely (Обединено кралство), Paulus Kirchhof (Германия/Обединено кралство), Barbro Kjellstrom (Швеция), Ulf Landmesser (Швейцария), John Lekakis (Гърция), Christos Lionis (Гърция), Gregory Y. H. Lip (Обединено кралство), Stylianos E. Orfanos (Гърция), Myung H. Park (САЩ), Massimo F. Piepoli (Италия), Piotr Ponikowski (Полша), Marie-Pierre Revele (Франция), David Rigau (методолог от ERS) (Швейцария), Stephan Rosenkranz (Германия), Heinz V  ller (Германия) и Jose Luis Zamorano (Испания).

Рецензенти от националните кардиологични дружества: посочени в Приложението.

Редактор: доц. д-р Васил Велчев, FACC, Клиника по кардиология, УМБАЛ „Света Анна“ АД, Председател на Дружеството на кардиолозите в България, Член на националния борд по кардиология към БЛС.

Декларациите за конфликт на интереси на всички експерти участващи в разработването на тези препоръки са включени в уебсайта на ESC <http://www.escardio.org/guidelines>.

Публикувано онлайн преди отпечатването на 15 септември 2015 г.

**Ключови думи** Препоръки • Пулмонална хипертония • Пулмонална артериална хипертония • Хронична тромбоемболична пулмонална хипертония • Вродена сърдечна болест • Съединително-тъканна болест • Сърдечна недостатъчност • Респираторна недостатъчност • Ендотелин-рецепторни антагонисти • Фосфодиестераза тип 5-инхибитори • Простациклинови аналози • Белодробна болест • Болест на лявото сърце

## Съдържание

Съкращения и акроними .....	3
1. Предисловие .....	4
2. Увод .....	5
3. Дефиниции и класификации .....	6
3.1. Дефиниции .....	6
3.2. Класификации .....	6
4. Епидемиология и генетика на пулмоналната хипертония .....	8
4.1. Епидемиология и рискови фактори .....	8
4.2. Генетика .....	9
5. Диагностика на пулмоналната хипертония .....	9
5.1. Диагноза .....	9
5.1.1. Клинична картина .....	9
5.1.2. Електрокардиограма .....	10
5.1.3. Рентген на гръдния кош .....	10
5.1.4. Белодробни функционални тестове и артериални кръвни газове .....	10
5.1.5. Ехокардиография .....	10
5.1.6. Вентилационна/перфузионна белодробна скintiграфия .....	12
5.1.7. Компютърна томография с висока резолюция, компютърна томография с контрастно усилване и пулмонална ангиография .....	12
5.1.8. Сърдечен ядрено-магнитен резонанс .....	13
5.1.9. Кръвни тестове и имунология .....	13
5.1.10. Абдоминално ултразвуково изследване .....	13
5.1.11. Дясна сърдечна катетеризация и съдова реактивност .....	13
5.1.12. Генетично тестване .....	15
5.2. Диагностичен алгоритъм .....	16
6. Пулмонална артериална хипертония (група 1) .....	17
6.1. Клинична характеристика .....	17
6.2. Оценка на тежестта .....	18
6.2.1. Клинични параметри, образна диагностика и хемодинамика .....	18
6.2.2. Работен капацитет .....	18
6.2.3. Биохимични маркери .....	19
6.2.4. Подробна прогностична оценка и оценка на риска .....	19
6.2.5. Дефиниране на статуса на пациента .....	21
6.2.6. Цели на лечението и стратегия на проследяване .....	21
6.3. Терапия .....	21
6.3.1. Общи мерки .....	21
6.3.1.1. Физическа активност и контролирана рехабилитация .....	21
6.3.1.2. Бременност, контрол на забременяването и постменопаузална хормонална терапия .....	22
6.3.1.3. Планова хирургия .....	22
6.3.1.4. Превенция на инфекциите .....	22
6.3.1.5. Психосоциална подкрепа .....	22
6.3.1.6. Спазване на лечението .....	23
6.3.1.7. Пътуване .....	23
6.3.1.8. Генетична консултация .....	23
6.3.2. Поддържаща терапия .....	23
6.3.2.1. Перорални антикоагуланти .....	23
6.3.2.2. Диуретици .....	23
6.3.2.3. Кислород .....	24
6.3.2.4. Дигоксин и други сърдечносъдови лекарства .....	24
6.3.2.5. Анемия и железен статус .....	24
6.3.3. Специфична лекарствена терапия .....	24
6.3.3.1. Калциеви антагонисти .....	24
6.3.3.2. Ендотелин-рецепторни антагонисти .....	24
6.3.3.3. Фосфодиестераза тип 5 инхибитори и стимулатори на гуанилат циклазата .....	25
6.3.3.4. Простациклинови аналози и простациклин-рецепторни агонисти .....	25
6.3.3.5. Експериментални съединения и стратегии .....	27
6.3.4. Комбинирана терапия .....	27
6.3.5. Лекарствени взаимодействия .....	29
6.3.6. Балонна предсърдна септостомия .....	29
6.3.7. Напреднала деснокамерна недостатъчност .....	30
6.3.7.1. Лечение в интензивно звено .....	30

6.3.7.2. Деснокамерно подпомагане.....	30
6.3.8. Трансплантация.....	30
6.3.9. Лечебен алгоритъм.....	31
6.3.10. Диагноза и лечение на усложненията на пулмоналната артериална хипертония.....	32
6.3.10.1. Аритмии.....	32
6.3.10.2. Хемоптиза.....	33
6.3.10.3. Механични усложнения.....	33
6.3.11. Грижи в края на живота и етични въпроси.....	33
<b>7. Специфични подгрупи пулмонална (артериална) хипертония.....</b>	<b>33</b>
7.1. Пулмонална артериална хипертония в педиатрията.....	33
7.1.1. Диагноза.....	34
7.1.2. Терапия.....	34
7.2. Пулмонална артериална хипертония свързана с вродени сърдечни болести при възрастни.....	35
7.2.1. Диагноза.....	35
7.2.2. Терапия.....	35
7.3. Пулмонална артериална хипертония свързана със съединително-тъканни болести.....	37
7.3.1. Диагноза.....	37
7.3.2. Терапия.....	37
7.4. Пулмонална артериална хипертония свързана с портална хипертония.....	38
7.4.1. Диагноза.....	38
7.4.2. Терапия.....	38
7.5. Пулмонална артериална хипертония свързана с инфекция с човешки имунодефицитен вирус.....	39
7.5.1. Диагноза.....	39
7.5.2. Терапия.....	39
7.6. Пулмонална вено-оклузивна болест и пулмокапиларна хемангиоматоза.....	40
7.6.1. Диагноза.....	40
7.6.2. Терапия.....	40
<b>8. Пулмонална хипертония дължаща се на левостранни сърдечни болести (група 2).....</b>	<b>41</b>
8.1. Диагноза.....	41
8.2. Терапия.....	42
<b>9. Пулмонална хипертония дължаща се на белодробни болести и/или хипоксия (група 3).....</b>	<b>43</b>
9.1. Диагноза.....	43
9.2. Терапия.....	44
<b>10. Хронична тромбоемболична пулмонална хипертония (група 4).....</b>	<b>44</b>
10.1. Диагноза.....	44
10.2. Терапия.....	46
10.2.1. Хирургична.....	46
10.2.2. Медикаментозна.....	47
10.2.3. Интервенционална.....	47
<b>11. Пулмонална хипертония с неясни и/или многофакторни механизми (група 5).....</b>	<b>48</b>
<b>12. Дефиниция на референтен център по пулмонална хипертония.....</b>	<b>48</b>
12.1. Оборудване и умения необходими за референтен център.....	48
<b>13. Изводи от препоръките „какво да правим“ и „какво да не правим“.....</b>	<b>49</b>
<b>14. Онлайн приложения.....</b>	<b>49</b>
<b>15. Приложение.....</b>	<b>49</b>
<b>16. Източници.....</b>	<b>50</b>

## Съкращения и акроними

ALAT	alanine aminotransferase
ASAT	aspartate aminotransferase
APAH	associated pulmonary arterial hypertension
BAS	balloon atrial septostomy
BMPR2	bone morphogenetic protein receptor 2
BNP	brain natriuretic peptide
BPA	balloon pulmonary angioplasty
BREATHE	Bosentan Randomised trial of Endothelin Antagonist THERapy
CAV1	caveolin-1
CCB	calcium channel blocker
cGMP	cyclic guanosine monophosphate
CHD	congenital heart disease
CI	cardiac index
CMR	cardiac magnetic resonance
CO	cardiac output
COPD	chronic obstructive pulmonary disease
Cpc-PH	combined post-capillary and pre-capillary pulmonary hypertension
CPET	cardiopulmonary exercise testing
CPFE	combined pulmonary fibrosis and emphysema
CT	computed tomography
CTD	connective tissue disease
CTPA	computed tomography pulmonary angiogram
CTEPH	chronic thromboembolic pulmonary hypertension
DLCO	diffusing capacity of the lung for carbon monoxide
DPAH	drug-induced pulmonary arterial hypertension
DPG	diastolic pressure gradient (diastolic PAP – PAWP)
EACVI	European association of cardiovascular imaging
EKG	electrocardiogram
ECMO	extracorporeal membrane oxygenation
EIF2AK4	eukaryotic translation initiation factor 2 alpha kinase 4
EMA	European Medicines Agency
ERA	endothelin receptor antagonist
FC	functional class
FDA	US Food and Drug Administration
HAART	highly active antiretroviral therapy
HIV	human immunodeficiency virus
HF-pEF	heart failure with preserved left ventricular ejection fraction
HPAH	heritable pulmonary arterial hypertension
HRCT	high resolution computed tomography
ICU	intensive care unit
INR	international normalized ratio
IPAH	idiopathic pulmonary arterial hypertension
Ipc-PH	isolated post-capillary pulmonary hypertension
IPF	idiopathic pulmonary fibrosis
i.v.	intravenous
IVC	inferior vena cava
LA	left atrium/atrial
LHD	left heart disease
LV	left ventricle/ventricular
MR	magnetic resonance
NYHA	New York Heart Association

NO	nitric oxide
NT-proBNP	N-terminal pro-brain natriuretic peptide
PA	pulmonary artery
PaCO <sub>2</sub>	arterial carbon dioxide pressure
PaO <sub>2</sub>	arterial oxygen pressure
PAH	pulmonary arterial hypertension
PAP	pulmonary arterial pressure
PAPm	mean pulmonary arterial pressure
PAPs	systolic pulmonary arterial pressure
PAWP	pulmonary artery wedge pressure
PASP	pulmonary artery systolic pressure
PCH	pulmonary capillary haemangiomas
PDE-5i	phosphodiesterase type 5 inhibitor
PE	pulmonary embolism
PEA	pulmonary endarterectomy
PFTs	pulmonary function tests
PH	pulmonary hypertension
PoPH	porto-pulmonary hypertension
PPHN	persistent pulmonary hypertension of the newborn
PVOD	pulmonary veno-occlusive disease
PVR	pulmonary vascular resistance
RA	right atrium
RAP	right atrial pressure
RCT	randomized controlled trial
RHC	right heart catheterization
RV	right ventricle/ventricular
6MWD/6MWT	6-minute walking distance/6-minute walking test
SCD	sickle cell disease
sGC	soluble guanylate cyclase
SSc	systemic sclerosis
SvO <sub>2</sub>	mixed venous oxygen saturation
SVR	systemic vascular resistance
TAPSE	tricuspid annular plane systolic excursion
t.i.d.	three times a day
TGF-β	transforming growth factor β
TPG	transpulmonary pressure gradient (mean PAP – mean PAWP)
TRV	tricuspid regurgitant velocity
VE/VCO <sub>2</sub>	minute ventilation – carbon dioxide production relationship
V/Q	ventilation/perfusion
WHO-FC	World Health Organization functional class
WU	Wood units

## 1. Предисловие

В процеса на написването им препоръките правят обобщение и оценка на всички съществуващи данни по дадена тема с цел подпомагане на здравните специалисти при избора на най-добрите стратегии за лечение на даден пациент с конкретно заболяване, като вземат предвид отражението върху клиничния изход, както и отношението риск-полза на конкретните диагностични или терапевтични методи. Указанията и препоръките трябва да помагат на здравните специалисти да вземат решения в ежедневната си практика. Окончателните решения по отношение на конкретния па-

циент обаче трябва да се вземат от лекуващия специалист (екип) след обсъждане с пациента и, ако е необходимо, с лицето полагащо грижи за него.

В последните години бяха изработени голям брой препоръки от Европейското дружество по кардиология (European Society of Cardiology, ESC) и от Европейското респираторно дружество (European Respiratory Society, ERS), както и от други дружества и организации. Поради значението на препоръките за клиничната практика, бяха утвърдени качествени критерии за разработката им, които имат за цел всички решения да бъдат прозрачни за потребителя. Указанията за формулиране и публикуване на препоръки на ESC могат да бъдат намерени в уебсайта на ESC (<http://www.escardio.org/Guidelines-&-Education/Clinical-Practice-Guidelines/Guidelines-development/Writing-ESC-Guidelines>). Препоръките на ESC представят официалната позиция на ESC по дадена тема и се подлагат на редовна актуализация.

Членовете на Работната група бяха подбрани от ESC и ERS, така че да представляват професионалистите участващи в медицински грижи за пациенти със съответната патология. Избраните експерти в областта направиха цялостен преглед на публикуваните данни за медицинското поведение (включително диагностика, лечение, превенция и рехабилитация) при дадено състояние в съответствие с политиката на Комитета за практически препоръки Committee for Practice Guidelines, CPG) на ESC, които бяха одобрени и от ERS. Те направиха критична оценка на диагностичните и терапевтичните процедури, включително на отношението риск-полза. При наличие на данни беше включена и количествена оценка на очаквания клиничен изход при по-големи популации. Нивото на доказателственост и класът на препоръките за конкретни терапевтични подходи бяха подложени на количествена оценка и степенувани съгласно предефинирани скали, както е посочено в Таблицы 1 и 2.

Експертите от работната група и рецензентите предоставиха декларации за интереси касаещи всички възможни взаимоотношения, които биха могли да бъдат възприети като потенциален източник на конфликт на интереси. Тези декларации са събрани в един файл и могат да бъдат намерени в уебсайта на ESC (<http://www.escardio.org/guidelines>). Всяка промяна, възникнала в процеса на съставяне на препоръките трябваше да бъде съобщена на ESC и ERS и добавена в декларацията за интереси. Работната група беше финансирана изцяло от ESC и ERS, без каквото и да било участие на медицинската индустрия.

CPG на ESC ръководи и координира подготовката на нови препоръки изработвани от работни групи, експертни групи или консенсусни екипи. Комитетът отговаря и за процеса на одобряване на тези препоръки. Препоръките на ESC бяха подложени на обстоен преглед от CPG и външни експерти, а в конкретния случай и от посочените от ERS експерти. След съответни корекции препоръките бяха одобрени от всички експерти участващи в работната група. Окончателният документ беше одобрен за публикуване в European Heart Journal и European Respiratory Journal от CPG и от ERS. Препоръките бяха разработени след внимателно съобразяване с научните и медицински знания и наличните към момента на датирането им доказателства.

Задачата за разработка на препоръки на ESC/ERS включва не само интеграция на най-новите научни данни, но също и създаване на образователни инструменти и програми за внедряване на препоръчаните мерки. С цел оползотворяване на указанията се правят синтезирани джобни версии на

**Таблица 1: Класове на препоръките**

Класове на препоръките	Дефиниция	Препоръки за употреба
Клас I	Доказателства и/или общо съгласие, че дадено лечение или процедура е благоприятно(а), полезно(а), ефективно(а).	Препоръчва се/показано(а) е
Клас II	Противоречиви доказателства и/или разнопосочност на мненията относно полезността/ефикасността на дадено лечение или процедура.	
Клас IIa	Тежестта на доказателствата/мненията е в полза на полезността/ефикасността.	Трябва да се вземе предвид
Клас IIb	Полезността/ефикасността е по-слабо подкрепена от доказателства/мнения.	Може да се вземе предвид
Клас III	Доказателства и/или общо съгласие, че дадено лечение или процедура не е полезно(а)/ефективно(а), а в някои случаи може да бъде увреждащо(а)	Не се препоръчва

**Таблица 2: Нива на доказателственост**

Ниво на доказателственост А	Данни, получени от многобройни рандомизирани клинични изпитвания или мета-анализи.
Ниво на доказателственост В	Данни, получени от единично рандомизирано клинично изпитване или големи нерандомизирани проучвания.
Ниво на доказателственост С	Консенсус на експертни мнения и/или малки проучвания, ретроспективни проучвания, регистри.

препоръките, обобщаващи слайдове, брошури с основни послания, обобщаващи карти за неспециалисти и електронна версия за дигитални приложения (смартфони и т.н.). Тези версии са съкратени и по тази причина, ако е необходимо, трябва винаги да се прави справка в пълния текст, който е свободно достъпен в уебсайта на ESC. Националните дружества членове на ESC се насърчават да одобряват, преведат и прилагат всички препоръки на ESC. Необходими са програми за одобряване, защото, както беше доказано, клиничният изход от болестта може да се повлияе благоприятно от цялостното приложение на клиничните препоръки.

Необходими са обследвания и регистри, които да потвърдят, че реалната ежедневна практика съответства на указанията в препоръките, като по този начин се затваря цикълът между клинично проучване, написване на препоръки, разпространение и приложение в клиничната практика на тези препоръки.

Здравните специалисти са насърчавани да вземат изцяло предвид препоръките на ESC/ERS при изготвянето на клиничната си преценка, както и при определянето и прилагането на превантивни, диагностични или терапевтични ме-

дицински стратегии. Препоръките на ESC/ERS обаче не отменят индивидуалната отговорност на здравните специалисти да вземат правилни и точни решения, съобразени със здравословното състояние на конкретния пациент и след обсъждане пациента и/или при нужда лицето, което се грижи за него. Отговорност на здравния специалист е и да провери правилата и наредбите отнасящи се до лекарствата и медицинските изделия към момента на тяхното предписване.

## 2. Увод

Пулмоналната хипертония (PH) е патофизиологично разстройство, което включва множество клинични състояния и може да усложни повечето от сърдечно-съдовите и респираторните заболявания. Съставът на работната група за препоръките отразява мултидисциплинарния характер на PH, включвайки членове на различни медицински дружества, асоциации и работни групи. Настоящият документ следва двата предишни препоръки на ESC и ERS, публикувани през 2004 и 2009 г., фокусирайки се върху клиничното поведение при PH. Беше направен системен преглед на литературата в MEDLINE® за намиране на нови статии, публикувани след 2009 г по темата PH. Работната група подбираха студиите въз основа на съответствие и значимост. Главните промени и преработки, в сравнение с препоръките за PH на ESC от 2009 г. и на ERS са, както следва:

- Структурата на съдържанието беше опростена до три начални общи глави включващи класификации, основни аспекти и диференциална диагноза, две глави за пулмоналната артериална хипертония (PAH) и по една глава за PH дължаща се на левостранни сърдечни болести (LHD), белодробни болести и/или хипоксия, хронична тромбоемболична пулмонална хипертония (CTEPH) и неясни и/или мултифакторни механизми.
- Възприети са нови формулировки и параметри за хемодинамично дефиниране на подгрупи. посткапиларна PH.

Пулмоналната съдова резистентност (PVR) е включена в хемодинамичната дефиниция на РАН.

- Изложена е актуализирана обща клинична класификация за възрастни и педиатрични пациенти.
- Включени са новости в патологията, патофизиологията, генетиката, епидемиологията и рисковите фактори.
- В отделна глава е изложен актуализиран диагностичен алгоритъм, а в онлайн приложението се предлагат нови скринингови стратегии.
- В диагностичните и терапевтичните алгоритми се подчертава значението на експертните референтни центрове за подхода към пациентите с РН.
- Излагат се нововъведения в оценката на тежестта на РАН, в лечението и в терапевтичните цели, включително комбинирана терапия и две нови наскоро одобрени лекарства. Терапевтичният алгоритъм е съответно актуализиран.
- Главите посветени на РН в резултат на ЛНД и белодробни болести са осъвременени. Терминът „несъразмерна РН“ беше изоставен и при двете състояния.
- В главата за СТЕРН са изложени нови диагностични и терапевтични алгоритми включващи общи критерии за операбилност и балонна пулмонална ангиопластика (ВРА) и ново-одобрено лекарствено средство.
- Добавена е нова глава върху РН дължаща се на неясни и/или мултифакторни механизми.

## 3. Дефиниции и класификации

### 3.1. Дефиниции

РН се дефинира като повишение на средното пулмонално артериално налягане (РАРm)  $\geq 25$  mmHg измерено с дясна сърдечна катетеризация (RHC).<sup>1</sup> Наличните данни са показали, че нормалното РАРm в покой е  $14 \pm 3$  mmHg при горна граница на нормата приблизително 20 mmHg.<sup>1,2</sup> Клиничното значение на РАРm между 21 и 24 mmHg е неясно. Пациенти представящи се с пулмонално артериално налягане (РАР) в този диапазон трябва да бъдат проследени внимателно, когато са с риск от развитие на РАН [напр. пациенти със съ-

динително-тъканна болест (connective tissue disease, CTD) или членове на семейството на пациенти с наследствена (heritable) РАН (НРАН)].<sup>1</sup>

Поради липса на надеждни данни, които определят кои нива на промени на РАРm или PVR при натоварване имат прогностично значение, болестно състояние „РН при усилие“ не може да бъде дефинирано и не трябва да се използва.<sup>1</sup> Скорошно ретроспективно проучване предлага дефиниция на РН при усилие в комбинация с данни за РАРm и тотално PVR, но не предлага проспективни данни потвърждаващи клиничния изход.<sup>3</sup>

Терминът РАН включва група пациенти с РН, която се характеризира хемодинамично с наличие на прекапилярна РН определена като вклинено пулмонално артериално налягане (pulmonary artery wedge pressure, PAWP)  $\leq 15$  mmHg и PVR  $> 3$  единици на Wood (Wood units, WU) при липса на други причини за прекапилярна РН, като РН дължаща се на белодробни болести, СТЕРН или други редки болести.<sup>1</sup>

На базата на различни комбинации от РАР, PAWP, сърдечен дебит (cardiac output, CO), диастолен градиент на налягане (diastolic pressure gradient, DPG) и PVR, измерени в стабилно клинично състояние, в Таблица 3 са дадени различни хемодинамични дефиниции на РН, заедно със съответната им клинична класификация (Таблица 4).<sup>1,4</sup> Причините за актуализиране на дефиницията на посткапилярната РН са дадени в съответния раздел (8.0).

### 3.2. Класификация

Клиничната класификация на РН цели да разпредели различните клинични състояния в пет групи, на базата на сходна клинична картина, патологична находка, хемодинамична характеристика и лечебна стратегия.<sup>5</sup> Клиничната класификация се актуализира при получаване на нови данни за горните особености или при обсъждане на нови клинични единици. В Таблица 4 е дадена подробна версия на клиничната класификация.<sup>6</sup> Сбита версия е предоставена в онлайн приложението (Онлайн таблица I).

Новите данни са както следва:

- В различни клинични групи са включени нови състояния, които се установяват често при деца, с цел даване на из-

**Таблица 3: Хемодинамични дефиниции на пулмоналната хипертония<sup>a</sup>**

Дефиниция	Характеристика <sup>a</sup>	Клинична(и) група(и) <sup>b</sup>
РН	РАРm $\geq 25$ mmHg	Всички
Прекапилярна РН	РАРm $\geq 25$ mmHg PAWP $\leq 15$ mmHg	1. Пулмонална артериална хипертония 3. РН дължаща се на белодробни болести 4. Хронична тромбоемболична РН 5. РН с неясни и/или многофакторни механизми
Посткапилярна РН	РАРm $\geq 25$ mmHg PAWP $> 15$ mmHg	2. РН дължаща се на болести на лявото сърце
Изолирана посткапилярна РН (Ipc-РН)	DPG $< 7$ mmHg и/или PVR $\leq 3$ WU <sup>c</sup>	5. РН с неясни и/или многофакторни механизми
Комбинирана посткапилярна и прекапилярна РН (Срс-РН)	DPG $\geq 7$ mmHg и/или PVR $> 3$ WU <sup>c</sup>	

СО = сърдечен дебит; DPG = диастолен градиент (диастолно РАР – средно PAWP); mPAP = средно пулмонално артериално налягане; PAWP = пулмонално артериално вклинено налягане;

РН = пулмонална хипертония; PVR = пулмонално съдово съпротивление; WU = единици на Wood.

<sup>a</sup> Всички налягания се измерват в покой; вижте също точка 8.0.

<sup>b</sup> Съгласно Таблица 4.

<sup>c</sup> Единици на Wood се предпочитат пред dynes.s.cm<sup>-5</sup>.

**Таблица 4: Подробна клинична класификация на пулмоналната хипертония (актуализирана от Simonneau et al.<sup>5</sup>)**

<b>1. Пулмонална артериална хипертония</b>
1.1. Идиопатична
1.2. Наследствена
1.2.1. BMPR2-мутация
1.2.2. Други мутации
1.3. Индуцирана от лекарства и токсини
1.4. Свързана със:
1.4.1. Съединително-тъканни болести
1.4.2. HIV-инфекция
1.4.3. Портална хипертония
1.4.4. Вродени сърдечни болести (Таблица 6)
1.4.5. Шистозомиаза
<b>1'. Пулмонална вено-оклузивна болест и/или пулмокапиларна хемангиоматоза</b>
1'.1. Идиопатична
1'.2. Наследствена
1'.2.1. EIF2AK4-мутация
1'.2.2. Други мутации
1'.3. Индуцирана от лекарства, токсини и радиация
1'.4. Свързана със:
1'.4.1. Съединително-тъканни болести
1'.4.2. HIV-инфекция
<b>1". Персистираща пулмонална хипертония на новороденото</b>
<b>2. Пулмонална хипертония дължаща се на болести на лявото сърце</b>
2.1. Левокамерна систолна дисфункция
2.2. Левокамерна диастолна дисфункция
2.3. Клапни болести
2.4. Вродени /придобити обструкции на входния /изходния тракт на лявото сърце и вродени кардиомиопатии
2.5. Вродени / придобити стенози на пулмонални вени
<b>3. Пулмонална хипертония дължаща се на белодробни болести и/или хипоксия</b>
3.1. Хронична обструктивна белодробна болест
3.2. Интерстициални белодробни болести
3.3. Други белодробни болести със смесен рестриктивен и обструктивен модел
3.4. Сънна апнея
3.5. Състояния на алвеоларна хиповентилация
3.6. Хронично излагане на големи надморски височини
3.7. Белодробни болести на развитието (Онлайн таблица III)
<b>4. Хронична тромбоемболична пулмонална хипертония и други пулмонални артериални обструкции</b>
4.1. Хронична тромбоемболична пулмонална хипертония
4.2. Други пулмонални артериални обструкции
4.2.1. Ангиосарком
4.2.2. Други вътресъдови тумори
4.2.3. Артериит
4.2.4. Вродени пулмонални артериални стенози
4.2.5. Паразити (хидатидоза)
<b>5. Пулмонална хипертония с неясни и/или многофакторни механизми</b>
5.1. Хематологични болести: хронична хемолитична анемия, миелопролиферативни болести, спленектомия
5.2. Системни болести: саркоидоза, пулмонална хистиоцитоза, лимфангиолейомиоматоза, неврофиброматоза
5.3. Метаболитни болести: гликогенози, болест на Gaucher, тиреоидни болести
5.4. Други: пулмонална туморна тромботична микроангиопатия, фиброзиращ медиастинит, хронична бъбречна недостатъчност (с/без диализа), сегментна пулмонална хипертония

BMPR2 = костен морфогенетичен протеинов рецептор, тип 2;  
EIF2AK4 = алфа-киназа 4 на инициращ фактор 2 на еукариотната трансляция;  
HIV = човешки вирус на имунния дефицит.

**Таблица 5: Важни патофизиологични и клинични дефиниции**

1. Пулмоналната хипертония (PH) е хемодинамично и патофизиологично състояние дефинирано като повишение на пулмоналното артериално налягане  $\geq 25$  mmHg в покой измерено при дясна сърдечна катетеризация (Таблица 3). PH може да бъде установена при много клинични състояния (Таблица 4).
2. Пулмонална артериална хипертония (PAH, група 1) е клинично състояние характеризиращо се с наличие на прекапиларна PH (Таблица 3) и белодробно-съдово съпротивление  $>3$  единици на Wood при липса на други причини за прекапиларна PH, като PH дължаща се на белодробни болести, хронична тромбоемболична PH или други редки болести (Таблица 4). PAH включва различни форми със сходна клинична картина и почти идентични патологични промени на белодробната микроциркулация (Таблица 4).
3. Липсват достатъчно данни в подкрепа на дефиницията на „PH при усилие“.

черпателна класификация подходяща и за възрастни, и за педиатрични пациенти.

- В НРАН-подгрупата на клинична група 1 (PAH) бяха включени наскоро идентифицирани генни мутации. Те са

**Таблица 6: Клинична класификация на пулмоналната артериална хипертония свързана с вродени сърдечни болести (актуализирана от Simonneau et al.<sup>5</sup>)**

1. **Синдром на Eisenmenger**  
Включва всички големи интра- и екстракардиални дефекти, които започват като системно-пулмонални шънтове и прогресират с времето до тежко повишение на PVR и до обръщане(пулмонално-системно) или двупосочно шънтиране, цианоза, вторична еритроцитоза и обикновено има много-органно засягане.
2. **PAH свързана с преобладаващи системно-пулмонални шънтове**  
• Коригируема<sup>a</sup>  
• Некоригируема  
Включва умерени до големи дефекти; PVR леко до умерено повишено, системно-пулмоналният шънт все още преобладава и няма цианоза в покой.
3. **PAH с малки/несвързани дефекти<sup>b</sup>**  
Значителното повишение на PVR при наличие на малки сърдечни дефекти (обикновено междукамерни дефекти с  $<1$  cm и междупредсърдни дефекти с  $<2$  cm ефективен диаметър оценен с ехо), които сами по себе си не са причина за развитие на повишено PVR; клиничната картина е много сходна с идиопатичната PAH. Затварянето на дефекта е противопоказано.
4. **PAH след корекция на дефекта**  
Вродената сърдечна болест е коригирана, но PAH персистира веднага след корекцията или рецидивира/се развива месеци или години след корекцията в отсъствието на значими средоперативни хемодинамични лезии.

PAH= пулмонална артериална хипертония; PVR = белодробно-съдово съпротивление.

<sup>a</sup> С хирургия или интраваскуларна перкутанна процедура.

<sup>b</sup> Размерът се отнася за възрастни пациенти. И при възрастни обаче само диаметърът не винаги е достатъчен за определяне на хемодинамичното значение на дефекта, а трябва да се вземат предвид и градиентът на налягане, размерът на шънта и посоката му и отношението пулмонален-системен кръвоток (Онлайн таблица II).

по-редки от традиционните мутации в протеиновия рецептор 2 на костната морфогенеза (bone morphogenetic protein receptor 2, BMPR2) (Таблица 4).

- Свързаната с хронична хемолитична анемия прекапиллярна РН изглежда значимо по-различна от други форми на РАН по отношение на патологичната находка (липса на плексиформни лезии), хемодинамичната характеристика (ниска PVR и висок CO) и отговора към РАН-специфични терапии (липса на ефект). По тази причина, тези клинични състояния бяха преместени от група 1 (РАН) в група 5 (неясни и/или многофакторни механизми).
- Група 1' [пулмонална вено-оклузивна болест (PVOD) и/или пулмокапиллярна хемангиоматоза (PCH)] беше разширена и включва идиопатични, наследствени, лекарствено-, токсично- и радиационно-индуцирани и асоциирани форми.
- Персистиращата РН на новороденото (PPHN) включва хетерогенна група състояния, които се различават от класическата РАН. В резултат на това, PPHN беше обособена в група 1<sup>11,7-9</sup>
- Педиатрични сърдечни болести, като вродени или придобити обструкции на входния или изходния тракт на лявото сърце и вродени кардиомиопатии бяха включени в група 2 (РН дължаща се на LHD).
- Не са предложени промени в група 3 (РН дължаща се на белодробни болести и/или хипоксия).
- Група 4 беше преименувана на „СТЕРН и други обструкции на пулмоналната артерия (РА)“, която включва СТЕРН, пулмонален ангиосарком, други вътресъдови тумори, артериит, вродени стенози на пулмоналните артерии и паразити (Таблица 4).
- Сегментна РН се наблюдава в отделни белодробни зони, перфузирани от аорто-пулмонални колатерали при вродени сърдечни болести, като пулмонална или трикуспидална атрезия. Това много необичайно хемодинамично състояние беше включено в група 5 (неясни и/или многофакторни механизми).
- Част от патологичната и патофизиологичната информация върху клиничните групи е изложена в онлайн приложението.

Важни патофизиологични и клинични дефиниции са изложени в Таблица 5. Клинична класификация на РАН свързана с вродените сърдечни болести (congenital heart disease, CHD) е дадена в Таблица 6.

Анатомична-патофизиологична класификация на вродени системни към пулмонални шънтове свързани с РАН е представена в онлайн таблица III.

## 4. Епидемиология и генетика на пулмоналната хипертензия

### 4.1. Епидемиология и рискови фактори

Публикуваните в литературата данни за честотата на РН в глобален мащаб са оскъдни. В Обединеното кралство се съобщава за честота 97 случая на един милион население при отношение жени-мъже 1.8. Повъзрастовата смъртност в САЩ варира между 4.5 и 12.3 на 100 000 души население. Сравнителни епидемиологични данни за честотата на различните групи РН не са широко достъпни, но е ясно, че LHD (група 2) се смята за най-честата причина за РН, въпреки че тежка РН се среща относително рядко в тези случаи. Въпреки

че пациентите принадлежащи към група 2 и 3 представлява важна част от клиничната практика, наличната информация за демографията и клиничния ход при този сегмент от популацията с РН е непропорционално малка, което означава, че поддържането на съответни регистри би било полезно при тези групи. В глобален мащаб, РАН свързана с шистозомиаза и РН при високо надморско равнище има важна роля за човечеството.

- Група 1 (РАН): Няколко регистъра описват епидемиологията на РАН.<sup>10-12</sup> Най-ниските стойности за болестност от РАН и идиопатична РАН (IPAH) са 15 и съответно 5.9 на един милион възрастни. Най-ниската стойност за заболяемост от РАН е 2.4 случая на един милион възрастни годишно. В Европа болестността и заболяемостта от РАН са от порядъка на 15–60 лица на един милион население и съответно 5–10 случая на един милион население годишно.<sup>11</sup> В създадените регистри около половината от пациентите с РАН имат идиопатична наследствена или лекарство-индуцирана РАН. В подгрупата на състоянията с асоциирана РАН (APAH), водеща причина са STD, главно системна склероза (SSc).<sup>10</sup>

РАН може да настъпи при различни обстоятелства, в зависимост от асоциираните клинични състояния.<sup>13</sup> IPAH е спорадична болест, без фамилна анамнеза за РАН или известни пускови фактори. Въпреки че в първия регистър на US National Institutes of Health създаден през 1981 г. средната възраст на пациентите с IPAH е била 36 години, в днешно време РАН се диагностицира по-често при по-възрастни хора, което е довело до средна възраст на поставяне на диагнозата между 50 и 65 години в сегашните регистри. Освен това, преобладаването на женския пол варира значително между регистрите и не се наблюдава при по-възрастни пациенти, а преживяемостта се е подобрила.

Идентифицирани са редица рискови фактори за развитие на РАН, които се дефинират като всеки фактор или състояние, за което има подозрения, че играе предразполагаща или благоприятстваща роля за развитие на болестта. Рисковите фактори са класифицирани като сигурни, вероятни или възможни, въз основа на силата на тяхната връзка с РН и предполагаемата им каузална роля.<sup>13</sup> Сигурна свързаност се признава или в случай на епидемия, като тази възникнала от средства за потискане на апетита, или ако големи многоцентрови епидемиологични проучвания са демонстрирали асоциация между клиничното състояние или лекарство и РАН. Вероятна асоциация се признава, ако едноцентрово проучване с контролна група или повече серии от клинични случаи демонстрират връзка или ако след спиране на експозицията настъпва клинично и хемодинамично възстановяване, както се е случило при дисатиниб-индуцираната РАН. Възможна асоциация може да бъде заподозряна, например, за лекарства с подобни механизми на действие, като тези в сигурната и вероятната категория, но които все още не са подложени на изследване, като лекарствата използвани за лечение на разстройството с дефицит на вниманието. Сигурни клинични връзки сред APAH са изброени в Таблица 4, а нивото на риска при различни лекарства и токсини е дадено в Таблица 7.<sup>6,14-16</sup>

- Група 2 (РН дължаща се на LHD): Честотата на РН при пациенти с хронична сърдечна недостатъчност нараства с увеличаване на функционалния клас (ФК, FC) на увреждането. До 60% от пациентите с тежка левокамерна (LV) сис-



**Таблица 7: Актуализирани данни за риска от лекарства и токсини, за които се знае, че индуцират пулмонална артериална хипертония**

Сигурен	Вероятен	Възможен
<ul style="list-style-type: none"> <li>Аминорекс</li> <li>Фенфлурамин</li> <li>Дексфенфлурамин</li> <li>Токсично рапично масло</li> <li>Бенфлуорекс</li> <li>Селективни инхибитори на обратното захващане на серотонин<sup>a</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Амфетамини</li> <li>Дасатиниб</li> <li>L-триптофан</li> <li>Метамфетамини</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Кокаин</li> <li>Фенилпропаноламин</li> <li>Жълт кантарион</li> <li>Амфетаминоподобни лекарства</li> <li>Интерферон <math>\alpha</math> и <math>\beta</math></li> <li>Някои химиотерапевтични средства, като алкилиращи средства (митомичин С, циклофосфамид)<sup>b</sup></li> </ul>

<sup>a</sup> Повишен риск от персистираща пулмонална хипертония при новородените или майките при приемане на селективни инхибитори на обратното захващане на серотонин.

<sup>b</sup> Алкилиращите средства са възможна причина за пулмонална белодробна болест.

толна дисфункция и до 70% от пациентите със сърдечна недостатъчност при запазена изтласкваща фракция могат се представят с РН. При левостранни клапни болести честотата на РН нараства с тежестта на дефекта и на симптоматиката. РН се установява на практика при всички с тежка симптомна митрална клапна болест и при до 65% от тези със симптомна аортна стеноза.<sup>17–19</sup>

- Група 3 (РН дължаща се на белодробни болести и/или хипоксемия): Лека РН се среща често и при тежка интерстициална белодробна болест, и при тежка хронична обструктивна белодробна болест (COPD),<sup>20</sup> но тежката РН е рядка.<sup>21</sup> Тежка РН може да се срещне при комбинирания синдром емфизем/фиброза, при който честотата на РН е висока.<sup>22</sup>
- Група 4 (СТЕРН и други обструкции на ПА): В Spanish PH Registry, болестността и заболяемостта от СТЕРН е била 3.2 случая и съответно 0.9 случая на 1 млн. население.<sup>23</sup> Въпреки че при пациенти преживели остър белодробен емболизъм (РЕ) се съобщава 3.8% честота на СТЕРН, действителната честота на СТЕРН след остър РЕ е по-ниска, в диапазон 0.5–2%.<sup>24</sup> В International STERN Registry анамнеза за остър РЕ се съобщава при 74.8% от пациентите.<sup>25</sup> Асоциираните състояния включват тромбофилни нарушения (лупусен антикоагулант/антифосфолипидни антитела, дефицит на протеини S и C, резистентност към активиран протеин C, включително Leiden-ова мутация на фактор V, мутация на гена за протромбин, дефицит на антиромбин III и повишен фактор VIII) при 31.9% от пациентите, а спленектомия при 3.4%.

## 4.2. Генетика

- Група 1 (РАН): Хетерозиготни *BMPR2*-мутации са отговорни за около 75% от случаите на фамилна РАН и до 25% от очевидно спорадичните случаи на РАН.<sup>26</sup> *BMPR2* кодира тип 2 рецептор за костни морфогенетични протеини участващи в контрола на съдовата клетъчна пролиферация. Мутации на гени кодиращи активин рецепторно-подобна киназа-1 и ендоглин са идентифицирани при

пациенти с РАН и лична или фамилна анамнеза за наследствена хеморагична телеангиектазия, както и в *BMPR1B* и *SMAD9*, което потвърждава важната роля на представителите на фамилията трансформиращи растежен фактор  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) при РАН.<sup>26</sup> Цялостно секвениране на екзома е довело до идентифициране на редки хетерозиготни мутации в гените кодиращи протеини като кавеолин 1 (*CAV1*) и субфамилия К член 3 калиеви канали (*KCNK3*).<sup>26,27</sup>

- Група 1: Разпознати са наследствени случаи на PVOD/PCH в семейства на кръвни роднини, което говори за рецесивно предаване. Секвенирането на цял геном демонстрира, че при всички фамилни случаи на PVOD/PCH и при 25% от хистологично потвърдените спорадични случаи на PVOD/PCH са налице би-алелни мутации в алфа-киназа 4 на инициатора на еукариотната трансляция фактор 2 (*EIF2AK4*).<sup>28</sup> *EIF2AK4* кодира една серинтреонин киназа присъстваща във всички еукариотни клетки, която индуцира промени на генната експресия в бедна на аминокиселини среда.
- Група 2 (РН дължаща се на LHD): Не е идентифицирана специфична генетична връзка.<sup>18</sup>
- Група 3 (РН дължаща се на белодробни болести и/или хипоксемия): Генен полиморфизъм може да допринесе за определяне на тежестта на РН при хипоксемични пациенти с COPD.<sup>29</sup>
- Група 4 (СТЕРН и други обструкции на ПА): Не са установени специфични генетични мутации свързани с развитието на СТЕРН.
- Група 5 (РН с неясни и/или многофакторни механизми): Хетерогенността на тази група не позволява съответно описание на генетиката, епидемиологията и рисковите фактори в тези препоръки.

## 5. Диагностика на пулмоналната хипертония

### 5.1. Диагноза

Диагностиката на РН изисква клинична suspекция на базата на симптоматиката и физикалния статус и преглед на подробен набор от изследвания, които потвърждават, че хемодинамичните критерии са изпълнени и за описание на етиологията и функционалната и хемодинамична тежест на състоянието. Интерпретацията на тези изследвания предполага наличие на експертиза в областта на кардиологията, образната диагностика и респираторната медицина и е най-добре да се обсъжда на среща на мултидисциплинарен тим. Това е особено важно за идентифициране на пациенти, които най-вероятно имат повече от една причина за РН. Основната причина за РН трябва да бъде идентифицирана в съответствие с клиничната класификация в Таблица 4. Алгоритъмът за достигане до диагнозата е показан във Фигура 1.

#### 5.1.1. Клинична картина

Симптомите на РН са неспецифични и предимно свързани с прогресираща деснокамерна (RV) дисфункция. Началните симптоми типично се провокира при усилие. Те включват недостиг на въздух, уморяемост, отпадналост, ангина и синкоп. По рядко пациентите описват също суха кашлица, гадене и повръщане при усилие. Симптоми в покой има само при напреднали случаи. Подуване на корема и отоци около

глезените се развиват с напредване на RV недостатъчност. Клиничната картина на PH може да се промени от болести, които причиняват или са свързани с PH, както и други придружаващи заболявания.

При някои пациенти клиничната картина е обусловена от механични усложнения на PH и патологичното разпределение на кръвотока в пулмоналното съдово русло. Това включва хемоптиза дължаща се на руптура на хипертрофираните бронхиални артерии, както и симптоми свързани с пулмонална артериална дилатация, като дрезгавост причинена от компресия на левия рекурентен ларингеален нерв, хрипене причинено от компресия на големи дихателни пътища и ангина дължаща се на миокардна исхемия причинена от компресия на ствола на лявата коронарна артерия. Значителната ѝ дилатация може да доведе до руптура или дисекция на ПА, което води до признаци и симптоми на сърдечна тампонада.

Физикалните признаци на PH включват изпъкване вляво парастернално и акцентуиран втора сърдечен тон, трети RV тон, пансистолен шум на трикуспидална регургитация и диастолен шум на пулмонална регургитация. Повишено югуларно венозно налягане, хепатомегалия, асцит, периферни отоци и студени крайници характеризират пациенти с напреднала болест. Обикновено липсват свиркаци и пукаци хрипове.

Клиничното изследване може да подсказва подлежащата причина за PH. Телеангиектазии, язви по пръстите и склеродактилия се наблюдават при склеродермия, инспираторните хрипове насочват към интерстициална белодробна болест, а паяковидните невуси, атрофията на тестисите и палмарният еритем предполагат чернодробна болест. При установяване на барабани пръсти, трябва да се наблюдава PVOD, цианотичен CHD, интерстициална белодробна болест или чернодробна болест.

### 5.1.2. Електрокардиограма

Електрокардиограмата (ECG) може да подкрепи наличието на PH, но нормалната ECG не изключва диагнозата. Абнормната ECG е по-вероятна при тежка, отколкото при лека PH. Промените в ECG включват P-пулмонале, дясна електрическа ос, RV хипертрофия, RV обременяване, десен бедрен блок и удължаване на QTc. Докато RV хипертрофия има недостатъчна чувствителност (55%) и специфичност (70%), за да бъде средство за скрининг, RV обременяване е по-чувствителен признак.<sup>30</sup> Разширяването на QRS-комплекса и удължаването на QTc предполагат тежка болест.<sup>31,32</sup> Диференциалната диагноза на ECG включва предно-латерална миокардна исхемия. За разлика от PH, промените в ECG при исхемия засягат по-често латералните и долните отвеждания, а когато са налице в предните гръдни отвеждания обикновено са придружени от Q-зъбец във V1 до V3 и рядко водят до дясно отклонение на електрическата ос.

Надкамерни аритмии се срещат при напреднала болест, по-специално предсърдно трептене, но и предсърдно мъждене, с кумулативна 5-годишна честота в 25% от пациентите.<sup>33</sup> Предсърдните аритмии компрометират CO и почти неизбежно водят до по-изразено клинично влошаване. Камерните аритмии са редки.

### 5.1.3. Рентген на гръдния кош

При 90% от пациентите с IPAH рентгенът на гръдния кош е абнормен при поставяне на диагнозата.<sup>34</sup> Находката при пациенти с PAH включва централна пулмонална артериална

дилатация, която контрастира на „окастрените“ (липсващи) периферни кръвоносни съдове. Дилатация на дясното предсърдие (RA) и RV се наблюдава при по-напреднали случаи. Рентгенът на гръдния кош може да помогне на диференциалната диагноза на PH, ако показва признаци на белодробна болест (група 3, Таблица 4) или белодробна венозна конгестия поради LHD (група 2, Таблица 4). Рентгенът на гръдния кош може да помогне за разграничаване на артериалната от венозната PH чрез демонстриране на увеличено или намалено съотношение артерии:вени.<sup>35</sup>

Степента на PH на даден пациенти не съответства като цяло на степента на рентгеновите промени. Както при ECG, нормалният рентген на гръдния кош не изключва PH.

### 5.1.4. Белодробни функционални тестове и артериални кръвни газове

Пулмоналните функционални тестове и артериалните кръвни газове идентифицират участието на подлежащата болест на дихателните пътища или белодробния паренхим. Пациенти с PAH имат обикновено лека до умерена редуция на белодробните обеми в зависимост от тежестта на болестта.<sup>36,37</sup> Въпреки че при PAH дифузионният капацитет може да бъде нормален, повечето пациенти имат намален белодробен дифузионен капацитет за въглероден моноксид (DLCO). Патологично ниският DLCO, дефиниран като <45% от предсказаната стойност, е свързан с лош клиничен изход.<sup>36,37</sup> Диференциалната диагноза на ниския DLCO при PAH включва PVOD, PAH във връзка със склеродермия и паренхимни белодробни болести. Въпреки че обструкцията на дихателните пътища не е обичайно явление, може да се открие обструкция на периферните дихателни пътища. Поради алвеоларна хипервентилация в покой, артериалното налягане на кислорода ( $PaO_2$ ) остава нормално или е малко по-ниско от нормата, а артериалното налягане на въглеродния диоксид ( $PaCO_2$ ) е понижено.<sup>38</sup>

COPD (ХОББ), като причина за хипоксична PH, се диагностицира при данни за необратима обструкция на дихателните пътища, заедно с повишени резидуални обеми и намален DLCO.<sup>39</sup> Артериалните кръвни газове при пациенти с COPD показват понижено  $PaO_2$  при нормално или повишено  $PaCO_2$ .<sup>40</sup> Пониженият белодробен обем в комбинация с намален дифузионен капацитет за въглероден моноксид насочва към интерстициална белодробна болест.<sup>39</sup> Тежестта на емфизема и на интерстициалната белодробна болест може да се определи с помощта на компютърна томография (СТ) с висока резолюция. Комбинацията от емфизем и белодробна фиброза може да псевдонормализира спирометрията, въпреки че DLCO е почти винаги редуциран, което подчертава необходимостта белодробната функция да се интерпретира в съчетание с образна белодробна диагностика.

Честотите на нощната хипоксемия и централната сънна апнея са високи при PAH (70–80%).<sup>41,42</sup> Когато се обсъжда синдром на обструктивна сънна апнея или хиповентилация, трябва да се направи нощна оксиметрия или полисомнография.

### 5.1.5. Ехокардиография

Трансторакалната ехокардиография се използва за визуализация на ефектите от PH върху сърцето и изчисляване на PAP чрез измервания с непрекъснат Доплер. Ехокардиография трябва да бъде направена винаги когато се подозира PH и може да се използва за потвърждаване на диагнозата

**Таблица 8А: Ехокардиографска вероятност за пулмонална хипертония при симптомни пациенти със суспекция за пулмонална хипертония**

Максимална скорост на трикуспидална регургитация (m/s)	Наличие на други ехо „РН признаци“ <sup>a</sup>	Ехокардиографска вероятност за пулмонална хипертония
≤2.8 или неизмерима	Не	Ниска
≤2.8 или неизмерима	Да	Умерена
2.9–3.4	Не	
2.9–3.4	Да	Висока
>3.4	Не е необходимо	

РН = пулмонална хипертония.

<sup>a</sup> Вижте Таблица 8В.

РН при пациенти, при които редица различни ехокардиографски измервания съответстват на тази диагноза. Когато се обсъжда самото лечение на РН, ехокардиографията сама по себе си не е достатъчна да подкрепи терапевтичното решение и е необходима сърдечна катетеризация. Подробни насоки описващи ехокардиографската оценка на дясното сърце могат да бъдат намерени в документи създадени и/или приети от Европейската асоциация по сърдечносъдова образна диагностика (European Association of Cardiovascular Imaging, EACVI), регистриран клон на ESC и читателят трябва да се обърне към тях за допълнителни указания.<sup>43,44</sup>

Оценката на систолната PAP се основава на пиковата скорост на трикуспидална регургитация (tricuspid regurgitation velocity, TRV), като се взема предвид деснопредсърдното налягане (right atrial pressure, RAP), както е описано от опро-

**Таблица 8В: Ехокардиографски признаци подказващи пулмонална хипертония, които се използват за оценка на вероятността за пулмонална хипертония, освен измерванията на скоростта на трикуспидалната регургитация дадени в Таблица 8А**

А: Камери <sup>a</sup>	В: Пулмонална артерия <sup>a</sup>	С: Долна празна вена и дясно предсърдие <sup>a</sup>
Базално отношение дясна камера/лява камера >1.0	Деснокамерно доплерово време на акцелерация <105 msec и/или средносистолен зъбец	Диаметър на долна празна вена >21 mm с намален инспираторен колапс (<50% при поемане на въздух или <20% при бавно вдишване)
Плоска междуклапачна преграда (левокамерен индекс на ексцентричност >1.1 в систола и/или диастола)	Ранна скорост на пулмонална регургитация >2.2 m/sec	Деснопредсърдна площ (в телесистола) >18 cm <sup>2</sup>

РА = пулмонална артерия.

<sup>a</sup> Ехокардиографски признаци от най-малко две различни категории (А/В/С) от горния списък трябва да са налице, за да бъде променена степента на ехокардиографска вероятност за пулмонална хипертония.

стеното уравнение на Bernoulli. RAP може да се оцени ехокардиографски въз основа на диаметъра и респираторната вариация на диаметъра на долната празна вена (inferior vena cava, IVC): IVC с диаметър <2.1 cm колабираща с >50% при дълбоко поемане на въздух означава нормално RA налягане от 3 mmHg (диапазон 0–5 mmHg), докато IVC с диаметър >2.1 cm, която който колабира с <50% при поемане на въздух или <20% при спокойно вдишване означава повишено RA налягане от 15 mmHg (диапазон 10–20 mmHg). В ситуации, при които диаметърът и колапсът на IVC не се вметват в този модел, може да се използва средна стойност от 8 mmHg (диапазон 5–10 mmHg). EACVI препоръчва да се използва по-скоро този подход, отколкото фиксирана стойност от 5 или 10 mmHg за изчисляване на систолното налягане в РА (PASP). Предвид обаче непрецизността на изчислението на RAP и увеличаването на грешките в изчисленията при използване на теоретично зададени параметри, ние препоръчваме да се използват измерванията на пиковата TRV с непрекъснат Доплер (а не на изчисленото PASP) като основен ехокардиографски параметър отчитащ вероятността за РН.

Когато пиковата TRV е технически трудна за измерване (нищожна или лека трикуспидална регургитация), някои лаборатории използват контрастна ехокардиография [напр. разбит физиологичен серум приложен в интравенозна (i.v.) инжекция], която може да подобри доплеровия сигнал, позволявайки измерване на пиковата TRV. За съжаление, въпреки силната корелация между TRV и градиента на налягане при трикуспидална регургитация, получената с Доплер оценка на налягането може да бъде неточна при конкретния пациент. При пациенти с тежка трикуспидална регургитация TRV може да бъде значително подценена и не трябва да се използва за изключване на РН. Възможно е и надценяване.<sup>44</sup> РН не може да бъде определена надеждно с конкретна граница на TRV. Следователно, оценката на PAP базираща се единствено на измерванията при трансторакална Доплер ехокардиография не е подходящ метод за скрининг при лека безсимптомна РН. Трябва винаги да се търсят и други ехокардиографски параметри, които пораждат или засилват съмнението за РН, независимо от TRV.

Изводите получени от дадено ехокардиографско изследване трябва да имат за цел определяне на нивото на вероятност за РН. Настоящите препоръки на ESC предлагат степенуване на вероятността за РН въз основа на TRV в покой и наличието на допълнителни предварително определени ехокардиографски параметри насочващи към РН (Таблица 8А). По този начин вероятността за РН може да бъде преценена като висока, умерена или ниска. Когато се интерпретира в даден клиничен контекст, ехокардиографският резултат е необходим за решаване дали има нужда от сърдечна катетеризация при конкретния пациент. За улесняване и стандартизиране на причисляването към конкретно ниво на вероятност за РН се предлагат няколко допълнителни ехокардиографски признаци в допълнение към критериите базиращи се на TRV (Таблица 8В). Тези признаци дават оценка на RV размери и свръхнатоваване, скоростта на изтласкване на кръвта от RV, диаметъра на РА и стойността на RAP.<sup>43–45</sup> Измерването им е дефинирано в препоръките утвърдени от EACVI.<sup>43,44</sup>

Препоръчваният план за по-нататъшно изследване на пациента въз основа на ехокардиографската вероятност за РН е показан в Таблица 9 за симптомни пациенти. В онлайн приложението е дадена подобна таблица (Онлайн таблица IX) за скрининг на безсимптомни пациенти с рискови

**Таблица 9: Диагностичен подход, който се предлага в зависимост от ехокардиографската вероятност за пулмонална хипертония при пациенти със симптоматика съвместима с пулмонална хипертония с или без рискови фактори за пулмонална артериална хипертония или хронична тромбоемболична пулмонална хипертония**

Ехокардиографска вероятност за РН	Без рискови фактори или състояния свързани с РАН или СТЕРН <sup>d</sup>	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>	С рискови фактори или състояния свързани с РАН или СТЕРНС	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>	Изм. <sup>c</sup>
Ниска	Трябва да се има предвид алтернативна диагноза	IIa	C	Трябва да се има предвид ехо-проследяване	IIa	C	
Умерена	Трябва да се има предвид алтернативна диагноза, ехо-проследяване	IIa	C	Трябва да се обсъди допълнителна оценка на РН, включително RHC	IIa	B	45, 46
	Трябва да се има предвид допълнително изследване на РН <sup>e</sup>	IIb					
Висока	Препоръчва се допълнително изследване на РН (включително RHC <sup>e</sup> )	I	C	Препоръчва се допълнително изследване на РН, включително RHC	I	C	

СТЕРН = хронична тромбоемболична пулмонална хипертония; echo = ехокардиографско; РАН = пулмонална артериална хипертония; РН = пулмонална хипертония; RHC = дясна сърдечна катетеризация.

<sup>a</sup> Клас на препоръките.

<sup>b</sup> Ниво на доказателственост.

<sup>c</sup> Източник(ци) подкрепящ(и) препоръките.

<sup>d</sup> Тези препоръки не се отнасят за пациенти с дифузни паренхимни белодробни болести или болести на лявото сърце.

<sup>e</sup> В зависимост от наличието на рискови фактори за РН група 2, 3 или 5.

По-нататъшната стратегия на изследване може да бъде различна, в зависимост от това дали рисковите фактори/асоциираните състояния показват по-висока вероятност за РАН или СТЕРН – вижте диагностичния алгоритъм.

фактори за РАН или със случайни находки от ECG или обрзана диагностика на белите дробове насочващи към възможна РН.

Ехокардиографията може да спомогне за откриване на причината за suspectна или потвърдена РН. Двуразмено, доплерово и контрастно изследване може да се използва за идентифициране на CHD. При пулсов Доплер откриващ увеличен обем на пулмоналния кръвоток в отсъствие на доловим шънт или значителна дилатация на проксималната РА въпреки скромната РН, задължително се налага трансезофагеално изследване с контраст или сърдечен ядрено-магнитен резонанс (ЯМР, cardiac magnetic resonance, CMR) за изключване на междупредсърден дефект тип sinus venosus и/или аномално вливане на белодробни вени. При suspectия за LV диастолна дисфункция трябва да се направи оценка на доплеровите ехокардиографски признаци, въпреки относително ниската им надеждност. ДСК (RHC) трябва да се обсъди, когато диагнозата остава несигурна след неинвазивните изследвания (вижте точка 8.1). Практическото клинично значение на Доплер ехокардиографията при физическо натоварване за идентифициране на случаи с РН само при усилие е несигурно, поради липса на валидизирани критерии и проспективни потвърдителни данни.

### 5.1.6. Вентилационна/перфузионна белодробна скintiграфия

Вентилационна/перфузионна (V/Q) белодробна скintiграфия трябва да се направи при пациенти с РН, за да се търси СТЕРН. V/Q скintiграфия е скринингов метод на избор за СТЕРН, поради по-високата ѝ чувствителност в сравнение с СТ пулмонална ангиограма (СТРА), особено в центрове без достатъчно опит.<sup>47</sup> Нормална или носеща ниска вероятност V/Q скintiграфия изключва ефективно СТЕРН с чувствителност 90–100% и специфичност 94–100%; много от V/Q скintiграфии обаче са недиагностични. Докато при РАН бело-

дробната V/Q скintiграфия може да е нормална, тя може да покаже и малки периферни разпръснати и несегментни перфузионни дефекти. Недостатък е, че разпръснати перфузионни дефекти могат да се видят и при други белодробно-съдови болести, като PVOD. Макар че V/Q скintiграфия все още се препоръчва като скринингов метод на избор, вентилационните скintiграфии често се заместват от актуален рентген на гръдния кош или от актуална белодробна СТ с висока резолюция, но този подход всъщност няма доказана стойност. Освен това, в много центрове се предпочита СТ, тъй като е по-лесно достъпна. Марко проучвания показват, че единично-фотонната емисионна СТ, също нуклеарен образен метод, може би превъзхожда V/Q равнинна скintiграфия и СТРА, но тези резултати се нуждаят от по-широка оценка.<sup>48</sup> Съвсем наскоро беше демонстрирано, че по-нови методи, като триизмерен магнитно-резонансен (MR) перфузионен мепинг, имат чувствителност като тази на традиционната перфузионна скintiграфия в скрининга за СТЕРН; MR може да се използва и като свободен от радиация метод за оценка на вентилацията, както и на перфузията при СТЕРН.<sup>49</sup>

### 5.1.7. Компютърна томография с висока резолюция, компютърна томография с контрастно усилване и пулмонална ангиография

СТ е широко използван метод за образна диагностика, който може да даде важна информация за съдова, сърдечна, паренхимна и медиастинална патология. Тя може да насочи към диагнозата РН (дилатация на РА или RV), да идентифицира причина за РН, като СТЕРН или белодробна болест, да насочи към вида РАН (напр. дилатация на хранопровода при SSc или вродени сърдечни дефекти, като аномален дренаж на белодробни вени) и даде прогностична информация.<sup>50</sup>

СТ може да предизвика съмнение за РН при симптомни пациенти или изследване за други показания, ако се устано-

ви увеличен диаметър на ПА ( $\geq 29$  mm) и увеличено отношение на отношението белодробна артерия: асцендентна аорта ( $\geq 1.0$ ). Високо специфично за РН се смята съотношението сегментна артерия: бронх  $> 1 : 1$  в три или четири дяла.<sup>51,52</sup>

СТ с висока резолюция дава детайлна картина на белодробния паренхим и улеснява диагностиката на интерстициалните белодробни болести и емфизема. СТ с висока резолюция може да бъде много полезна и при клинична суспекция за PVOD. Характерният интерстициален едем с дифузно централно засенчване тип матово стъкло и задебеляване на интерлобуларните прегради подкрепят диагнозата PVOD; допълнителни находки са лимфаденопатия, плеврални сенки и изливи.<sup>53</sup> Пулмокапилярна хемангиома-тоза се подозира при дифузно двустранно задебеляване на интерлобуларните прегради и наличие на малки центрилобуларни, неясно очертани нодуларни засенчвания. Промени тип матово стъкло са налични обаче и при РАН, при над една трета от пациентите.<sup>50</sup>

Контрастна СТ ангиография на ПА спомага за определяне дали има данни за хирургично достъпна СТЕРН. Тя може да очертае типичните ангиографски белези при СТЕРН, като пълна обструкция, панделки и мрежи и неравности на интимата толкова прецизно, колкото и дигиталната субтракционна ангиография.<sup>54,55</sup> С този метод могат да бъдат идентифицирани и колатерали от бронхиални артерии.

Традиционна пулмоангиография е необходима при повечето пациенти, за да може при СТЕРН да бъдат идентифицирани тези, които биха имали полза от пулмонална ендартеректомия (PEA) или BPA.<sup>56,57</sup> Ангиография може да бъде направена безопасно от опитен екип при пациенти с тежка РН с помощта на съвременни контрастни средства и селективни инжекции. Ангиографията може да бъде полезна за оценка на възможен васкулит или пулмонални артериовенозни малформации, но СТ има подобна или дори по-голяма прецизност и при двете диагнози, а е и по-малко инвазивна.<sup>58,59</sup>

### 5.1.8. Сърдечен ядрено-магнитен резонанс

Образната диагностика с CMR е точен и възпроизводим метод за оценка на размерите, морфологията и функцията на RV и позволява неинвазивна оценка на кръвотока, включително ударен обем, CO, разтегливостта на пулмоналната артерия и RV маса.

При пациенти със суспектна РН наличието на късно гадолинево усилване, намалена пулмонална артериална разтегливост и ретрограден кръвоток имат висока предсказваща стойност за идентификация на РН, но нито едно измерване с CMR не може да изключи РН.<sup>60-62</sup> При пациенти с РН CMR може да бъде полезен при суспектна CHD, ако ехокардиографията е неубедителна.

Контрастно усилената и неконтрастната MR ангиография има място за изследване на пулмоналната васкулатура при пациенти със суспекта in the study of the pulmonary vasculature in patients with suspected СТЕРН, особено при клинични сценарии, като суспектен хроничен емболизъм при бременна жена, млади пациенти или когато инжектирането на йод-контрастни вещества е противопоказано.<sup>63</sup>

CMR осигурява полезна входяща и проследяваща прогностична информация при пациенти с РАН.<sup>64-66</sup>

### 5.1.9. Кръвни тестове и имунология

Кръвните тестове не са полезни за диагностициране на РН, но са необходими за идентифициране на етиологията на ня-

кои форми на РН, както и на увреждането на прицелни органи. Рутинна биохимия, хематология и изследвания на тиреоидната функция са необходими при всички пациенти, както и редица други специфични кръвни тестове. Функционалните чернодробни проби могат да бъдат патологични, поради повишено чернодробно венозно налягане, чернодробна болест и/или терапия с ендотелин-рецепторни антагонисти (ERA). Ако бъдат забелязани клинични промени, трябва да се направят серологични изследвания за хепатит. Тиреоидната патология е честа при РАН и може да се развие в хода на болестта. Това трябва да се има предвид винаги при настъпване на внезапно влошаване.

Серологични тестове са необходими за установяване на подлежаща СТД, хепатит и човешки имунодефицитен вирус (HIV). До 40% пациентите с IPAN имат повишени антинуклеарни антитела, обикновено с нисък титър (1:80). Необходимо е да се търсят данни за SSC, тъй като тази болест е с относително висока честота на РАН. При ограничена склеродермия са типични антинуклеарните антитела, включително антицентромерни, dsDNA, anti-Ro, U3-RNP, B23, Th/To и U1-RNP. Дифузната склеродермия е типично свързана с положителни U3-RNP. Пациенти със системен лупус еритематозус могат да имат антикардиолипинови антитела.

Пациенти с СТЕРН трябва да бъдат подложени на скрининг за тромбофилия, включително антифосфолипидни антитела, антикардиолипинови антитела и лупус антикоагулант. При РАН трябва да се направи тест за HIV. При пациенти с РН може да има повишение на NT-proBNP (N-terminal pro-brain natriuretic peptide), който е независим риск фактор при тези пациенти.

### 5.1.10. Абдоминално ултразвуково изследване

Подобно на кръвните тестове, абдоминалният ултразвук може да бъде полезен за идентификация на някои от клиничните единици свързани с РАН. Абдоминалният ултразвук може да потвърди, но не и формално да изключи портална хипертония. Употребата на контрастни средства и добавянето на цветно доплерово изследване може да подобри точността на диагнозата.<sup>67</sup> Порталната хипертония може да бъде надеждно потвърдена или изключена чрез измерване на градиента между свободното и оклузивното (вклиненото) налягане на хепаталните вени по време на RHC.<sup>68</sup>

### 5.1.11. Дясна сърдечна катетеризация и съдова реактивност

RHC е необходима за потвърждаване на диагнозата РАН и СТЕРН, за оценка на тежестта на хемодинамичното нарушение и за извършване на проба за съдова реактивност на пулмоналната циркулация при избрани пациенти (Таблица 10). Извършени в експертен център, тези процедури имат ниска морбидност (1.1%) и леталитет (0.055%).<sup>69</sup> Прагът за извършване на лява сърдечна катетеризация в допълнение към RHC трябва да бъде нисък при пациенти с клинични рискови фактори за коронарна артериална болест или сърдечна недостатъчност със запазена изтласкваща фракция, както и при пациенти с ехокардиографски белези на систолна и/или диастолна LV дисфункция. Специфичните препоръки за катетеризация при пациенти с LHD или белодробна болест, освен в Таблица 10, са описани съответно в Таблицы 31 и 33. Измерването на LV теледиастолно налягане е важно и за избягване на погрешно класифициране на пациенти с повишено PAWP, когато това не се очаква и може да бъде неточно

[липса на рискови фактори за сърдечна недостатъчност със запазена изтласкваща фракция, нормални размери на лявото предсърдие (LA) и липса на ехокардиографски маркери за повишени налягания на LV пълнене].

Интерпретацията на инвазивната хемодинамика трябва да бъде направена в контекста на клиничната и образната картина, по-специално ехокардиографията. Сърдечна катеризация трябва да бъде направена след завършване на другите изследвания, така че да отговори на специфични въпроси, които могат да възникнат от тези изследвания и за избягване на ненужна процедура, когато бъде открита алтернативна диагноза.

RHC е технически предизвикателна процедура, която изисква повишено внимание към детайлите с цел получаване на клинично полезна информация. За получаване на висококачествени резултати и за да носи нисък риск за пациента, процедурата трябва да бъде извършвана в експертни центрове. Специално внимание трябва да се обърне на следните моменти:

- Външният трансдюсер за налягане трябва да бъде занулен спрямо средноторакалната линия на легнал по гръб пациент, която се намира по средата между предната стернална линия и горната линия на катеризационната маса.<sup>70</sup> Тя отговаря на нивото на LA.
- Трябва да се направят измервания на наляганията в PA, при вклинена в PA позиция, RV и RA. Когато се използва балонен катетър, той трябва да бъде раздут в RA, от където катетърът трябва да се придвижи напред до достигане на PAWP-позиция. Повторните дефлации и инфлации на балона в края на пулмоналните артерии трябва да се избягва, тъй като това може да доведе до руптура на пулмоналните артерии. PAWP е заместител на LA налягане и трябва да бъде записано като средна стойност от три измервания. Трябва да се има предвид и вземане на кръвна проба при надут във вклинена позиция балон с цел да се потвърди, че е записано действително измерване на PAWP, а тя трябва да има същата сатурация, както системната кръв. Всички манометрични измервания трябва да бъдат направени в края на нормална експирация (не се изисква задържане на дишането). Имайки предвид, че негативното инспираторно и позитивното експираторно интраторакално налягане се елиминират взаимно, усредняването на пулмоналните съдови налягания от няколко дихателни цикъла е също приемлива алтернатива, освен при динамични състояния на хиперинфлация.<sup>70</sup> В идеалния случай трябва да се предпочита използването на високо надеждни записи, които могат да бъдат копирани върху хартия, а не нисковолтажни подвижни криви от сърдечен монитор. При условие че не се прави лява сърдечна катеризация, трябва да бъде записано неинвазивно кръвно налягане.
- Кръвни проби за оксиметрия трябва да бъдат взети минимум от високата част на горна празна вена, IVC и PA. Трябва да се определи и системната артериална кислородна (O<sub>2</sub>) сатурация. Стъпаловидна оценка на O<sub>2</sub>-сатурация трябва да се направи при всеки пациент с пулмонална артериална O<sub>2</sub>-сатурация >75% и когато има съмнение за ляво-десен шънт.
- С помощта на термодилуция или прекия метод на Fick трябва да се измери CO. Трикратното измерване чрез термодилуция е предпочитан метод, защото осигурява надеждни измервания, дори и при пациенти с нисък CO и/или тежка трикуспидална регургитация.<sup>71</sup> При пациенти с вълтресърдечни шънтове термодилуцията може да

е неточна, поради ранна рециркулация на инжектирания серум. Директният метод на Fick изисква директно измерване на O<sub>2</sub> консумация и не е широко достъпен метод. Индиректният метод на Fick, който използва изчислени стойности на O<sub>2</sub> консумация е приемлив, но недостатъчно надежден.

- Изследване на пулмоналната вазореактивност за идентификация на пациенти подходящи за лечение с високи дози калциеви антагонисти (calcium channel blocker, CCB) се препоръчва само при пациенти с IPAH, HPAN или лекарство-индуцирана PAH. То трябва да се направи едно-

**Таблица 10: Препоръки за дясна сърдечна катеризация при пулмонална хипертония**

Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>	Изт <sup>c</sup>
RHC се препоръчва за потвърждаване на диагнозата пулмонална артериална хипертония (група 1) и в подкрепа на терапевтичните решения	I	C	
При пациенти с PH се препоръчва RHC да се извърши в специализиран център(вижте раздел 12), тъй като е технически трудна и може да бъде свързана със сериозни усложнения	I	B	69
При пулмонална артериална хипертония (група 1) RHC трябва да се има предвид с цел оценка на терапевтичния ефект на лекарствата (Таблица 16)	IIa	C	
RHC се препоръчва при пациенти с вродени сърдечни шънтове за потвърждаване на решението за корекция (Таблица 24)	I	C	
RHC се препоръчва при пациенти с PH дължаща се на болести на лявото сърце (група 2) или белодробни болести (група 3), когато се обсъжда органна трансплантация	I	C	
Когато измерването на PAWP е ненадеждно, трябва да се има предвид лява сърдечна катеризация за измерване на LVEDP	IIa	C	
RHC може да се обсъди при пациенти със suspectна PH и болести на лявото сърце или белодробни болести за подпомагане на диференциалната диагноза и подкрепа на терапевтичното решение	IIb	C	
RHC е показана при пациенти с STEPH (група 4) за потвърждаване на диагнозата и подкрепа на терапевтичното решение	I	C	

STEPH = хронична тромбоемболична пулмонална хипертония; LVEDP = левокамерно теледиалстошно налягане; PAWP = пулмонално артериално вклинено налягане; PH = пулмонална хипертония; RHC = дясна сърдечна катеризация.

<sup>a</sup>Клас на препоръките.

<sup>b</sup>Ниво на доказателственост.

<sup>c</sup>Източник(ци) подкрепящ(и) препоръките.

временно с RHC. При всички други форми на PАН и PН резултатите могат да бъдат подвеждащи, а респондери се срещат рядко. Стандартният вазореактивен тест се прави с азотен оксид (NO) в доза 10–20 части на милион (parts per million, ppm), но като алтернатива могат да се използват i.v. епопростенол, i.v. adenosine или инхалационен илопрост (*Онлайн таблица IV*). Позитивен остър отговор се дефинира като редукция на средното PAP  $\geq 10$  mmHg до достигане на абсолютна стойност на

**Таблица 11: Препоръки за вазореактивно тестване**

Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>	Изт <sup>c</sup>
Вазореактивно тестване е показано да се извършва само в специализирани центрове	I	C	69
Вазореактивно тестване се препоръчва при пациенти с IPАН, HPAH и PАН, свързани с употреба на лекарства с цел откриване на пациенти, които могат да бъдат лекувани с високи дози ССВ	I	C	84, 85
Положителен отговор към вазореактивен тест се отчита при понижаване на средното PAP $\geq 10$ mmHg с достигане на абсолютна стойност на средното PAP $\leq 40$ mmHg на фона на повишен или непроменен сърдечен дебит	I	C	85, 86
За извършване на вазореактивно тестване се препоръчва азотен оксид	I	C	85, 86
Като алтернатива за извършване на вазореактивно тестване се препоръчва интравенозен епопростенол	I	C	85, 86
Като алтернатива за извършване на вазореактивно тестване трябва да се има предвид аденозин	IIa	C	87, 88
Като алтернатива за извършване на вазореактивно тестване може да се има предвид инхалационен илопрост	IIb	C	89, 90
Употреба на перорални или интравенозни ССВ при остро вазореактивно тестване не се препоръчва	III	C	
Вазореактивно тестване за откриване на пациенти, които могат да бъдат лекувани безопасно с високи дози ССВ, не се препоръчва при пациенти с PАН различна от IPАН, HPAH и PАН свързана с употреба на лекарства и при PН групи 2, 3, 4 и 5	III	C	

ССВ = калциев антагонист; HPAH = наследствена пулмонална артериална хипертония; IPАН = идиопатична пулмонална артериална хипертония; PAP = пулмонално артериално налягане; PАН = пулмонална артериална хипертония.

<sup>a</sup>Клас на препоръките.

<sup>b</sup>Ниво на доказателственост.

<sup>c</sup>Източник(ци) подкрепящ(и) препоръките.

средно PAP  $\leq 40$  mmHg при повишен или непроменен CO. Само около 10% от пациентите с IPАН покриват тези критерии. Не се препоръчва употреба на ССВ, O<sub>2</sub>, фосфодиестераза тип 5 инхибитори или други вазодилататори при остра проба за вазореактивност.

- Интерпретацията на PAWP измерена в даден момент трябва да се прави в определен клиничен контекст. При много пациенти с LHD PAWP може да бъде понижено  $< 15$  mmHg с помощта на диуретици.<sup>72–74</sup> В този смисъл се разглежда ефектът от остро обемно натоварване върху левостранното налягане на пълнене.<sup>75</sup> Ограничени данни показват, че приложението на течен болус от 500 ml е безопасно и помага за разграничаване на пациенти с PАН от тези с LV диастолна дисфункция.<sup>76,77</sup> Необходима е допълнителна оценка за приложението на такава обемна провокация, преди тя да се вземе предвид в рутинната клинична практика. По подобен начин, хемодинамиката при физическо натоварване е вероятно полезна за идентификация на пациенти с LV диастолна дисфункция,<sup>2,78,79</sup> но й липсва стандартизация и се нуждае от допълнителна оценка.<sup>17</sup> Нещо повече, PAWP подценява LV теледиастолно налягане.<sup>80</sup>
- Параметрите изчислени въз основа на измерванията при RHC трябва да включват транспулмонален градиент на налягането (transpulmonary pressure gradient, TPG) и PVR. PVR  $> 3$  WU е необходима за диагностика на PАН.<sup>1</sup> PVR е често използван параметър, но има недостатъка, че е сборен параметър, който е силно чувствителен към промени в кръвотока и налягането на пълнене и не винаги отразява промените в пулмоналната циркулация в покой.<sup>81,82</sup> DPG между средното PAWP и диастолното PAP се влияе по-слабо от кръвотока и наляганята на пълнене,<sup>81</sup> но няма сигурна прогностична стойност.<sup>83</sup> DPG може да има значение при пациенти, за които има съмнение, че PН се дължи на LHD, както се обсъжда в точка 8.<sup>4</sup>
- Коронарна ангиография може да е необходима при наличие на ангина, рискови фактори за коронарна артериална болест и подготовка за PEA или белодробна трансплантация. Тя може да идентифицира компресия на ствола на лявата коронарна артерия от дилатираната PA, както и коронарна артериална болест. Препоръките за дясна и лява сърдечна катетеризация и тест за вазореактивност са обобщени в Таблицы 10 и 11.

### 5.1.12. Генетично тестване

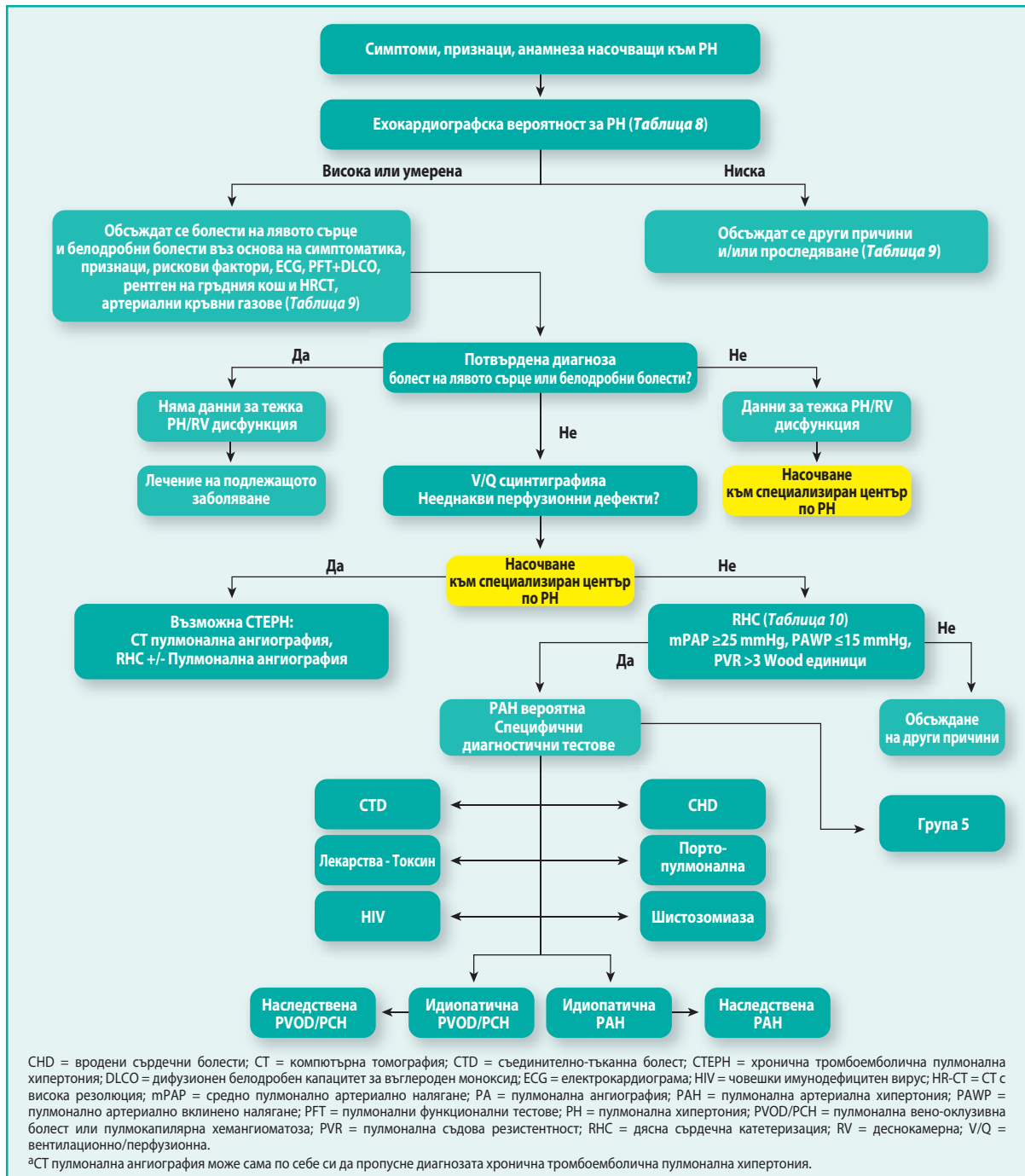
Възможностите за молекулярна генетична диагноза създаде нови възможности за медицинско обслужване на пациента, включително генетично консултиране за PАН (разработено в точка 6.3.1.8).<sup>26</sup> Генетичното тестване и консултацията следват строги локални правила, които определят условията за предписване и проверка на генетичните характеристики на пациента. Етичните принципи налагат правилно информиране на пациента, за да се избегне нанасяне на вреда, да бъде позволено на пациента да запази своята самостоятелност (обясняване на процеса, рисковете и ползите от генетичния тест без външен натиск) и да бъде осигурен равен достъп до генетично консултиране и тестване. Пациентите със спорадична или фамилна PАН или PVOD/PCH трябва да бъдат информирани за наличието на генетично тестване и консултация, поради голямата вероятност те да са носители на болестна мутация. Консултацията и тестването на пациента трябва да се направят от обучен специалист. Генетичната консултация и скринингът за *BMPP2*-мутация (точкова мутация и по-големи промени) трябва да се извършат в референтен цен-

тър на пациенти с IPAH преценена като спорадична или индуцирана от анорексигени и на пациенти с фамилна анамнеза за PAH. Когато не се идентифицират *BMPR2*-мутации при пациенти с фамилна PAH или пациенти с IPAH на възраст <40 години, или когато PAH се установи при пациенти с лична или фамилна анамнеза за наследствена хеморагична телеангиектазия, може да се направи скрининг на *ACVRL1* и *ENG* гени. Ако не се идентифицират мутации на *BMPR2*, *ACVRL1* и *ENG* гени, може да се обсъди скрининг за редки мутации (*KCNK3*, *CAV1* и т.н.). Пациенти със спорадична или фамилна PVOD/PCH трябва да бъдат тествани за *EIF2AK4* мутации.<sup>28</sup> Наличието на биалелна

*EIF2AK4* мутация е достатъчно за потвърждаване на диагнозата PVOD/PCH, без да е необходимо извършване на рискована белодробна биопсия за хистологично потвърждаване.

## 5.2. Диагностичен алгоритъм

Диагностичният алгоритъм е показан във *Фигура 1*: диагностичният процес започва след съмнение за PH и ехокардиография съвместима с PH (в съответствие с различните нива на вероятност за PH дадени в *Таблица 8* и *9*) и продължава с идентификация на по-честите клинични групи PH [Група 2 (LHD) и



**Фигура 1:** Диагностичен алгоритъм



група 3 (белодробни болести)], след което разграничава група 4 (СТЕРН) и накрая разработва и разпознава различните видове от група 1 (РАН) и по-редките състояния от група 5.

РАН трябва да бъде разгледана в диференциално-диагностичен план при диспнея при усилие, синкоп, ангина и/или прогресиращо ограничаване на физическия капацитет, особено при пациенти без очебийни рискови фактори, симптоми или признаци на чести сърдечносъдови и респираторни заболявания. Специално внимание трябва да се обърне на пациенти с асоциирани състояния и/или рискови фактори за развитие на РАН, като фамилна анамнеза, СТД, СНД, HIV инфекция, портална хипертония или анамнеза за прием на лекарства или токсини, за които е известно, че предизвикват РАН (Таблица 7). В ежедневната клинична практика такава насоченост може да бъде ниска. По-често РН се открива неочаквано при трансторакална ехокардиография изисквана с друго показание.

Ако трансторакалната ехокардиография е съвместима с висока или умерена вероятност за РН (Таблица 9), се изискват клинична анамнеза, симптоматика, признаци, ECG, рентген на гръдния кош, функционални пулмонални тестове (PFTs, включително DLCO, артериален кръвно-газов анализ и при нужда нощна оксиметрия) и СТ на гръдния кош с висока резолюция за идентифициране на РН група 2 (LHD) или група 3 (белодробни болести). В случай на ниска ехокардиографска вероятност за РН (Таблица 9), не са необходими допълнителни изследвания и трябва да се вземат предвид други причини за симптоматиката и проследяване. При потвърждаване на болести на лявото сърце или белодробни болести, трябва да се обсъди съответно лечение на тази състояния. При наличие на тежка РН и/или RV дисфункция, пациентът трябва да бъде насочен към специализиран център по РН, където могат да бъдат изследвани допълнителни причини за РН. Ако не се потвърди заболяване на лявото сърце или белодробно заболяване, трябва да се направи белодробна V/Q скintiграфия за диференциация между СТЕРН и РАН. Пациентът трябва да бъде насочен съответно към специализиран център по РН.

Ако V/Q скintiграфия показва множествени сегментни перфузионни дефекти, трябва да се наблюдава диагноза РН от група 4 (СТЕРН).<sup>91</sup> Окончателната диагноза СТЕРН (и оценката дали пациентът е подходящ за РЕА) изисква СТ пулмонална ангиография, RHC и селективна пулмонална ангиография. СТ изследване може да покаже и признаци съответстващи на група 1' (PVOD). Ако V/Q скintiграфия е нормална или показва само субсегментни несъответни („patchy“) перфузионни дефекти, трябва да се обсъди диагноза от група 1 (РАН) или по-редките състояния от група 5. В Таблица 9 е даден по-нататъшният подход в зависимост от вероятността за РН, включително показанията за RHC. Допълнителни специфични диагностични тестове, включително хематология, биохимия, имунология, серология, ултрасонография и генетика, позволяват да се прецизира окончателната диагноза.

Откритата или торакоскопска белодробна биопсия е свързана със значителен риск от морбидност и смъртност.<sup>92</sup> Поради слабата вероятност за промяна на диагнозата и лечението, биопсия не се препоръчва при пациенти с РАН.

Препоръките за диагностична стратегия са изложени в Таблица 12.

Програмата на скрининга за пулмонална артериална хипертония е дадена в онлайн приложението.

**Таблица 12: Препоръки за диагностична стратегия**

Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>	Изт <sup>c</sup>
Ехокардиографията се препоръчва като първостепенно неинвазивно диагностично изследване при съмнение за РН	I	C	
При пациенти с неизяснена РН се препоръчва вентилационна/перфузионна или перфузионна белодробна скintiграфия за изключване на СТЕРН	I	C	47
В диагностичния процес при пациенти с СТЕРН се препоръчва контрастна СТ ангиография на РА	I	C	93
За идентифициране на специфични състояния свързани с РАН се препоръчва рутинна биохимия, хематология, имунология, тестване за HIV и изследвания на тиреоидната функция	I	C	
За целите на скрининга за портална хипертония се препоръчва абдоминална ехография	I	C	67
В началната оценка при пациенти с РН се препоръчва белодробен функционален тест с DLCO	I	C	36
При всички пациенти с РН трябва да се обсъди СТ с висока резолюция	IIa	C	94
В диагностиката при пациенти с СТЕРН трябва да се обсъди пулмонална ангиография	IIa	C	
Открита или торакоскопска белодробна биопсия не се препоръчва при пациенти с РАН	III	C	

СТ = компютърна томография; СТЕРН = хронична тромбоемболична пулмонална хипертония; DLCO = дифузионен капацитет на белите дробове за въглероден монооксид; РАН = пулмонална артериална хипертония; РН = пулмонална хипертония.

<sup>a</sup>Клас на препоръките.

<sup>b</sup>Ниво на доказателственост.

<sup>c</sup>Източник(ци) подкрепящ(и) препоръките.

## 6. Пулмонална артериална хипертония (група 1)

### 6.1. Клинични характеристики

Клиничните характеристики на РАН не са специфични и могат да бъдат изведени от общото описание направено в точка 5.1.1. По-подробни описания на отделните подгрупи РАН са дадени в раздел 7.

## 6.2. Оценка на тежестта

### 6.2.1. Клинични параметри, образна диагностика и хемодинамика

Клиничната оценка остава ключов момент на преценката при пациенти с РН, тъй като тя дава ценна информация за определяне на тежестта на болестта, подобрението, влошаването или стабилността. Отделни елементи на анамнезата при контролните прегледи са промени в работния капацитет, епизоди на гръдна болка, аритмия, хемоптиза или синкоп и промени в медикацията, както и придължане към предписаните лекарства. Физикалното изследване дава информация за наличие на периферна или централна диагноза, разширени шийни вени, оток, асцит и плеврални изливи и за сърдечната честота, ритъма и кръвното налягане.

Функционалният клас по СЗО (World Health Organization functional class, WHO-FC) (Онлайн таблица V), въпреки различията между наблюдателите,<sup>95</sup> остава един от най-мощните предиктори за преживяемост, не само при поставяне на диагнозата, но и по време на проследяването.<sup>96–98</sup> Влошаването на ФК (FC) е един от най-алармиращите индикатори за прогресия на болестта, който трябва да предизвика допълнителни диагностични изследвания за идентифициране на причините за клинично влошаване.<sup>97,99</sup>

Тъй като RV функция е ключова детерминанта на работния капацитет и клиничния изход при пациенти с РН, ехокардиографията остава важно средство за проследяване. За разлика от разпространеното схващане, изчислените систолни PAPs в покой обикновено няма прогностично значение и не са определящи при вземане на терапевтично решение.<sup>96,97,100</sup> Нарастването на PAPs не е непременно израз на болестна прогресия, а понижаването на PAPs не означава непременно подобрене. Изчерпателната ехокардиографска оценка включва описание на размерите на кухините, особено площта на RA и RV, величината на трикуспидалната регургитация, индекса на ексцентричност и RV контрактилитет, който може да се определи по няколко параметъра, включително RV надлъжно разтягане в систола/скорост на разтягане (longitudinal systolic strain/strain rate) и фракционна промяна на площта на RV, Tei-индекс и TAPSE (tricuspid annular plane systolic excursion, систолна екскурзия на равнината на трикуспидалния пръстен).<sup>101–108</sup>

Триизмерната ехокардиография може да позволи по-добра оценка от стандартната двуизмерна ехокардиография, но има съобщения за подценяване на обемите и изтласкващата фракция.<sup>109</sup>

Speckle tracking ехокардиографията подобрява количествената оценка на RV функция.<sup>110</sup> Предвид сложната геометрия на RV, нито един от тези параметри, взети поотделно, не е достатъчен за описване на RV функция, а цялостното впечатление на опитен лекар е често по-важно от отделните параметри. Ехокардиографията по време на натоварване дава допълнителна информация за RV функция. За отбелязване, значителното нарастване (>30 mmHg) на PAPs по време на натоварване дава по-добра представа за RV функция и е свързано с по-добра дългосрочна прогноза, отколкото слабо или никакво повишение.<sup>111</sup> Наскоро беше показано, че този така наречен контрактилен резерв е независим прогностичен маркер при пациенти с тежка РН.<sup>111</sup> Образната диагностика с CMR е по-точна за оценка на RV морфология и функция от ехокардиографията и позволява измерване на ударния обем и CO. Идентифицирани са редица прогностични CMR маркери, включително повишен RV обем, намален LV

обем, понижена RV изтласкваща фракция и намален ударен обем. Има данни, че контролните изследвания с CMR имат значение за дългосрочния подход при РАН, тъй като идентифицират RV недостатъчност преди развитието на клинични признаци.<sup>64,66,112,113</sup>

Хемодинамиката оценена с RHC осигурява важна прогностична информация, както в момента на диагностиката, така и при проследяване. Налягането в RA, сърдечният индекс (CI) и кислородната сатурация на смесената венозна кръв (SvO<sub>2</sub>) са най-солидните индикатори за RV функция и прогноза, докато PAPm носи малка прогностична информация (с изключение на респондерите към ССВ).<sup>96,97,99,100,114</sup> Неинвазивната оценка на CO по метода на дишането в затворена система<sup>71</sup> или на биореактанса<sup>115</sup> не е достатъчно утвърдена за рутинна клинична употреба и вземане на терапевтично решение.

Все още съществува несигурност относно избора на оптимален момент за контролна RHC. Стратегиите на различните центрове варират в широки граници, от редовни инвазивни хемодинамични оценки до предимно неинвазивна стратегия на проследяване. Няма доказателства, че подходът включващ редовни RHC е свързан с по-добър клиничен изход от стратегията с преобладаващо неинвазивно проследяване. Все пак, съществува консенсус между експертите, че RHC трябва да се прави, винаги когато от резултатите се очаква терапевтично решение, което включва промяна на медикацията и/или решение за включване в листата за трансплантации.

### 6.2.2. Работен капацитет

Шестминутният тест с ходене (6-minute walking test, 6MWT), субмаксимален тест с натоварване, остава най-широко използваната работна проба в центровете по РН. Тестът е лесен за изпълнение, евтин и познат на пациентите и центровете. Както с всички изследвания при РН, резултатите от 6MWT трябва винаги да се интерпретират в клиничен контекст. Разстоянието при 6-минутно ходене (6-minute walking distance, 6MWD) се влияе от няколко фактора, включително пол, възраст, височина, телесно тегло, придружаващи заболявания, нужда от O<sub>2</sub>, крива на обучението и мотивация. Независимо от това, резултатите от теста обикновено се дават по-скоро в абсолютни числа, отколкото в процент от предвиденото. Абсолютните стойности, но не и промените в 6MWD, дават прогностична информация, но няма един-единствен праг, който е приложим за всички пациенти (вижте по-долу).<sup>96,99,116–118</sup> Препоръчва се за определяне на степента на усилието в края на 6MWT да се приложи скорът на Borg. Допълнително, някои проучвания предлагат да се добавят измервания на периферния O<sub>2</sub> и отговорът на сърдечната честота за подобряване на прогностичната стойност, но тези данни се нуждаят от допълнително потвърждение.<sup>119,120</sup>

Кардиопулмоналният тест с натоварване (cardiopulmonary exercise testing, CPET) се преве обикновено като максимален тест с натоварване и дава важна информация за работния капацитет, както и за газовия обмен, ефикасността на вентилацията и сърдечната функция при усилие. Повечето центрове по РН използват протокол включващ платформа с постепенно увеличаване на наклона, въпреки че този тест все още не е стандартизиран при тази популация от пациенти. Пациентите с РАН показват типичен модел с ниско крайно-приливно парциално налягане на въглеродния диоксид (pCO<sub>2</sub>), високи вентилаторни еквиваленти на въглероден диоксид (VE/VCO<sub>2</sub>), нисък кислороден пулс (VO<sub>2</sub>/HR)

и ниска максимална кислородна консумация (максимална  $VO_2$ ).<sup>121</sup> Няколко параметъра получени при CPET дават прогностична информация, но максималната  $VO_2$  е най-широко използваният параметър за вземане на терапевтично решение.<sup>106,122–125</sup> Диагностичната и прогностичната информация получена с CPET се добавя към тази получена с 6MWT.<sup>122</sup>

### 6.2.3. Биохимични маркери

Все още липсва специфичен маркер за PAH или пулмонално съдово ремоделиране, въпреки че в този смисъл е изпробван широк кръг от биомаркери. Те могат да бъдат разпределени в следните групи: маркери за съдова дисфункция [асиметричен диметиларгинин (ADMA), ендотелин-1, ангиопоетини, фактор на von Willebrand],<sup>126–131</sup> маркери за възпаление (C-реактивен протеин, интерлевкин 6, хемокини),<sup>132–135</sup> маркери за миокарден стрес (предсърден натриуретичен пептид, мозъчен натриуретичен пептид (BNP)/NT-proBNP, тропонини),<sup>97,118,136–139</sup> маркери за нисък сърдечен дебит (CO) и/или тъканна хипоксия [ $pCO_2$ , пикочна киселина, растежен диференциращ фактор 15 (GDF15), остеокалцин]<sup>38,140–142</sup> и маркери за вторично органно увреждане (креатинин, билирубин).<sup>97,137</sup> Този списък постоянно нараства, но до този момент BNP и NT-proBNP остават единствените биомаркери, които са широко използвани в рутинната практика на централите по PH, както и в клинични проучвания. Стойностите на BNP/NT-proBNP корелират с миокардната дисфункция и дават прогностична информация към момента на поставяне на диагнозата и в хода на етапното проследяване.<sup>143</sup>

Те не са специфични за PH, а могат да бъдат повишени при почти всички сърдечни заболявания. Стойностите на BNP/NT-proBNP показват тенденция към висок варибилитет и трябва да бъдат интерпретирани в клиничен контекст. Използването на BNP няма ясни предимства пред използването на NT-proBNP. BNP изглежда има малко по-тясна корелация с пулмоналната хемодинамика и се повлиява по слабо от бъбречната функция, докато NT-proBNP вероятно е по-силен предиктор на прогнозата.<sup>137</sup>

### 6.2.4. Подробна прогностична оценка и оценка на риска

Редовната оценка на пациенти с PAH в специализирани центрове по PH се препоръчва горещо. Подробната оценка е необходима, тъй като не съществува един-единствен параметър, който да осигурява достатъчна диагностична и прогностична информация. Най-важният въпрос за изясняване при всяка визита е (i) има ли данни за клинично влошаване след предишното посещение?; (ii) дали, ако е така, клиничното влошаване се дължи на прогресия на PH или е причинено от съпътстващо заболяване?; (iii) дали RV функция е стабилна и компенсирана?; и (iv) дали настоящият статус съответства на добра дългосрочна прогноза, т.е. дали пациентът покрива критериите за нисък риск (вижте по-долу)?

За да бъде отговорено на тези въпроси е необходим многостранен подход. В Таблица 13 са изброени най-често използваните в централите по PH параметри. Не е необходимо всички параметри да бъдат оценявани при всяка визита.

**Таблица 13: Оценка на риска при пулмонална артериална хипертония**

Детерминанти на прогнозата <sup>a</sup> (изчислена едногодишна смъртност)	Нисък риск <5%	Умерен риск 5–10%	Висок риск >10%
Клинични признаци на дясна сърдечна недостатъчност	Няма	Няма	Има
Прогресия на симптоматиката	Не	Бавна	Бърза
Синкоп	Не	Единичен синкоп <sup>b</sup>	Повторни синкопи <sup>c</sup>
Функционален клас по WHO	I, II	III	IV
6MWD	>440 m	165–440 m	<165 m
Кардиопулмонална работна проба	Максимална $VO_2$ >15 ml/min/kg (>65% пред.) VE/ $VCO_2$ наклон <36	Максимална $VO_2$ 11–15 ml/min/kg (35–65% пред.) VE/ $VCO_2$ наклон 36–44.9	Максимална $VO_2$ <11 ml/min/kg (<35% пред.) VE/ $VCO_2$ наклон $\geq$ 45
NT-proBNP, плазмени нива	BNP <50 ng/l NT-proBNP <300 ng/l	BNP 50–300 ng/l NT-proBNP 300–1400 ng/l	BNP >300 ng/l NT-proBNP >1400 ng/l
Образна диагностика (ехокардиография, CMR)	RA, площ <18 cm <sup>2</sup> Няма перикарден излив	RA, площ 18–26 cm <sup>2</sup> Няма или минимален перикарден излив	RA, площ >26 cm <sup>2</sup> Перикарден излив
Хемодинамика	RAP <8 mmHg CI $\geq$ 2.5 l/min/m <sup>2</sup> SvO <sub>2</sub> >65%	RAP 8–14 mmHg CI 2.0–2.4 l/min/m <sup>2</sup> SvO <sub>2</sub> 60–65%	RAP >14 mmHg CI <2.0 l/min/m <sup>2</sup> SvO <sub>2</sub> <60%

6MWD = 6-минутна проба с разходка; BNP = мозъчен натриуретичен пептид; CI = сърдечен индекс; CMR = сърдечен ядрено-магнитен резонанс; NT-proBNP = N-терминален мозъчен натриуретичен про-пептид; пред. = от предсказаната стойност; RA = дясно предсърдие; RAP = деснопредсърдно налягане; SvO<sub>2</sub> = смесена венозна кислородна сатурация; VE/ $VCO_2$  = вентилаторни еквиваленти на въглеродния диоксид;  $VO_2$  = кислородна консумация WHO = Световна здравна организация.

<sup>a</sup> Повечето от предложените параметри и граници се базират на експертно мнение. Те могат да дадат прогностична информация и могат да се използват за насочване на терапевтичните решения, но приложението при конкретния пациент трябва да става с повишено внимание. Трябва да се отбележи, че повечето от тези параметри са валидизирани предимно при IPAH, а по-горе посочените граници не са непременно приложими при други форми на PAH. Освен това, при оценката на риска трябва да се има предвид употребата на одобрени терапии и влиянието им върху параметрите.

<sup>b</sup> Единичен синкоп по време на рязко или тежко физическо натоварване или единичен ортостатичен синкоп при иначе стабилни пациенти.

<sup>c</sup> Повторни епизоди на синкоп, даже и при малко или редовно физическо натоварване.

**Таблица 14: Предложение за оценка и избор на подходящ момент за контрол на пациенти с пулмонална артериална хипертония**

	В началото	На 3–6 месеца <sup>a</sup>	На 6–12 месеца <sup>a</sup>	3–6 месеца след промяна в терапията <sup>a</sup>	В случай на клинично влошаване
Медицинска оценка и определяне на функционалния клас	+	+	+	+	+
ECG	+	+	+	+	+
6MWT/Borg скор за диспнея	+	+	+	+	+
CPET	+		+		+ <sup>e</sup>
Ехо	+		+	+	+
Основна лаборатория <sup>b</sup>	+	+	+	+	+
Разширена лаборатория <sup>c</sup>	+		+		+
Кръвно-газов анализ <sup>d</sup>	+		+	+	+
Дясна сърдечна катетеризация	+		+ <sup>f</sup>	+ <sup>e</sup>	+ <sup>e</sup>

ALAT = аланин аминотрансфераза; ASAT = аспартат аминотрансфераза; BGA = кръвно-газов анализ; BNP = мозъчен натриуретичен пептид; CPET = кардиопулмонална работна проба; Ехо (Echo) = ехокардиография; ECG = електрокардиограма; ERAs = ендотелин рецепторни антагонисти; INR = международно нормализирано отношение; NT-proBNP = N-терминален мозъчен натриуретичен про-пептид; RHC = дясна сърдечна катетеризация; TSH j тиреоид-стимулиращ хормон; 6MWT = 6-минутен тест с ходене.

<sup>a</sup> Интервалите трябва да бъдат нагодени към нуждите на пациента.

<sup>b</sup> Основната лаборатория включва кръвна картина, INR (при пациенти получаващи витамин К антагонисти), серумен креатинин, натрий, калий, ASAT/ALAT (при пациенти получаващи ERAs), билирубин и BNP/NT-proBNP.

<sup>c</sup> Разширената лаборатория включва TSH, тропонин, пикочна киселина, железен статус (желязо, феритин, разтворим трансферин рецептор) и други параметри в зависимост от индивидуалните нужди при пациента.

<sup>d</sup> От артериална или артериализирана капилярна кръв; може да бъде заменен с периферна кислородна сатурация при стабилни пациенти или невъзможност за изследване на BGA.

<sup>e</sup> Трябва да се обсъди

<sup>f</sup> Някои центрове извършват с цел проследяване редовни RHC на равни интервали.

Основната програма обаче трябва да включи определяне на ФК (FC) и поне едно измерване на работния капацитет, напр. 6MWD или CPET. Препоръчва се и получаване на информация за RV функция чрез измерване на BNP/NT-proBNP или чрез извършване на ехокардиография. Повечето от използваните параметри и референтни стойности се основават на експертно мнение. Те осигуряват прогностична информация и могат да бъдат използвани за насочване на терапевтичните решения, но приложението им при конкретния пациент трябва да става с повишено внимание. Означените стойности на леталитета са груби клинични оценки, а посочените параметри са проучени предимно при пациенти с IPAH. Не всички параметри са включени в една и съща рисков група, а терапевтичното решение при конкретния пациент трябва да се ръководи от подробна преценка. Индивидуалният риск се модифицира допълнително от други фактори, в това число скорост на болестната прогресия и наличие или отсъствие на признаци на десностранна сърдечна недостатъчност или синкоп, а и от придружаващи болести, възраст, пол, фонова терапия и подвид на PAH.

И накрая, оценката на пациентите с PAH трябва да даде информация за придружаващи заболявания и усложнения на болестта. ECGs трябва да се правят редовно за откриване на клинично значими аритмии, които настъпват често при тази популация пациенти.<sup>33</sup> Пациенти с PAH понякога се представят с прогресираща хипоксемия и могат да бъдат кандидати за продължителна O<sub>2</sub> терапия. Допълнително, ниското PaCO<sub>2</sub> е свързано с намален пулмонален кръвоток и има прогностични последици.<sup>38</sup> Артериалните или капилярните кръвни газове например дават важна информация

**Таблица 15: Препоръки за оценка на тежестта на пулмоналната артериална хипертония и клиничния отговор към терапията**

Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>	Изт <sup>c</sup>
Препоръчва се да се прави оценка на тежестта при пациенти с PAH чрез набор от резултати от клиничния статус, работните проби, биохимични маркери, ехокардиографски и хемодинамични оценки (Таблицы 13 и 14)	I	C	96, 97, 99
Препоръчва се извършването на редовни проследяващи оценки, при стабилни пациенти на 3–6 месеца (Таблица 14)	I	C	98
Постигането/поддържането на ниско-рисков профил (Таблица 13) се препоръчва като достатъчен терапевтичен отговор при пациенти с PAH	I	C	96–99
Постигането/поддържането на умерено-рисков профил (Таблица 13) трябва да се разглежда като недостатъчен терапевтичен отговор при повечето пациенти с PAH	Ila	C	96–99

PAH = пулмонална артериална хипертония.

<sup>a</sup>Клас на препоръките.

<sup>b</sup>Ниво на доказателственост.

<sup>c</sup>Източник(ци) подкрепящ(и) препоръките.

и трябва да бъде част от редовната клинична оценка, най-малкото в случаите на клинично влошаване. Като алтернатива може да се използва  $O_2$  сатурация, но тя е по-малко надеждна и не дава информация за  $PaCO_2$ . Препоръчваният набор от основни лабораторни изследвания (освен BNP/NT-proBNP) включва хематология и международно нормализирано отношение (INR) (при пациенти получаващи витамин K антагонисти), както и серумен натрий, калий, креатинин, пикочна киселина, аспартат аминотрансфераза (ASAT), аланин аминотрансфераза (ALAT) (при пациенти получаващи ERAs) и билирубин. Допълнително, поне веднъж годишно и винаги, когато пациентът е с клинично влошаване, трябва да се изследва тропонин, пикочна киселина, железен статус и тиреоидна функция. Таблицы 14 и 15 дават подробни препоръки за оценката при проследяване на пациенти с PAH.

### 6.2.5. Дефиниране на статуса на пациента

Въз основа на подробната оценка описана в предишната точка, пациентът може да бъде категоризиран към нисък риск, умерен риск или висок риск от клинично влошаване или смърт (Таблица 13). Естествено, има няколко други фактора, които имат отражение върху проявите на болестта и прогнозата, които не могат да бъдат засегнати от терапията за PAH, включително възраст, пол, подлежащо заболяване и придружаващи заболявания. Въпреки че индивидуалната прогноза е винаги трудна, пациенти категоризирани като нисък риск са с изчислена 1-годишна смъртност <5%. Тези пациенти се представят предимно с непрогресираща болест в СЗО-ФК I или II (WHO-FC I или II) с 6MWD >440 m и без признаци на клинично значима RV дисфункция. Изчислената 1-годишна смъртност в групата с умерен риск е 5–10%. Тези пациенти са типично в СЗО-ФК III (WHO-FC III), с умерено нарушен работен капацитет и признаци на RV дисфункция, но не и с RV недостатъчност. Пациентите във високорисковата група имат изчислена 1-годишна смъртност > 10%. Тези пациенти са в СЗО-ФК III или IV (WHO-FC III или IV) с прогресираща болест и признаци на тежка RV дисфункция или с RV недостатъчност и вторична органна дисфункция.

Праметрите показани в Таблица 13 не показват постоянство, т.е. те могат да попаднат в различни рискови категории. И отново, цялостната оценка е тази, която трябва да ръководи терапевтичните решения.

### 6.2.6. Цели на лечението и стратегия на проследяване

Цента на лечението при пациенти с PAH като цяло е постигане на ниско-рисков статус (Таблица 13), който обикновено е свързан с добър работен капацитет, добро качество на живота, добра RV функция и ниска смъртност. Това означава по-конкретно въвеждане или поддържане на пациента по възможност в WHO-FC II. При повечето пациенти това намира израз в почти нормална или нормална проба с 6-минутно ходене (6MWD). Предлагат се няколко стойности на 6MWD като цел на лечението, включително >380 m, >440 m и >500 m.<sup>96,99,116–118,144</sup> Тези числа са базират на анализи на приемлемостта в избрани кохорти или на експертно мнение. Настоящите препоръки приемат границата от >440 m предложена на Петия световен симпозиум по пулмонална хипертония (5th World Symposium on Pulmonary Hypertension),<sup>145</sup> защото тази стойност е взета от най-голямата изследвана досега кохорта.<sup>99</sup> Независимо от това, трябва да се вземат предвид индивидуални фактори и по-ниски стойности може

да се окажат приемливи при по-стари пациенти или пациенти с придружаващи заболявания, докато даже и стойности >440 m може да са недостатъчни при по-млади и здрави в други отношения пациенти. Особено при последните пациенти, трябва редовно да се използва кардиопулмонална работна проба (CPET), тъй като тя осигурява по обективна информация за работния капацитет и RV функция.

Трябва да се отбележи, че тези цели на лечението не винаги са реалистични и може да са непостижими при пациенти с напреднала болест, пациенти с тежки придружаващи заболявания или много стари пациенти.

## 6.3. Терапия

Терапията при пациенти с PAH е претърпяла положително развитие през последната декада, нараствайки по сложност и по данни за ефикасност.<sup>146–148</sup> Терапевтичният процес при пациенти с PAH не може да се разглежда като просто предписване на лекарства, а се характеризира със сложна стратегия, която включва началната оценка за тежест и последващия отговор към лечението.

Съвременната терапевтична стратегия при пациенти с PAH може да бъде разделена на три основни етапа:<sup>149</sup>

- (1) Началният подход включва общи мерки (физическа активност и контролирана рехабилитация, бременност, контрол на забременяването и следменопаузална хормонална терапия, планова хирургия, превенция на инфекциите, психосоциална подкрепа, придържане към лечението, генетична консултация и пътуване), поддържаща терапия (перорални антикоагуланти, диуретици,  $O_2$ , дигоксин), насочване към специализирани центрове и остро вазореактивно тестване на показанията за хронична терапия с ССВ.
- (2) Втората стъпка включва начална терапия с високи дози ССВ при вазореактивни пациенти или лекарства одобрени за PAH при не-вазореактивни пациенти в съответствие с прогностичния риск (Таблица 13) на пациента, класа на препоръките и нивото на доказателственост за всяко отделно вещество или комбинация от вещества.
- (3) Третият етап е свързан с отговора към началната лечебна стратегия; в случай на недостатъчен отговор се разглеждат възможностите за комбиниране на одобрени лекарства с белодробна трансплантация.

### 6.3.1. Общи мерки

Пациенти с PAH имат нужда от съществени съвети относно общите дейности в ежедневието и нуждата от адаптиране към несигурността свързана със сериозното хронично живото-застрашаващо заболяване. Диагнозата обикновено налага някаква степен на социална изолация.<sup>150</sup> Насърчаването на пациентите и членове на семейството да се включат в групи за подпомагане може да има позитивен ефект върху преодоляването, увереността и перспективата. Препоръките за общи мерки са дадени в Таблица 16.

#### 6.3.1.1. Физическа активност и контролирана рехабилитация

Препоръките за РН от 2009 г. постановяваха, че пациенти с PAH трябва да бъдат насърчавани към активност в граници зависещи от симптоматиката.<sup>151</sup> Препоръчваше се пациентите да избягват прекомерни физически усилия, които водят до нежелана симптоматика, но ако не е във физическа кондиция, пациентът трябваше да започне контролирана

**Таблица 16: Препоръки за общи мерки**

Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>	Изт <sup>c</sup>
Препоръчва се пациенти с РАН да избягват забременяване	I	C	160, 161
Препоръчва се имунизация на пациенти с РАН срещу грип и пневмококова инфекция	I	C	
Препоръчва се психосоциална подкрепа на пациенти с РАН	I	C	168
При РАН-пациенти с лоша кондиция на фона на медикаментозна терапия трябва да се обсъдят контролирани физически тренировки	IIa	B	153–157
Приложение на O <sub>2</sub> по време на полет трябва да се обсъди при пациенти в WHO-FC III и IV и тези с обичайно налягане на O <sub>2</sub> в артериалната кръв <8 kPa (60 mmHg).	IIa	C	
При планова хирургия трябва, ако е възможно, да се избере епидурална, а не обща анестезия.	IIa	C	
При пациенти с РАН не се препоръчва прекомерна физическа активност, която води до обезпокоителна симптоматика	III	C	

O<sub>2</sub> = кислород; РАН = пулмонална артериална хипертония; WHO-FC = Функционален клас по СЗО.

<sup>a</sup>Клас на препоръките.

<sup>b</sup>Ниво на доказателственост.

<sup>c</sup>Източник(ци) подкрепящ(и) препоръките.

физическа рехабилитация. Тези препоръки бяха основани на рандомизирано контролирано изпитване (randomized controlled trial, RCT), което е демонстрирало подобрене на функционалния работен капацитет и качеството на живота при пациенти с РН, които са взели участие в тренировъчна програма, за разлика от нетренираната контролна група.<sup>152</sup> От тогава, допълнителни неконтролирани проучвания са потвърдили тези данни, използвайки различни модели на физически тренировки.<sup>153–157</sup> Публикувани са още две RCTs, които съобщават, че тренирани пациенти с РАН достигат по-високи степени на физическа активност, по-лека уморяемост и показват по-добра 6MWD, кардиореспираторна функция и самооценка за качеството на живота си в сравнение с нетренирани контролни групи.<sup>158,159</sup> Размерът на извадката на тези проучвания е доста малък (варира между 19 и 183 пациенти) и цялото или началното упражняване е силно контролирано, а в някои случаи проведено в болнични условия.

Тази препоръка е ограничена от празноти в познанията за оптималния метод на физическа рехабилитация, интензивността и продължителността на тренировките. Освен това, показателите за контролиране и механизмите на подобрието на симптоматиката, работния и функционалния капацитет са неясни, както и възможното отражение върху прогнозата. Програмите за физически упражнения трябва да бъдат провеждани от центрове за специализирани грижи и рехабилитацията на нуждаещи се пациенти с РАН. Освен това, пациентите трябва да бъдат лекувани в съответствие с най-добрите стандарти на фармакологично лечение и да бъ-

дат в стабилно състояние преди включване в контролирана рехабилитационна програма.

### 6.3.1.2. Бременност, контрол на забременяването и постменопаузална хормонална терапия

Бременността остава свързана със значителен леталитет при РАН. Скорошен доклад обаче показва, че изходът от бременността при РАН се е подобрил, най-малкото когато РАН е добре контролирана и особено при дългосрочни респондери към ССВс.<sup>160</sup> За период от 3 години 13 участващи центрове съобщават за 26 бременности. Три жени (12%) са починали, а една (4%) е развила дясна сърдечна недостатъчност налагаща неотложна трансплантация сърце-бял дроб. Имало е осем аборта; два спонтанни и шест индуцирани. Шестнадесет бременности (62%) са били успешни, т.е. жените са родили здрави бебета без усложнения. Проучване в САЩ от пет центъра между 1999 и 2009 г. се е погрижило за 18 бременности с три смъртни случая (17%).<sup>161</sup> Тези данни се нуждаят от потвърждение в по-големи серии, преди да бъде преразгледана общата препоръка за избягване на бременността при всички пациенти с РАН. По-малък консенсус съществува по въпроса за най-подходящите методи за контрол на забременяването. Барьерните контрацептивни средства методи са безопасни за пациента, но с непредсказуем ефект. Прогестероновите препарати, като медроксипрогестерон ацетат и етоногестрел са ефективни средства за контрацепция и избягват потенциалните проблеми на естрогените, като тези свързани с мини-таблетката от старо поколение.<sup>162</sup> Трябва да се помни, че ERA босентан може да намали ефикасността на пероралните контрацептивни средства. Левоноргестрел-освобождаващият интраутеринен койл е също ефективен, но макар и рядко може да доведе до вазо-вагална реакция при поставянето, която не се понася добре при тежка РАН.<sup>162</sup> Може да се приложи и комбинация от два метода. Пациентката, която забременее трябва да бъде информирана за високия риск от бременността и трябва да се обсъди прекъсване на бременността. Тези, които избера да запазят бременността трябва да бъдат лекувани с подходящи лекарства, раждането трябва да бъде планирано в тясно сътрудничество между гинеколози и РАН-тим.<sup>163,164</sup> Не е ясно дали хормоналната терапия е препоръчителна при постменопаузални жени с РАН. Такава може да се вземе предвид при непоносими менопаузални симптоми заедно с перорална антикоагулация.

### 6.3.1.3. Планова хирургия

Плановата хирургия се очаква да има по-висок риск при пациенти с РАН. Не ясно коя форма на анестезия е за предпочитане, но вероятно епидуралната се толерира по-добре от общата анестезия.<sup>165–167</sup> Пациенти на поддържащо лечение с перорална терапия може да се нуждаят от временно преминаване на i.v. или инхалационно лечение, докато отново могат да гълтат и абсорбират перорални лекарства.

### 6.3.1.4. Превенция на инфекциите

Пациенти с РАН са податливи на развитие на пневмония, която е причина за смърт при 7% от случаите.<sup>34</sup> Макар че няма контролирани изпитвания, препоръката е те да се ваксинират срещу грип и пневмококова пневмония.

### 6.3.1.5. Психосоциална подкрепа

РН е болест със значително отражение върху психологическото, социалното (включително финансово), емоционалното и душевното функциониране на пациентите и техни-

те семейства.<sup>168</sup> Тимовите лекуващи тези пациенти трябва да имат уменията и експертизата да оценяват и овладяват проблеми от всички тези области, в тясно сътрудничество с колеги от съответните дисциплини при пациенти с тежка проблематика, напр. психиатрия, клинична психология и социални грижи. Групи за подкрепа могат също да играят важна роля за пациентите и те трябва да бъдат съветвани да се присъединят към такава група.

РН е болест, която може да скъси значително продължителността на живота. В допълнение към психологическата и социалната подкрепа, трябва да се направи активно планиране на специализирани грижи с насочване при нужда към служби за палиативни грижи.

#### 6.3.1.6. Спазване на лечението

Периодично трябва да се проверява спазването на медикаментозното лечение, поради комплексния характер на терапията при РАН и възможното редуциране или промяна в терапевтичния режим направени от пациента или лекари неспециалисти.

#### 6.3.1.7. Пътуване

Липсват проучвания със симулация на полет за определяне на нуждата от допълнителен O<sub>2</sub> по време на продължителни полети при пациенти с РАН. Известните физиологични ефекти от хипоксията показват, че по време на пътуване със самолет трябва да се има предвид приложение на O<sub>2</sub> при пациенти в WHO-FC III и IV и тези с обичайно налягане на O<sub>2</sub> в артериалната кръв <8 kPa (60 mmHg).<sup>169</sup> Подаване на 2 l/min повишава налягането на вдишвания O<sub>2</sub> до стойности равни на тези на морското равнище. Тези пациенти трябва също така да избягват да отиват на надморски височини >1500–2000 m без допълнителен O<sub>2</sub>. Препоръчва се пациентите да пътуват с писмена информация за тяхната РАН и да бъдат посъветвани как да се обърнат към местни звена за РН в близост до мястото където пътуват.

#### 6.3.1.8. Генетична консултация

На избрани пациенти с РАН трябва да бъде предложена генетична консултация (детайлизирана в точка 5.1.12).<sup>26</sup> Поради психологическото влияние на позитивните или негативните резултати, генетичното тестване и консултацията трябва да бъдат осигурени в съответствие с локалните правила от мултидисциплинарен тим с участие на РН-специалисти, генетични консултанти, генетици, психолози и медицински сестри. Засегнатите лица и носещите рискове членове на семейството могат да пожелаят да знаят мутационния си статус за целите на семейното планиране. Сегашните репродуктивни варианти при двойки включващи носител на *BMP2* мутация са да останат без деца, да не бъде проведено пренатално генетично тестване (репродуктивен шанс), да бъде проведено генетична пренатална диагностика или такава преди зачеване,<sup>170</sup> да се използва донорство на яйцеклетки или възможност за осиновяване.

### 6.3.2. Поддържаща терапия

Препоръките за поддържаща терапия са дадени в Таблица 17.

#### 6.3.2.1. Перорални антикоагуланти

В пост-мортем изследвания при пациенти ИРАН се установяват много често съдови тромботични лезии.<sup>171</sup> Публикувани са данни за нарушения на коагулацията и пътищата на фибринолиза.<sup>172–174</sup> Те, както и повишените неспецифични рискови фактори за венозен тромбоемболизъм, включително

сърдечна недостатъчност и имобилизация, представляват основания за перорална антикоагулация при РАН. Данните в полза на пероралната антикоагулация обхващат пациенти с ИРАН, НРАН и РАН дължаща се на анорексигенни средства и са предимно ретроспективни и основани на опита на единични центрове.<sup>84,171</sup> Данните от регистри и RCTs са хетерогенни и неокончателни.<sup>175–177</sup> Потенциалните ползи от пероралната антикоагулация при АРАН са още по-несигурни. По принцип, пациенти с РАН получаващи дългосрочна терапия с i.v. простагландини се антикоагулират при липса на противопоказания, отчасти и поради допълнителен риск от катетърна тромбоза. Ролята на новите перорални антикоагуланти при РАН е неизвестна. Допълнителна информация относно АРАН е дадена в съответните раздели.

#### 6.3.2.2. Диуретици

Декомпенсираната десностранна сърдечна недостатъчност води до задръжка на течности, повишено централно венозно налягане, чернодробен застои, асцит и периферни отоци. Въпреки че няма RCTs на употреба на диуретици при РАН, клиничният опит показва ясна клинична полза от лечението с такава терапия на претоварени с течности пациенти. Изборът и дозата на диуретичната терапия е задача на специалист по РАН.<sup>178</sup> Добавянето на алдостеронови антагонисти трябва да се обсъжда и на фона на системно изследване на плазмените електролити. При диуретично лечение е важно

**Таблица 17: Препоръки за поддържаща терапия**

Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>	Изт <sup>c</sup>
Диуретична терапия се препоръчва при пациенти с РАН и признаци на RV недостатъчност и задръжка на течности	I	C	178
Непрекъсната дългосрочна терапия с O <sub>2</sub> се препоръчва при пациенти с РАН, когато обичайното налягане на O <sub>2</sub> в артериалната кръв е <8 kPa (60 mmHg) <sup>d</sup>	I	C	179
Перорално антикоагулантно лечение може да се обсъди при пациенти с ИРАН, НРАН и РАН дължаща се на употреба на анорексигенни средства	IIb	C	84, 171, 175–177
Корекция на анемията и/или желязния дефицит може да се обсъди при пациенти с РАН	IIb	C	184
При пациенти с РАН не се препоръчва употреба на ангиотензин-конвертиращ ензим инхибитори, ангиотензин-2 рецепторни антагонисти, бета-блокери и ивабрадин, освен когато са необходими във връзка с придружаващи заболявания (т.е. високо кръвно налягане, коронарна артериална болест или левостранна сърдечна недостатъчност)	III	C	

НРАН= наследствена пулмонална артериална хипертония; ИРАН = идиопатична пулмонална артериална хипертония; O<sub>2</sub> = кислород; РАН = пулмонална артериална хипертония; RV = деснокамерна.

<sup>a</sup>Клас на препоръките.

<sup>b</sup>Ниво на доказателственост.

<sup>c</sup>Източник(ци) подкрепящи нивото на доказателственост.

да се следи бъбречната функция и биохимията на пациенти с цел избягване на хипокалиемия и ефекти от понижения втресъдов обем, които водят до преренална недостатъчност.

### 6.3.2.3. Кислород

Въпреки че има данни за намаляване на PVR при пациенти с PAH при приложение на O<sub>2</sub>, липсват рандомизирани данни показващи, че дългосрочната O<sub>2</sub>-терапия има благоприятен ефект. Повечето пациенти с PAH, с изключение на тези с CHD и пулмонално-системни шънтове, имат лека степен на артериална хипоксемия в покой, ако нямат отворен форамен овале. Има данни показващи, че нощната O<sub>2</sub> терапия не променя естествената еволюция при напреднал синдром на Eisenmenger.<sup>179</sup> Изборът се базира на данни при пациенти с ХОББ (COPD); когато налягането на O<sub>2</sub> в артериалната кръв е трайно <8 kPa (60 mmHg; или артериална O<sub>2</sub> сатурация, <91%), на пациентите се препоръчва да се лекуват с O<sub>2</sub> с цел покачване на налягането на O<sub>2</sub> в артериалната кръв >8 kPa.<sup>169</sup> Амбулаторно приложение на O<sub>2</sub> може да се обсъди, когато има данни за симптомно подобрене и коригируема десатурация при усилие.

### 6.3.2.4. Дигоксин и други сърдечносъдови средства

Има доказателства, че острата проба с дигоксин подобрява сърдечния дебит (CO) при IPAH, но ефикасността му при хронично приложение не е известна.<sup>180</sup> Може да се дава за забавяне на сърдечната честота при пациенти с PAH, които развиват тахикардии.

Липсват потвърдителни данни за полза и безопасност на ангиотензин-конвертиращ ензим инхибитори, ангиотензин II-рецепторни антагонисти, бета блокери или ивабрадин при пациенти с PAH.

### 6.3.2.5. Анемия и железен статус

Железният дефицит е чест при пациенти с PAH и засяга 43% от пациентите с IPAH, 46% от пациентите със SSC-PAH и 56% от пациентите със синдром на Eisenmenger.<sup>181–183</sup> По неокончателни данни при тези заболявания железният дефицит е свързан с намален работен капацитет, а вероятно и с по-висока смъртност, независимо от наличието или тежестта на анемията.<sup>181,182,184,185</sup> На базата на тези данни, при пациенти с PAH трябва да се прави редовен контрол на железния статус, а откриването на железен дефицит трябва да даде начало на търсене на потенциални причини. При пациенти с железен дефицит трябва да се има предвид субституционна терапия с желязо. Някои проучвания показват, че пероралната абсорбция на желязо е нарушена при пациенти с PAH, така че се отдава предпочитание на i.v. приложение на желязо.<sup>181,184,186</sup> Липсват обаче контролирани проучвания.

## 6.3.3. Специфична лекарствена терапия

### 6.3.3.1. Калциеви антагонисти

Все по-ясно става, че само малък брой пациенти с IPAH, които показват благоприятен отговор при острия вазодилаторен тест (Таблица 11) по време на РНС имат полза от ССВ.<sup>84,85</sup> Преобладаващите в публикувани проучвания ССВ са нифедипин, дилтиазем и амлодипин, особено нифедипин и дилтиазем.<sup>84,85</sup> Изборът на ССВ се основава на входящата сърдечна честота на пациента, като относителната брадикардия благоприятства нифедипин и амлодипин, а относителната тахикардия фаворизира дилтиазем. Дневните дози на тези лекарства, които са показали ефикасност при IPAH, са относително високи: 120–240 mg за нифедипин, 240–720 mg за

дилтиазем и до 20 mg за амлодипин. Препоръчва се по-ниска начална доза, напр. по 30 mg нифедипин с бавно освобождаване два пъти дневно или 60 mg дилтиазем три пъти дневно (t.i.d.), или 2.5 mg амлодипин веднъж дневно, която се увеличава внимателно и постепенно до максималната толерирана доза. Лимитиращи фактори за повишаване на дозата са обикновено системната хипотония и периферните отоци на долните крайници. Пациенти с IPAH отговарящи на критериите за позитивен вазодилаторен отговор, при които се прилагат ССВ, трябва да бъдат наблюдавани внимателно по причини за безопасност и ефикасност, с пълна преценка след 3–4 месеца от началото на лечението, включително с RHC.

Ако пациентът не покаже достатъчен отговор, дефиниран като поддържане на WHO-FC I и II придружен от значително хемодинамично подобрене (близо до нормализация), трябва да се назначи допълнителна терапия за PAH. В някои случаи е необходима комбинация от ССВ и одобрени за PAH лекарства, поради по-нататъшно клинично влошаване при опит за спиране на ССВ. При пациенти без проведен вазореактивен тест или тези с негативна проба не трябва да се започват ССВ, поради потенциално тежки нежелани реакции (напр. хипотония, синкоп и RV недостатъчност).<sup>187</sup>

Вазодилативната реакция не предсказва със сигурност благоприятен дългосрочен отговор към терапия с ССВ при пациенти с PAH в условията на CTD, HIV, порто-пулмонална хипертония (PoPH) и PVOD.<sup>188,189</sup>

Препоръките за терапия с ССВ са дадени в Таблица 18. За одобрените специфични дози на лекарствата, моля вижте актуалната официална информация за предписване.

### 6.3.3.2. Ендотелин-рецепторни антагонисти

И в плазма, и белодробна тъкан на пациенти с PAH е установено активиране на ендотелиновата система.<sup>190</sup> Въпреки че не е ясно дали повишените плазмени нива на ендотелин-1 са причина или следствие на PH,<sup>191</sup> тези данни потвърждават водещата роля на ендотелиновата система в патогенезата на PAH.<sup>192</sup> Ендотелин-1 упражнява вазоконстрикторни и митогенни ефекти чрез свързване с две отделни рецепторни изоформи в гладкомускулните клетки на пулмоналните съдове, ендотелинови рецептори тип А и В. Характеристиките на проведените RCTs с лекарства против PAH, които се намесват в ендотелиновата верига са дадени в *Онлайн таблица IVA*.

#### Амбрисентан

Амбрисентан е ERA, който се свързва предимно с ендотелинов рецептор тип А. Амбрисентан е оценен в едно пилотно проучване<sup>193</sup> и две големи RCTs, които са демонстрирали ефикасност по отношение на симптоматиката, работния капацитет, хемодинамиката и времето до клиничното влошаване на пациентите с IPAH и PAH свързани с CTD и HIV-инфекция.<sup>194</sup> Честотата на патологичните чернодробни функционални изследвания варира от 0.8 до 3%. Ежемесечната оценка на чернодробната функция не е задължителна в САЩ.<sup>195</sup> Има съобщения за повишена честота на периферните отоци при употреба на амбрисентан.

#### Босентан

Босентан е перорално активен двоен антагонист на ендотелинови рецептори тип А и В и първата синтезирана молекула от този клас. Босентан е оценен при PAH (идиопатична, свързана със CTD и синдром на Eisenmenger) в шест RCTs (Study-351, BREATHE-1, BREATHE-2, BREATHE-5, EARLY и COMPASS 2), които са показали подобрене на работния ка-



пацитет, FC, хемодинамиката, ехографски и Доплер-параметри и времето до клинично влошаване.<sup>196–200</sup> Повишаване на чернодробните аминотрансферази е настъпило при около 10% от пациентите и се е оказало дозо-зависимо и обратно след редукция на дозата или спиране. По тази причина при пациенти получаващи босентан ежесмесечно трябва да се правят чернодробни функционални тестове.

#### Мацитентан

Двойният ERA мацитентан е оценен в RCT за настъпили събития: 201 742 пациенти с PAH са били лекувани за среден срок от 100 седмици с 3 mg или 10 mg мацитентан спрямо плацебо. Първичният краен критерий е бил времето от започване на лечение до настъпване на едно от събитията включени в комбинирания краен показател смърт, предсърдна септостомия, белодробна трансплантация, започване на лечение с i.v. от подкожни простаноиди или влошаване на PAH. Мацитентан е довел до статистически значимо намаляване на този комбиниран краен показател за заболяемост и смъртност след пациенти с PAH и до повишаване на работния капацитет. Полза са имали и пациенти без предшестващо лечение, и пациенти получаващи допълнително лечение за PAH. Макар че не е наблюдавана чернодробна токсичност, при 4.3% от пациентите получавали 10 mg мацитентан е настъпило понижение на хемоглобина в кръвта до  $\leq 8$  g/dl.

#### 6.3.3.3. Фосфодиестераза тип 5 инхибитори и стимулатори на гуанилат циклазата

Инхибицията на фосфодиестераза тип 5, ензим разграждащ цикличния гуанозин монофосфат (сGMP), води до вазодилатация по пътя на NO/сGMP в местата с експресия на този ензим. Потенциалната клинична полза от фосфодиестераза тип 5 инхибиторите (PDE-5is) е била изследвана при PAH, тъй като пулмоналната васкулатура съдържа значителни количества фосфодиестераза тип 5. Освен това, PDE-5is упражнява антипролиферативни ефекти.<sup>202,203</sup> И трите PDE-5is одобрени за лечение на еректилна дисфункция – силденафил, тадалафил и варденафил – предизвикват значителна пулмонална вазодилатация с максимален ефект настъпващ след съответно 60, 75–90 и 40–45 минути.<sup>204</sup> Особеностите на RCTs с лекарства против PAH намесващи се в цикъла на NO [стимулатори на разтворимата гуанилат циклаза (сGC), PDE-5is] са дадени в *Онлайн таблица VIB*.

#### Силденафил

Силденафил е перорално активен, мощен и селективен инхибитор на фосфодиестераза тип 5. Четири RCTs при пациенти с PAH лекувани със силденафил потвърдиха благоприятни резултати върху физическия капацитет, симптоматиката и/или хемодинамиката.<sup>205–208</sup> Едно RCT адресирано към ефектите от добавяне на силденафил към епопростенол е показало подобрене след 12 седмици в 6MWD и времето до клинично влошаване. За отбелязване, в това изпитване е имало 7 смъртни случая, всичките са настъпили в плацебо-групата.<sup>209</sup> Одобрената доза силденафил е 20 mg t.i.d. Повечето нежелани реакции към силденафил са леки до умерени и свързани главно с вазодилатация (главоболие, зачервяване, епистаксис). Въз основа на фармакокинетичните данни, при пациенти с PAH лекувани продължително с перорална терапия, които временно не са в състояние да приемат таблетки, е предложена алтернативна i.v. форма на силденафил<sup>210</sup>.

#### Тадалафил

Тадалафил е селективен PDE-5i с приложение веднъж дневно. Едно RCT при 406 пациенти с PAH (53% от тях на фонова терапия с босентан) лекувани с тадалафил 2.5, 10, 20 или 40 mg веднъж дневно е показал в най-високата доза благоприятни резултати върху физическия капацитет, симптоматиката, хемодинамиката и времето до клинично влошаване.<sup>211</sup> Профилът на нежелани реакции е подобен на този на силденафил.

#### Варденафил

Варденафил е PDE-5i, който се прилага два пъти дневно. Едно RCT при 66 терапевтично-наивни пациенти с PAH лекувани с варденафил 5 mg два пъти дневно е показало благоприятни резултати върху физическия капацитет, хемодинамиката и времето до клинично влошаване.<sup>212</sup> Профилът на нежелани реакции е подобен на този на силденафил.

#### Риоцигуат

Докато PDE-5is, като силденафил, тадалафил и варденафил стимулират кръговрата на NO–сGMP забавяйки разграждането на сGMP, сGC-стимулаторите увеличават производството на сGMP.<sup>213</sup> Освен това, предклиничните проучвания с сGC-стимулатори са показали, че те притежават антипролиферативни и антиремоделиращи свойства при различни животински модели.

Едно RCT<sup>214</sup> при 443 пациенти с PAH (44% и съответно 6% на фонова терапия с ERAs или простаноиди) лекувани с риоцигуат в доза до 2.5 mg t.i.d. е показало благоприятни резултати върху физическия капацитет, хемодинамиката, WHO-FC и времето до клинично влошаване. Повишаване на физическия капацитет е настъпило и при наличие на фонова терапия. Най-честата сериозна нежелана реакция в плацебо-групата и в групата с 2.5-mg е била синкоп (4% и съответно 1%). Комбинацията риоцигуат и PDE-5i е противопоказана, поради хипотония и други съответни нежелани реакции установени в открита фаза на едно RCT.<sup>215</sup>

#### 6.3.3.4. Простацikliнови аналози и простациклин-рецепторни агонисти

Простациклин се произвежда предимно то ендотелните клетки и предизвиква можна вазодилатация в цялото съдово русло. Това съединение е най-мощният ендогенен инхибитор на тромбоцитната агрегация и показва цитопротективно и антипролиферативно действие.<sup>216</sup> При пациенти с PAH е установена нарушена регулация на простацikliновите метаболитни пътища, което се изразява в намаление на експресията на простацikliновата синтетаза в пулмоналните артерии и на простацikliновите метаболити в урината.<sup>217</sup> Клиничната употреба на простациклин при пациенти с PAH нарасна със синтезирането на стабилни аналози, които притежават различни фармакокинетични свойства, но показват качествено подобни фармакодинамични ефекти.

Характеристиките на RCTs с лекарства против PAH, които се намесват в цикъла на простацikliна (простаноиди и простациклин IP-рецепторни агонисти) са дадени в *Онлайн таблица IVС*.

#### Берапрост

Берапрост е първият химично стабилен и перорално активен простацikliнов аналог. Едно RCT<sup>218</sup> проведено в Европа и второ проведено в САЩ<sup>219</sup> са показали подобрене във физическия капацитет, което персистира 3–6 месеца. Не е настъпило хемодинамично подобрене и не е имало дълго-

срочна полза за клиничния изход. Най-честите нежелани реакции са били главоболие, зачервяване, болка в челюстите и диария.

#### *Епопростенол*

Епопростенол (синтетичен простаглицин) има кратък полуживот (3–5 минути) и на стайна температура е стабилен само 8 часа, той изисква охлаждане и продължително приложение с помощта на инфузионна помпа и перманентен тунелизиран катетър. Ефикасността на продължителното i.v. приложение на епопростенол е тествана в три разслепени RCTs при пациенти с WHO-FC III и IV IPAH.<sup>220,221</sup> и при такива с PAH свързани с болести от спектъра на склеродермията.<sup>222</sup> Епопростенол подобрява симптомите, физическия капацитет и хемодинамиката и при двете клинични състояния и е единственото лечение, за което е демонстрирано, че понижава смъртността при IPAH в едно RCT.<sup>221</sup> Мета-анализ на общата смъртност в трите RCTs с епопростенол<sup>220–222</sup> е показал редуция на риска от смърт от порядъка на 70%. Дълготрайно персистиране на ефикасността е показано<sup>96,107</sup> и при IPAH, а също при други APAH състояния<sup>223–225</sup> и при неоперабилна СТЕРН.<sup>226</sup>

Лечението с епопростенол започва в доза 2–4 ng/kg/min, а дозите се покачват със скорост ограничена от нежелани реакции (зачервяване, главоболие, диария, болки в краката). Оптималната доза варира между отделните пациенти, вариращи при повечето от тях между 20 и 40 ng/kg/min.<sup>96,107</sup>

Сериозни нежелани събития свързани със системата за приложение са малфункция на инфузионна помпа, локална инфекция, запушване на катетъра и сепсис. Предложени са препоръки за превенция на инфекциите на кръвотока от централния венозен катетър.<sup>227</sup> Трябва да се избягва рязко прекъсване на инфузията с епопростенол, защото при някои пациенти това може да доведе до ребаунд на PH със задълбочаване на симптоматиката и дори смърт. Съществува и термостабилна форма на епопростенол, която не изисква обичайното охлаждане на опаковката с цел поддържане на стабилност над 8–12 часа.<sup>228</sup>

#### *Илопрост*

Илопрост е химично стабилен простаглицинов аналог наличен за i.v., перорално или еарозолно приложение. Инхалаторният илопрост е оценен в едно RCT, в което многократни инхалации с илопрост (шест до девет пъти дневно, 2.5–5 mg/инхалация, средно 30 mg дневно) са били сравнени с плацебо-инхалации при пациенти с PAH и СТЕРН.<sup>229</sup> Проучването е показало нарастване на физическия капацитет и облекчаване на симптоматиката, PVR и клиничните събития при включените пациенти. Второ RCT включващо 60 пациенти, лекувани вече с босентан, са показали нарастване на физическия капацитет ( $P < 0.051$ ) на лицата рандомизирани да получават допълнително инхалаторен илопрост в сравнение с плацебо.<sup>230</sup> Друго подобно проучване е било прекратено преждевременно поради безполезност.<sup>231</sup> Инхалационният илопрост е бил толериран добре като цяло, а зачервяването и болките в челюстта са били най-честите нежелани реакции. Продължителното i.v. приложение на илопрост се е оказало толкова ефективно, колкото епопростенол в малки серии от пациенти с PAH и СТЕРН.<sup>232</sup> Ефектите на пероралния илопрост не са оценявани при PAH.

#### *Трепростинил*

Трепростинил е трициклически бензидинов аналог на епопростенол с достатъчна химична стабилност да бъде прилаган

на стайна температура. Тези характеристики позволяват приложение на веществото по i.v. and подкожен път. Подкожното приложение на трепростинил може да се направи с микро-инфузионна помпа и малък подкожен катетър. Ефектите на трепростинил при PAH са били оценени в RCT и той е показал подобрене на физическия капацитет, хемодинамиката и симптоматиката.<sup>233</sup> Най-голямо физическо подобрене е било наблюдавано при пациенти с по-компрометирано начално състояние и при лица, които са били в състояние да толерират доза попадаща в горната дозироваща кварта (13.8 ng/kg/min). Най-честият нежелан ефект на трепростинил е бил болка в мястото на инфузията, която е довела до прекъсване на лечението в 8% от случаите на активно лекарство и ограничено покачване на дозата при допълнителна част от пациентите.<sup>233</sup> Лечението със субкутанен трепростинил започва с доза 1–2 ng/kg/min, а дозите са се увеличавали със скорост ограничавана от нежелани реакции (болка в мястото на приложение, зачервяване, главоболие). Оптималната доза варира сред пациентите, в повечето случаи диапазонът е между 20 и 80 ng/kg/min.

Проведено е RCT с i.v. трепростинил при пациенти с PAH, но набирането на пациенти е било прекратено по съображение за безопасност след рандомизиране на 45 (36%) от планираните 126 пациенти.<sup>234</sup> Данните получени от 31 (25%) преживели пациенти след рандомизационната фаза (23 с активно лечение и 8 с плацебо) не се считат за надеждни. Дозата на i.v. трепростинил е два до три пъти по-висока от дозата на i.v. епопростенол.<sup>235,236</sup>

Едно RCT с инхалаторен трепростинил при пациенти с PAH на фонова терапия с босентан или силденафил е показало подобрене на 6MWD с 20 m при максимална доза и с 12 m при минимална доза, NT-proBNP и мерките за качество на живота.<sup>237</sup>

Пероралният трепростинил е оценен в две RCTs при пациенти с PAH на фонова терапия с босентан и/или силденафил, но и в двете изпитвания първичният краен критерий 6MWD не е достигнал статическа значимост.<sup>238,239</sup> Допълнително RCT при терапевтично-наивни пациенти с PAH е показало подобрене на 6MWD с 26 m при максимална доза и 17 m при минимална доза.<sup>240</sup>

#### *Селексипаг*

Селексипаг е перорално наличен селективен простаглицин IP-рецепторен агонист. Въпреки че селексипаг и неговите метаболити имат механизъм на действие подобен на този на ендогенния простаглицин (IP-рецепторен агонизъм), те са химично различни от простаглицин и с различна фармакология. В едно пилотно RCT при пациенти с PAH (получаващи постоянна терапия с ERA и/или PDE-5i), селексипаг е понижил PVR след 17 седмици.<sup>241</sup> Едно фаза 3 RCT за клинични събития, което включва 1156 пациенти,<sup>248</sup> е показало, че селексипаг, самостоятелно или към добавен към единична или двойна терапия с ERAs и/или PDE-5i, е успял да доведе до намаляване с 40% (HR [hazard ratio] 0.60,  $P < 0.001$ ) на комбиниран кроен показател за заболяемост и смъртност (включително смърт по всяка причина, хоспитализация за влошаване на PAH, влошаване на PAH водещо до нужда от белодробна трансплантация или предсърдна септостомия, започване на парентерална простеноиди или хронично O<sub>2</sub>-лечение поради влошаване на PAH и прогресия на болеста). Указания за ефикасността на специфични лекарствени монотерапии са дадени в Таблица 19.

**Таблица 19: Препоръки за лекарствена монотерапия на базата на ефикасността ѝ при пулмонална артериална хипертония (група 1) в зависимост от функционалния клас по СЗО (WHO) на пациента. Последователността се определя от фармакологичната група, категорията и азбучния ред**

Мярка/лечение		Клас <sup>a</sup> -Ниво <sup>b</sup>						Изт <sup>c</sup>	
		WHO-FC II		WHO-FC III		WHO-FC IV			
Калциеви антагонисти		I	C <sup>d</sup>	I	C <sup>d</sup>	-		84, 85	
Ендотелин-рецепторни антагонисти	Амбрисентан	I	A	I	A	IIb	C	194	
	Босентан	I	A	I	A	IIb	C	196–200	
	Мацитентан <sup>e</sup>	I	B	I	B	IIb	C	201	
Фосфодиестераза тип 5 инхибитори	Силденафил	I	A	I	A	IIb	C	205–208	
	Тадалафил	I	B	I	B	IIb	C	211	
	Варденафил <sup>g</sup>	IIb	B	IIb	B	IIb	C	212	
Гуанилат циклазни стимулатори	Риоцигуат		I	B	I	B	IIb	C	214
Простацikliнови аналози	Епопростенол	Интравенозен <sup>e</sup>	-		I	A	I	A	220–222
		Илопрост			I	B	IIb	C	229–231
	Трепростинил	Интравенозен <sup>g</sup>	-		IIa	C	IIb	C	232
		Субкутанен	-		I	B	IIb	C	233
		Инхалаторен <sup>g</sup>	-		I	B	IIb	C	237
		Интравенозен <sup>f</sup>	-		IIa	C	IIb	C	234
		Перорален <sup>g</sup>	-		IIb	B	-	-	238–240
		Берапрост <sup>g</sup>	-		IIb	B	-	-	218
IP-рецепторни антагонисти	Селексипаг (перорален) <sup>g</sup>		I	B	I	B	-	-	241, 248

EMA = European Medicines Agency; PAH = пулмонална артериална хипертония; RCT = рандомизирано контролирано изпитване; WHO-FC = функционален клас по СЗО.

<sup>a</sup> Клас на препоръките.

<sup>b</sup> Ниво на доказателственост.

<sup>c</sup> Източник(ци) подкрепящ(и) препоръките.

<sup>d</sup> Само при респондери към остри тестове за вазореактивност = клас I за идиопатична PAH, наследствена PAH и PAH дължаща се на лекарства; клас IIa за състояния свързани с PAH.

<sup>e</sup> Първичен краен критерий в RCTs време до клиничното влошаване като или лекарства с демонстрирано намаление на общата смъртност.

<sup>f</sup> При пациенти, които не понасят подкожната форма.

<sup>g</sup> Това лекарство не е одобрено от EMA към момента на публикуване на тези препоръки.

### 6.3.3.5. Експериментални съединения и стратегии

Въпреки прогреса в лечението на PAH, функционалните ограничения и преживяемостта при тези пациенти остават незадоволителни. Съществуват три добре познати пътища допринасящи за патогенезата на PAH: пътят на ендотелина, NO и простацikliна. Средствата за повлияване на тези механизми са добре установени в клиничната практика, в т.ч. ERAs, PDE-5is и простаноиди. Допълнителни терапевтични стратегии насочени към различни патобиологични промени са в процес на проучване с цел още по-голямо подобряване на симптоматиката и прогнозата. Три от изследваните група вещества не са показали задоволителни резултати, в т.ч.: инхалаторен вазоактивен интестинален пептид, тирозин киназни инхибитори (извлечени от тромбоцитите инхибитори на растежен фактор) и серотонинови антагонисти. След-

ните допълнителни вещества са в ранна фаза на разработка: rho-киназни инхибитори, инхибитори на съдовия ендотелен растежен фактор, ангиопоетин-1 инхибитори и еластазни инхибитори. Методи на генна терапия са изпробвани при животински модели. Стволово-клетъчната терапия се е оказала ефективна при монокроталинови плъхове и понастоящем се тества в концептуално проучване за уточняване на дозата при пациенти с PAH. Едно нееднозначно проучване е показало предварителен благоприятен ефект на денервацията на PA с катетър за радиофреквентна аблация.<sup>242,243</sup>

### 6.3.4. Комбинирана терапия

Комбинирана терапия – използваща едновременно средства от два или повече лекарствени класа – е използвана

успешно за лечение на системна хипертония и сърдечна недостатъчност. Тя е привлекателен подход и при PAH, защото е установено, че три отделни участващи в болестния процес пътища на сигнализация могат да бъдат повлияни от специфични лекарства: простацikliнов път (простаноиди), ендотелинов път (ERAs) и път на NO (PDE-5is и sGCs).

Опитът с комбинираната терапия е в процес на разширяване, а наскоро беше публикуван мета-анализ върху шест RCTs с комбинирана терапия включващ 858 пациенти.<sup>244</sup> В сравнение с контролната група, комбинираната терапия е довела до намаляване на риска от клинично влошаване {relative risk [RR] 0.48 [95% confidence interval (CI) 0.26, 0.91], P = 0.023}, статистически значимо повишаване на 6MWD с 22 m и намаляване на средното PAP, RAP и PVR. Честотата на сериозните нежелани реакции е била сходна в двете групи [RR 1.17 (95% CI 0.40, 3.42), P = 0.77]. Намаляването на общата смъртност не е било статистически значимо. Леталитетът в RCTs с медикация срещу PAH е обаче относително нисък и за достигане на статистическа значимост е необходима големината на извадката от порядъка на няколко хиляди пациенти.<sup>244</sup>

Комбинираната терапия може да се приложи последователно (секвенциално) или от самото начало (фронтално).

Последователната комбинирана терапия е най-широко използваната стратегия в RCTs и в клиничната практика: към монотерапия се добавя второ, а след това и трето лекарствено средство в случаите на недостатъчни клинични резултати или в случаите на влошаване. Съществува една структурирана проспективна програма за оценка на адекватността на клиничните резултати, т.нар. целево-ориентирана терапия: лечебна стратегия, която използва познати прогностични индикатори като терапевтични цели. Терапията се счита за достатъчна, само когато са достигнати прицелните показатели. Ключовата разлика между целево-ориентираната терапия и неструктурираните подходи е, че пациентите, които са стабилизирани, а дори и тези, които имат леко подобрение, могат все пак да получат допълнителна терапия, ако лечебните цели не са достигнати. Целево-ориентираната лечебна стратегия използва различни прицелни показатели, включително WHO-FC I и II, а също и почти нормализация на CI в покой и/или на плазмените стойности на NT-proBNP. Скорошно проучване потвърждава по-добрата прогноза при пациенти достигнали тези прицелни показатели в сравнение с пациенти, които не са ги достигнали.<sup>97</sup>

Указанията и данните относно употребата на специфични лекарства за начална комбинирана терапия и за секвенциална комбинирана терапия при PAH в зависимост от WHO-FC са дадени съответно в Таблица 20 и Таблица 21.

Основният мотив за начална или фронтална комбинирана терапия се базира на познатата смъртност при PAH, която наподобява тази при много от злокачествените болести, и на факта, че злокачествените и критичните медицински състояния (сърдечна недостатъчност, малигнена хипертония) не се лекуват чрез стъпаловиден подход към терапията, а по-скоро с фронтална комбинирана терапия. Опитът в RCTs с начална комбинирана терапия е започнал с малкото проучване BREATHE-2 (Онлайн таблица VID), което не е успяло да демонстрира значима разлика между пациенти лекувани първоначално с комбинация от епопростенол и босентан в сравнение с епопростенол като монотерапия.<sup>198</sup> В един по-нов опит 23 лекарство-наивни пациенти с PAH са били лекувани с началната комбинация от епопростенол и босентан и сравнени със съответстващи исторически контролни групи лекувани с епопростенол.<sup>245</sup> Проучването е показало

статистически значимо по-голямо понижаване на PVR в групата с начална комбинирана терапия, но тази хемодинамична полза не е довела до статистически значима разлика в преживяемостта или преживяемостта без трансплантация. Едно пилотно проучване върху начална тройна комбинация при 19 пациенти в WHO-FC III и IV е дало предварителни доказателства за дългосрочната полза от фронтална тройна комбинирана терапия при пациенти с тежка PAH.<sup>246</sup> Скорошно многоцентрово, многонационално, заслепено, плацебо-контролирано изпитване (Онлайн таблица VID) е сравнило първоначална монотерапия с амбрисентан с фронтална комбинирана терапия с тадалафил и амбрисентан при новооткрити пациенти с PAH в WHO-FC II и III.<sup>247</sup> Първичен краен показател е комбинация от клинични неблагоприятия (включително смърт, хоспитализация, прогресия на PAH и незадоволителен клиничен статус). Резултатите са положителни: 50% редукция на събитията в групата с комбинирана терапия. Освен това, подобрения са настъпили във физическия капацитет, честотата на удовлетворителния клиничен отговор плазмените нива на NT-proBNP.<sup>247</sup>

**Таблица 20: Препоръки за начална комбинирана лекарствена терапия на базата на ефикасността ѝ при пулмонална артериална хипертония (група 1) според функционалния клас по СЗО (WHO) на пациента. Последователността съответства на категоризацията.**

Мярка/ лечение	Клас <sup>a</sup> – Ниво <sup>b</sup>						Изт <sup>c</sup>
	WHO-FC II		WHO-FC III		WHO-FC IV		
Амбрисентан + тадалафилд	I	B	I	B	IIb	C	247
Други ERA + PDE-5i	IIa	C	IIa	C	IIb	C	-
Босентан + силденафил + i.v. епопростенол	-	-	IIa	C	IIa	C	246
Босентан + i.v. епопростенол	-	-	IIa	C	IIa	C	198, 245
Други ERA или PDE-5i + s.c. трепростинил			IIb	C	IIb	C	-
Други ERA или PDE-5i + други i.v. простацikliнови аналози			IIb	C	IIb	C	-

ERA = ендотелин-рецепторни антагонисти; i.v. = интравенозен; PDE-5i = фосфодиестераза тип 5 инхибитор; RCT = рандомизирано контролирано изпитване; s.c. = субкутанен; WHO-FC = функционален клас по СЗО.

<sup>a</sup> Клас на препоръките.

<sup>b</sup> Ниво на доказателственост.

<sup>c</sup> Източник(ци), подкрепящ(и) препоръките.

<sup>d</sup> Първичен краен критерий в RCTs време до клиничния неуспех или лекарства с демонстрирано намаление на общата смъртност (определено проспективно).

**Таблица 21:** Препоръки за последователна комбинирана лекарствена терапия на базата на ефикасността ѝ при пулмонална артериална хипертония (група 1) в зависимост от функционалния клас по СЗО (WHO) на пациента. Последователността се определя от категоризацията и азбучния ред

Марка/ лечение	Клас <sup>a</sup> – Ниво <sup>b</sup>						Изт <sup>c</sup>
	WHO-FC II		WHO-FC III		WHO-FC IV		
Мацитентан добавен към силденафил <sup>d</sup>	I	B	I	B	IIa	C	201
Риоцигуат добавен към босентан	I	B	I	B	IIa	C	214
Селексипаг <sup>e</sup> добавен към ERA и/или PDE-5i <sup>d</sup>	I	B	I	B	IIa	C	241, 248
Силденафил добавен към епопростенол	-	-	I	B	IIa	B	209
Инхалаторен трепростинил добавен към силденафил или босентан	IIa	B	IIa	B	IIa	C	237
Инхалаторен илопрост добавен към босентан	IIb	B	IIb	B	IIb	C	230, 231
Тадалафил добавен към босентан	IIa	C	IIa	C	IIa	C	211
Амбрисентан добавен към силденафил	IIb	C	IIb	C	IIb	C	249
Босентан добавен към епопростенол	-	-	IIb	C	IIb	C	250
Босентан добавен към силденафил	IIb	C	IIb	C	IIb	C	251, 252
Силденафил добавен към босентан	IIb	C	IIb	C	IIb	C	252
Други двойни комбинации	IIb	C	IIb	C	IIb	C	-
Други тройни комбинации	IIb	C	IIb	C	IIb	C	-
Риоцигуат добавен към силденафил или друг PDE-5i	III	B	III	B	III	B	215

EMA = European Medicines Agency; ERA = ендотелин-рецепторен антагонист; PAH = пулмонална артериална хипертония; PDE-5i = фосфодиестераза тип 5 инхибитор; RCT = рандомизирано контролирано изпитване; WHO-FC j = функционален клас по СЗО.

<sup>a</sup> Клас на препоръките.

<sup>b</sup> Ниво на доказателственост.

<sup>c</sup> Източник(ци), подкрепящ(и) препоръките.

<sup>d</sup> Първичен краен критерий в RCTs време до клиничния неуспех или лекарства с демонстрирано намаление на общата смъртност (определено проспективно).

<sup>e</sup> Това лекарство не е одобрено от EMA към момента на публикуване на тези препоръки.

### 6.3.5. Лекарствени взаимодействия

Значими лекарствени взаимодействия, обхващащи насочените към болестта терапии за PAH, са показани в *Онлайн таблица VII*. Тази таблица изтъква познатите важни взаимодействия, но не включва теоретични не-тестувани взаимодействия, които все пак могат да имат клинично значение. Допълнително трябва да се прочете актуализираната официална информация за предписване на всяко средство.

Босентан е индуктор на цитохром P450 изоензими CYP3A4 и CYP2C9. Плазмената концентрация на лекарства метаболизиращи от тези изоензими намалява, ако се приложат едновременно с босентан. Босентан се метаболизира от тези ензими, поради което тяхното инхибиране може да повиши плазмената концентрация на босентан. В допълнение към взаимодействията показани в *Онлайн таблица VII*, комбинирането на мощен CYP3A4 инхибитор (кетоназол, ритонавир) и/или CYP2C9 инхибитор (напр. амиодарон, флуконазол) с босентан може да причини значимо нарастване на плазмените босентанови нива и по тази причина е противопоказано. Теоретично могат да настъпят взаимодействия с итраконазол, такролимус, сирилимус, карбамазепин, фенитоин, фенобарбитон, дапсон и жълт кантарион.

Силденафил се метаболизира от цитохром P450 изоензими CYP3A4 (главен път) и CYP2C9 (второстепенен път). Със субстрати и инхибитори на CYP3A4 и субстрати на CYP3A4 плюс бета-адренорецепторни блокери се наблюдава повишена бионаличност и намален клирънс на силденафил. CYP3A4 индуктори, като карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, рифампицин и жълт кантарион, могат значително да намалят нивата на силденафил. Нивата на силденафил се повишават леко от пресен сок от грейпфрут – слаб инхибитор на CYP3A4.

И накрая, необходимо е повишено внимание при едновременно приложение на лекарства срещу PAH и антихипертензивни лекарства, като бета-адренорецепторни блокери, ангиотензин-конвертиращ ензим инхибитори и т.н., за да се избегне прекомерна системна хипотония.

### 6.3.6. Балонна предсърдна септостомия

Създаването на междупредсърден дясно-ляв шънт води до декомпресия на десните сърдечни кухини и повишава LV преднатоварване и СД (CO).<sup>253,254</sup> Това подобрява допълнително системния O<sub>2</sub> транспорт, въпреки артериалната O<sub>2</sub> десатурация<sup>253</sup> и намалява симпатиковата хипеактивност. Препоръчаната техника е степенувана балонна дилатационна септостомия, която води до еквивалентно подобрение на хемодинамиката и симптоматиката, но намалява риска в сравнение оригиналната техника на сръзване. Останалите методи се считат за експериментални.<sup>255</sup>

Внимателната предпроцедурна оценка на риска осигурява по-ниска смъртност. Балонната предсърдна септостомия (balloon atrial septostomy, BAS) трябва да се избягва при пациенти в краен стадий с базално средно RAP >20 mmHg и O<sub>2</sub> сатурация в покой <85% на стаен въздух. Пациентите трябва да бъдат на оптимална медикаментозна терапия, която може да включва предварителна подготовка с i.v. инотропни лекарства преди да се вземе предвид BAS. Публикуваните съобщения показват полза при пациенти, които са в WHO-FC IV с десностранна сърдечна недостатъчност рефрактерна на медикаментозна терапия или с тежка синкопална симптоматика.<sup>253,254</sup> Може да бъде взета предвид и при пациенти чакащи белодробна трансплантация с незадоволителен клиничен отговор към максимална медикаментозна терапия или

когато медикаментозната терапия не е налична. Проучванията показват подобрене на CI и понижаване на RAP с удължаване на 6MWD.<sup>253,254</sup> Влиянието на BAS върху дългосрочната преживяемост не е установено в RCTs.<sup>253,254</sup> BAS трябва да се разглежда като палиативна или преходна процедура, която трябва да се извършва само в центрове с опит в този метод.<sup>256</sup> Тъй като BAS се прави много рядко, тя не е включена в терапевтичния алгоритъм (Фигура 2).

### 6.3.7. Напреднала деснокамерна недостатъчност

#### 6.3.7.1. Лечение в интензивно звено

Пациенти с PH могат да се нуждаят от лечение в интензивно звено (intensive care unit, ICU) за придружаващо състояние (включително голяма хирургия), десностранна сърдечна недостатъчност или и двете. В серия от Франция, смъртността след пациентите приети в

ICU е била 41%,<sup>257</sup> което подчертава лошата прогноза. Следователно, пациентите с PAH нуждаещи се от лечение в ICU трябва по възможност да се лекуват в специализирани центрове.

Базалното мониториране включва витални признаци (сърдечна честота, кръвно налягане, телесна температура и O<sub>2</sub> сатурация), диуреза, централно венозно налягане, централна венозна O<sub>2</sub> сатурация и ниво на лактат в кръвта. Комбинацията от ниска централна венозна O<sub>2</sub> сатурация (<60%) и повишени лактатни стойности с ниска или липсваща диуреза означава предстояща десностранна сърдечна недостатъчност. В някои случаи може да се наложи поставяне на десен сърдечен катетър с цел цялостно хемодинамично мониториране. Основните принципи на лечението в ICU при пациенти с PH и RV недостатъчност включват лечение на провокиращите фактори (като анемия, аритмии, инфекции или други придружаващи състояния), оптимизация на баланса на течностите (обикновено с i.v. диуретици), понижаване на RV следнатоварване (обикновено с парентерални простаглиннови аналози, но понякога и с други лекарства против PAH), подобряване на СД (CO) с инотропни средства (предпочитаното инотропно средство за лечение на RV е добутамин) и при нужда поддръжка на системното кръвно налягане с вазопресори.<sup>258–260</sup> При пациенти с RV недостатъчност трябва да се избягва интубация, тъй като често тя води до хемодинамичен колапс.

#### 6.3.7.2. Деснокамерно подпомагане

Употреба на вено-артериална екстракорпорална мембранна оксигенация (ЕСМО) трябва да се има предвид при избрани пациенти с PH и RV недостатъчност. Вено-венозният подход може да подобри оксигенацията, но не отбременява RV, което го прави неподходящ при такива пациенти. Съществуват две основни концепции за употреба на ЕСМО при тези пациенти: преход към възстановяване и преход към трансплантация. Малко са публикуваните съобщения свързани с концепцията „преход към възстановяване“,<sup>261</sup> която е оправдана само при пациенти, за които съществува ясно терапевтично виждане с реални шансове за възстановяване. Има обаче няколко съобщения за успешно приложение на ЕСМО като преход към трансплантация, особено когато се използва при будни пациенти.<sup>261–263</sup> Алтернативен подход е съединяването на не-екстракорпорално устройство към пулмоналната циркулация.<sup>264,265</sup> Всички тези процедури се осъществяват само във високоспециализирани центрове.

### 6.3.8. Трансплантация

Появата на специфична терапия за тежка PAH доведе до редуция и отлагане на включването на пациенти в програми за белодробна трансплантация.<sup>256</sup> Дългосрочният клиничен изход при медикаментозно лекувани пациенти остава неясен и трансплантацията ще продължи да бъде важна за тези пациенти, при които тя е неуспешна и те остават в WHO-FC III или IV.<sup>96,107</sup> Отложеното насочване в комбинация с продължителния периода на чакане, поради недостатъчно

**Таблица 22: Препоръки за лечение в звена за интензивни грижи, балонна предсърдна септостомия и белодробна трансплантация на базата на ефикасността им при пулмонална артериална хипертония (група 1) в зависимост от функционалния клас по СЗО (WHO).**

Мярка/ лечение	Клас <sup>a</sup> – Ниво <sup>b</sup>				Изт <sup>c</sup>		
	WHO-FC II		WHO-FC III			WHO-FC IV	
Хоспитализация в ICU се препоръчва при пациенти с PH и висока сърдечна честота (>110 beats/min), ниско кръвно налягане (сistolно налягане <90 mmHg), малка диуреза и покачващи се лактатни стойности във връзка или без връзка с придружаващи заболявания	-	-	-	-	I	C	257
Илотропна подкрепа се препоръчва при хипотензивни пациенти			I	C	I	C	
Белодробна трансплантация се препоръчва скоро след недостатъчен клиничен отговор към максимална медикаментозна терапия	-	-	I	C	I	C	270
BAS може да се обсъди, където е възможно, след неуспех на максималната медикаментозна терапия	-	-	IIb	C	IIb	C	253, 254

BAS = балонна предсърдна септостомия; ICU = звено за интензивни грижи; PH = пулмонална хипертония; WHO-FC = функционален клас по СЗО.

<sup>a</sup> Клас на препоръките.

<sup>b</sup> Ниво на доказателственост.

<sup>c</sup> Източник(ци), подкрепящ(и) препоръките.

органи донори, може да увеличи смъртността при пациентите от листата на чакащите и клиничната тежест на състоянието им към момента на трансплантация.

Общата 5-годишна преживяемост след трансплантация за РАН се изчисляваше на 45–50%, с данни за дълготрайно добро качество на живота.<sup>266</sup> По-нови данни показват, че преживяемостта се е увеличила до 52–75% след 5 години и до 45–66% след 10 години.<sup>267–269</sup>

Предвид горната информация, изглежда разумно след недостатъчен клиничен отговор към началната монотерапия да се прави преценка дали пациентът е подходящ за белодробна трансплантация, а насочването за белодробна трансплантация да става скоро след потвърждаване на недостатъчен клиничен отговор към максимална комбинирана терапия (Фигура 2). Етиологията на РАН също може да спомогне за вземането на решение, тъй като прогнозата варира в зависимост от подлежащото състояние. Всъщност, РАН свързана с CTD има по-лоша прогноза от IPAN, даже когато се лекува с простаноиди, докато пациенти с РАН свързана с CHD имат по-добра преживяемост. Най-лошата прогноза имат пациентите с PVOD и РСН, поради липса на ефективно медикаментозно лечение; тези пациенти трябва да влязат в листата за трансплантация веднага след поставяне на диагнозата.

При РАН се извършва трансплантация сърце-бял дроб и двойна белодробна трансплантация, но прагът за невъзстановима RV систолна дисфункция и/или LV диастолна дисфункция е неизвестен. Понастоящем, преобладаващото мнозинство от пациентите в целия свят получават двустранно бели дробове, както е видно от данните в регистъра на International Society for Heart and Lung Transplantation.<sup>270</sup> Пациентите със синдром на Eisenmenger поради прости шънтови се лекуват с изолирана белодробна трансплантация и пластика на сърдечния дефект или с трансплантация сърце-бял дроб.<sup>266</sup>

Въпреки че регистърните данни първоначално бяха в подкрепа на ползата за преживяемостта от трансплантация сърце-бял дроб при пациенти с РН свързана с междукамарен дефект,<sup>271</sup> опитът с изолирана билатерална белодробна трансплантация нарасна и по-новите данни зачитават този подход в комбинация с корекция на дефекта.<sup>272</sup>

Нови данни показват, че вено-артериална ЕСМО намира приложение при будни пациенти в краен стадий на РН като преход към сърдечна трансплантация.<sup>263</sup>

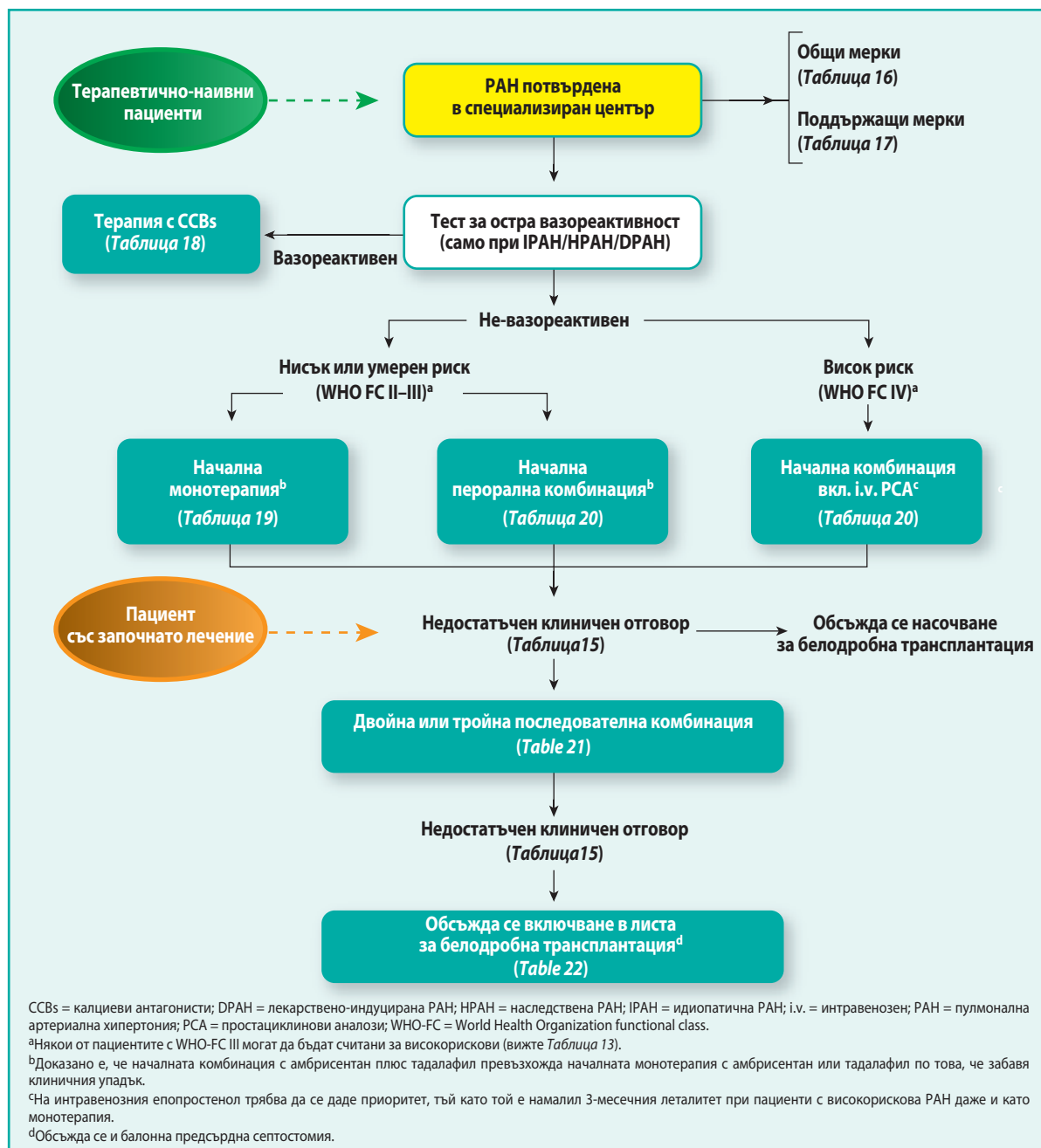
### 6.3.9. Лечебен алгоритъм

Във Фигура 2 е показан алгоритъм за лечение на пациенти с РАН. Класовете на препоръките и нивата на доказателственост на лечението за РАН са показани в Таблицы 19 (монотерапия), 20 (начална комбинирана терапия), 21 (последователна комбинирана терапия) и 22 (звено за интензивни грижи [ICU] и интервенции). Дефинициите за клиничен отговор към лечението са дадени в Таблица 15. Признава се, че терапевтичният подход към РАН може да варира в зависимост от локалната наличност (и експертиза) на терапевтични опции в различни болници и клинични условия. Съответно, в Таблицы 19, 20, 21 и 22 са представени алтернативни, основани на доказателства терапевтични стратегии. В тези таблици са включени само вещества официално одобрени при РАН или получили регулаторно одобрение поне в една страна. Експертите предлагат степенуване в четири категории на крайните резултати от RCTs, в зависимост от нивото на доказателственост по отношение на ефикасността.<sup>273,274</sup> Въз основа на

тази категоризация, в Таблицы 19, 20 и 21 с бележка под линия са маркирани лекарства или комбинации от лекарства, които са проучени в RCTs с първичен краен показател време до клиничен неуспех или време до клинично влошаване или лекарства с демонстрирана редуция на общата смъртност (определена проспективно). Алгоритъмът за лечение на РАН не е приложим при пациенти от други клинични групи и е особено неприложим при пациенти с РН във връзка с група 2 (LHD) или група 3 (белодробни болести). Допълнително, различни видове лечение са подложени на оценка в RCTs обхващащи пациенти с IPAN, HPAN, РАН дължаща се на лекарства и при РАН свързана с CTD или при CHD (коригирани или некоригирани хирургично).

#### Описание на лечебния алгоритъм (Фигура 2)

- След потвърждаване на диагнозата на терапевтично-наивен пациент с РАН в специализиран център, предлаганият начален подход е предприемане на общи мерки и започване при нужда на поддържаща терапия (Таблицы 16 и 17).
- Само при пациенти с IPAN, HPAN и РАН асоциирана с употреба на лекарства и токсини трябва да се направи тест за вазореактивност. Вазореактивните пациенти трябва да бъдат лекувани с високи дози (прогресивно титрирани) ССВ; достатъчен отговор трябва да бъде потвърден след 3–4 месеца лечение (Таблица 18). Пациенти респондери без достатъчен клиничен отговор към лечението с ССВ трябва да бъдат лекувани с одобрени лекарства против РАН, в съответствие с лечебната стратегия при не-вазореактивни пациенти.
- Нереспондери към тестването за остра вазореактивност, които са с нисък или умерен риск (Таблица 13) могат да бъдат лекувани или с начална монотерапия (Таблица 19), или с начална перорална комбинирана терапия (Таблица 20).
- Ако е избрана начална монотерапия, тъй като няма преки сравнения между различните средства, няма доказана монотерапия на първи избор, която може да бъде препоръчана. В този случай изборът на лекарство зависи от разнообразни фактори, включително дали лекарството е одобрено, официалната лекарствена информация, пътя на приложение, профила на нежеланите реакции, потенциалното взаимодействие с фоновите терапии, предпочитанията на пациента, придружаващите заболявания, опита на лекаря и цената.
- Тъй като директните сравнения са доказали превъзходство на началната комбинирана терапия с амбрисентан плюс тадалафил над началната монотерапия с амбрисентан или тадалафил, което се изразява в отсрочване на клиничния неуспех, тази начална комбинация получава по-висока категория препоръка (Таблица 20).<sup>247</sup>
- При не-вазореактивни и терапевтично-наивни пациенти с висок риск (Таблица 13) трябва да се има предвид начална комбинирана терапия включваща i.v. простациклинови аналози (Таблица 20). Приоритет има i.v. епопростенол, тъй като той е намалил 3-месечния леталитет при високорискови пациенти с РАН дори и като монотерапия (Таблица 9).<sup>149</sup> Може да се обсъдят алтернативни видове начална комбинирана терапия (Таблица 20).
- В случай на недостатъчен клиничен отговор към начална комбинирана терапия или начална монотерапия (Таблица 15) се препоръчва последователна двойна или тройна



**Фигура 2:** Основан на доказателства терапевтичен алгоритъм при пациенти с пулмонална артериална хипертония (само за пациенти от група 1; вижте описанието в текста).

комбинирана терапия в съответствие с Таблица 21. Комбинирането на риоцигуат с PDE-5i е противопоказано.

- В случай на недостатъчен клиничен отговор с последователна двойна комбинирана терапия, трябва да бъде изпробвана тройна комбинирана терапия (Таблица 20 и 21).
- Разумно е да се обсъди дали пациентът е подходящ за белодробна трансплантация след недостатъчен клиничен отговор към начална монотерапия или начална комбинирана терапия и пациентът да се насочи за белодробна трансплантация скоро след потвърждаване на недостатъчен клиничен отговор към максимална медикаментозна терапия. BAS трябва да се разглежда като

палиативна или преходна процедура при пациенти с влошаващо се състояние въпреки максималната медикаментозна терапия.

### 6.3.10. Диагноза и лечение на усложненията на пулмоналната артериална хипертония

#### 6.3.10.1. Аритмии

Аритмиите са нарастващ клиничен проблем при пациенти с PAH. Особено наличието на симптомна предсърдна аритмия предвещава неблагоприятна прогноза.<sup>275</sup> За разлика от пациентите с LHD, злокачествената камерна тахикардия,



камерното трептене и камерното мъждене се срещат рядко при пациенти с РАН. В една серия от 132 наблюдавани сърдечни арестни при пациенти с РАН, камерно мъждене е наблюдавано само в 8% при тези случаи.<sup>276</sup> В друга серия от 231 пациенти с РАН или СТЕРН наблюдавана за период от 6 години не се съобщава за случаи на злокачествена камерна аритмия.<sup>275</sup> В тази серия надкамерните тахиаритмии са били с годишна честота от 2.8%. Предсърдното трептене и мъждене са били с еднаква честота, а и двата вида аритмия са довели неизменно до клинично влошаване с признаци на десностранна сърдечна недостатъчност. Лечението на предсърдното трептене е било по-успешно, отколкото лечението на предсърдното мъждене. Възстановяването на стабилен синусов ритъм е било свързано с благоприятна дългосрочна преживяемост, докато персистиращото предсърдно мъждене е било свързано с 2-годишна смъртност 80%.<sup>275</sup> Надкамерните аритмии са показание за перорална антикоагулация с витамин К антагонисти или нови перорални антикоагуланти. Има данни, че при рефрактерни случаи електрическата кардиоверсия и радиочрековентната аблация са ефективни.<sup>277</sup>

Въпреки че липсват резултати от проспективни и контролирани проучвания, тези данни показват, че поддържането на стабилен синусов ритъм след кардиоверсия трябва да се счита за важна цел на лечението при пациенти с РАН. С цел постигане на стабилен синусов ритъм трябва да се има предвид профилактика с антиаритмични средства без негативни инотропни ефекти, като перорален амиодарон (вижте взаимодействия в Онлайн таблица VII), въпреки липсата на специфични данни за ефикасност.

### 6.3.10.2. Хемоптиза

Хемоптизата е разпознато усложнение на РН, представлява рисков фактор за смъртност и се среща по-често при специфични видове, като НРАН, РАН свързана с CHD и СТЕРН. Тежестта на хемоптизата варира от лека до много тежка водеща до внезапна смърт. Публикуваната честота е различна, от 1% до 6%.<sup>278</sup> Емболизацията на бронхиална артерия се счита за много спешна процедура в случай на тежък кръвохрак или за планова интервенция в случай на чести леки или умерени епизоди. Хемоптизата често е противопоказание на антикоагулантна терапия.

### 6.3.10.3. Механични усложнения

Механичните усложнения при пациенти с РАН са обикновено свързани с прогресираща дилатация на РА и включват аневризми, руптура и дисекция на РА и компресия на различни интраторакални структури, като ствола на лявата коронарна артерия, пулмонални вени, главни бронхи и п. laryngeus recurrens.<sup>279-281</sup> Симптомите и признаците са неспецифични и варират в зависимост от вида усложнение, включително гръдна болка (ангиноподобна или не), диспнея, регионален белодробен едем и внезапна смърт. СТ с контрастно усилване или висока резолюция е най-добрият образен метод за откриване на механични усложнения.

Терапевтичните възможности не са добре установени в случаите на аневризми, псевдо-аневризми и дисекция на РА.<sup>279,280</sup>

Показанията и резултатите на традиционния хирургичен подход при наличие на РН са неизвестни, а предсказуемите рискове могат да бъдат много високи. Перкутантият подход (стентирание) среща съответни технически проблеми, главно поради ранно разклоняване на ствола и дяловите. Възможен подход е двустранната белодробна трансплантация или

трансплантацията сърце-бял дроб, но това решение може да бъде приложено само при хронични стабилизиранни случаи, а ясно очертани показания липсват. При пациенти с компресия на ствола на лявата коронарна артерия трябва да се извърши перкутанна процедура със стентирание.<sup>282</sup>

### 6.3.11. Грижи в края на живота и етични въпроси

Клиничният ход на РН показва прогресивно влошаване изпъстрено с епизоди на остра декомпенсация. Трудно е да се предскаже кога пациентът ще умре, тъй като смъртта може да настъпи или внезапно, или постепенно поради прогресираща сърдечна недостатъчност. Установено е, че лекарите полагат грижи за тези пациенти показват тенденция към прекален оптимизъм в прогнозирането си и често разбират погрешно желанията на пациентите си.

Откритата и деликатна комуникация с пациентите позволява съвременно планиране и обсъждане на техните страхове, безпокойства и желания, което има важна роля за добрите грижи. Възможности за обсъждане на прогнозата трябва да се създадат по време на началната диагностика. Признаването, че кардиопулмоналната ресусцитация при тежка РН има неблагоприятен изход може да позволи разпореждане за отказ от ресусцитация. Това може да увеличи шансовете на пациентите да бъдат на предпочитаното от тях място за полагане на грижи в края на живота им.

Пациентите приближаващи края на живота си се нуждаят от честа оценка на всичките си нужди от мултидисциплинарен тим. Трябва да се обърне внимание върху контрола на симптомите на дистрес и на предписването на подходящи лекарства при същевременно спиране на ненужната медикация. Специализираната психологическа, социална и душевна подкрепа играе решаваща роля. Пациенти, чиито медицински нужди надхвърлят обхвата на експертната на тима по РН, трябва да бъдат консултирани със специалист по палиативни грижи.

РН е болест, която може да ограничи рязко продължителността на живота. В допълнение към психологическата и социалната подкрепа, трябва активно да се направи специално планиране на необходимите грижи с насочване при нужда към специализирана служба за палиативни грижи.

## 7. Специфични подгрупи пулмонална (артериална) хипертония

### 7.1. Пулмонална артериална хипертония в педиатрията

РН може да се прояви във всяка възраст от неонаталния период до зряла възраст. Педиатричната РН има някои специфични особености, които не се намират при възрастни с РН, включително пренатални етиологични фактори и постнатални паренхимни и съдови промени в белодробното развие.<sup>283</sup> Преди епопростеноловата ера прогнозата е била най-лоша при деца със средна изчислена преживяемост 10 месеца, за разлика от 2.8 години при възрастни; с новите насочени терапии обаче клиничният изход се подобри значително.<sup>9,284</sup>

Нови регистърни данни хвърлиха светлина върху педиатричната честота и заболяемост от РН. В Холандия заболя-

емостта и честотата на педиатричната PH са съответно 0.7 и 4.4 на един милион деца.<sup>285</sup> Подобни са стойностите на наблюдавани в обединеното кралство, с нови случаи на IPAH за една година 0.48 на един милион и болестност 2.1 на един милион.<sup>286</sup> Национални и широко-мощабни регистри, включващи деца<sup>284</sup> или предназначени само за педиатрията<sup>287,288</sup> описват различна етиология на PH, при което случаите на IPAH, HPAN и CHD-PAN са най-чести. Свързаната с респираторни заболявания PH обаче също се отбелязва като важна и вероятно недостатъчно обхваната.<sup>287</sup>

Въпреки че класификацията Dana Point от 2009 г. включва повечето от педиатричните причини, все пак е било прието, че педиатричните етиологии се нуждаят от по-добро описание. Наскоро беше предложена класификация Panama от 2011 г., включваща 10 отделни подгрупи педиатрична PH.<sup>289</sup> Класификацията Nice от 2013 г. включва нови групи и специфични за детската възраст етиологии,<sup>9</sup> като вродена и придобита обструкция на входния/изходния тракт на лявото сърце и сегментна PH; тя е допълнително съобразена с настоящите препоръки на ESC/ERS (Таблица 4 и Онлайн таблица I) и съдържа клинична (Таблица 6) и анатомично-патологична класификация на вродените системно-пулмонални шънтове свързани с PAH (Онлайн таблица II) и на белодробните болести на развитието (Онлайн таблица III).

PPHN остава в групата на PAH, но е дадена като подгрупа, тъй като се счита за специфична единица с по-преходно развитие (Таблица 4 и Онлайн таблица IV) в повечето случаи.

### 7.1.1. Диагноза

Диспнея, лесна уморяемост и забавен растеж са чести симптоми; синкопът е по-чест при деца, но манифестната RV недостатъчност е късно явление, а детето може да умре от внезапна смърт преди настъпването на RV недостатъчност.<sup>284,287</sup> Напоследък беше препоръчан специфичен диагностичен алгоритъм и макар че някои причини са редки, те трябва да бъдат изключени преди окончателната диагноза IPAH.<sup>284</sup> Важна роля играе изчерпателната фамилна и лична анамнеза, включително на бременността, раждането и особеностите на постнаталния период.<sup>290</sup> Диагнозата трябва да бъде потвърдена със сърдечна катетеризация и трябва да се направи вазореактивно тестване. Скоросни проучвания показват, че сърдечната катетеризация носи по-висок риск при деца отколкото при възрастни, като рисков фактори са по-малката възраст (<1 година) и по-високия FC (WHO-FC IV). Препоръчва се сърдечната катетеризация да се прави в специализирани центрове.<sup>290</sup> Общата схема на диагностичния алгоритъм при възрастни с PH (Фигура 1) може да бъде възприет и при децата с известна модификация свързана с различната епидемиология.<sup>9</sup>

Както и при възрастните, клинични данни за RV недостатъчност, прогресия на симптоматиката, WHO-FC III/IV и повишени стойности на BNP са фактори свързани с по-висок риск от смърт. При децата по-висок риск от смърт има при забавен растеж и при хемодинамични параметри като отношението PAPm:системно артериално налягане, RAP >10 mmHg и индекс на PVR >20 WU/m<sup>2</sup>, докато 6MWD няма потвърдено прогностично значение.

### 7.1.2. Терапия

В педиатрията липсват рандомизирани изпитвания, което прави трудно създаването на твърди препоръки.<sup>291,292</sup> Препоръчва се специфичен терапевтичен алгоритъм, подобен на този използван при възрастни (Фигура 2). Предлагат се

също рискови детерминанти и рискова стратификация.<sup>9</sup> CCBs се използват при респондери, но е задължително внимателно наблюдение, тъй като при някои пациенти дългосрочната терапия е неуспешна. Показанията за епопростенол са подобни на тези при възрастни. Оптималната доза варира сред пациентите и затова е необходима индивидуализация.<sup>293,294</sup> Има съобщения за употреба на i.v. илопрост и трепростинил, както и на подкожен трепростинил.<sup>295</sup> В някои страни се използва перорален берапрост, но липсата на доказателства за ефикасност е проблем. Инхалаторният илопрост е труден за приложение, но някои публикации показват ефикасност, най-вече в комбинация с други терапии.<sup>296</sup>

Фармакокинетиката на босентан е оценена в две проучвания.<sup>297,298</sup> Няколко неконтролирани проучвания са показали позитивни резултати подобни на тези при възрастни с 1-годишна преживяемост около 80–90%.<sup>298</sup> В Европа се предлага педиатрична форма.<sup>299</sup> Данните за амбрисентан са оскъдни, а в момента тече едно проучване.

Силденафил е показал ефикасност<sup>300</sup> и е одобрен в Европа за приложение при деца на възраст 1–17 години. Безпокойство буди повишената смъртност при използване на високи дози; по тази причина, при деца не трябва да се използват високи дози (трикратен дневен прием при високи единични дози силденафил не се препоръчва: >10 mg/доза при телесно тегло 8–20 kg, >20 mg/доза при деца с телесно тегло >20 kg или >1 mg/kg/доза при пеленачета и малки деца).<sup>301</sup>

Данните за тадалафил също показват ефикасност,<sup>302</sup> в момента се провежда изпитване за определяне на специфичната дозировка при деца.

Нарастващ брой педиатрични пациенти са на комбинирана терапия, въпреки че данните са все още ограничени.<sup>303</sup>

Стратегиите за декомпресия на RV включват атриосептостомия,<sup>304</sup> дуктално стентирание в случай на персистиращ ductus arteriosus<sup>305</sup> и хирургичен шънт на Potts.<sup>306</sup> Предложено е и транскатетърно създаване на Potts шънт.<sup>307</sup> Белодроб-

**Таблица 23: Препоръки при педиатрична пулмонална хипертония**

Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>	Изт <sup>c</sup>
При педиатрични пациенти с PH се препоръчва използването на диагностичен алгоритъм за PH с цел диагностика и определяне на специфичната етиологична група <sup>d</sup>	I	C	9, 290
При педиатрични пациенти с PH се препоръчва PAH-специфичен терапевтичен алгоритъм <sup>d</sup>	I	C	9
При педиатрични PH пациенти трябва да се има предвид комбинирана терапия	Ila	C	295, 298, 302
Трябва да се имат предвид специфични педиатрични детерминанти на риска <sup>d</sup>	Ila	C	9, 308

PAH = пулмонална артериална хипертония; PH = пулмонална хипертония.

<sup>a</sup>Клас на препоръките.

<sup>b</sup>Ниво на доказателственост.

<sup>c</sup>Източник(ци) подкрепящ(и) препоръките.

<sup>d</sup>Вижте Ivy D et al J Am Coll Cardiol 2013;62(25):D117–D126.

ната трансплантация остава важна опция при педиатрични пациенти с РН.

При децата трябва да се прилагат специфични цели на лечението. Някои от тях са екстраполирани от установени рискови фактори при деца, но все още се нуждаят от валидация в големи кохорти.<sup>9</sup> Напоследък като терапевтични цели бяха приети FC, TAPSE и NT-proBNP.<sup>308</sup>

Препоръките при педиатрични пациенти с РН са дадени в Таблица 23.

## 7.2. Пулмонална артериална хипертония свързана с вродени сърдечни болести при възрастни

РАН свързана с CHD при възрастни е включена в група 1 на клиничната класификация на РН (Таблица 4) и представлява много хетерогенна популация от пациенти. Специфична клинична класификация (Таблица 6) и анатомично-патологична класификация (Онлайн таблица II) са дадени с цел по-добро характеризирание на всеки конкретен пациент с РАН във връзка с CHD при възрастни.<sup>13,309</sup> Няколко малформации, като персистиращ ductus arteriosus, междупредсърден дефект тип sinus venosus или частичен аномален дренаж на белодробни вени, остават често неразкрити и пациентите се класифицират погрешно като страдащи от IPAN. С други думи, тези вродени аномалии трябва да бъдат търсени насочено. Епидемиологичните данни остават оскъдни, тъй като не са планирани проучвания за оценка на честотата на РАН при възрастни с CHD, въпреки че в едно европейско обследване се съобщава честота 5–10%.<sup>310</sup> Персистиращото излагане на пулмоналната васкулатура на повишен кръвоток поради системно-пулмонални шънтове, както и на повишено налягане може да доведе до типична пулмонална обструктивна артериопатия (идентична на тази при други форми на РАН) довеждаща до повишено PVR. Ако PVR приближи или надхвърли системното съдово съпротивление (SVR), шънтът се обръща (синдром на Eisenmenger).<sup>311</sup>

### 7.2.1. Диагноза

Както е показано в Таблица 6, клиничната картина при възрастни пациенти с РАН може да бъде най-различна. Синдромът на Eisenmenger е мултисистемно нарушение и най-тежката форма на РАН при възрастни с CHD. Признаците и симптомите на синдрома на Eisenmenger са резултат от РН, ниската артериална O<sub>2</sub> сатурация и хематологичните промени, включително вторична еритроцитоза, тромбоцитопения и понякога левкопения. Те включват диспнея, уморяемост и синкоп. При пациенти с РАН свързана с CHD при възрастни без обръщане на шънта степента на цианозата и еритроцитозата може да бъде лека до умерена. Пациентите с синдром на Eisenmenger могат да имат и хемоптиза, мозъчно-съдови инциденти, мозъчни абсцеси, коагулационни аномалии и внезапна смърт. Лица със синдрома на Eisenmenger имат намалена продължителност на живота, въпреки че много от тях преживяват до третата или четвъртата си декада, а някои дори преживяват и до седмата си декада.<sup>312</sup> При пациенти влезли в листата за белодробна или сърдечно-белодробна трансплантация, по времето когато не е имало медикаментозно лечение, синдромът на Eisenmenger е показвал по-добра преживяемост от IPAN, с 3-годишна преживяемост 77%, за разлика от 35% при нелекувана IPAN.<sup>313</sup> В скорошно проучване върху различни клинични група от пациенти с РАН

свързана с CHD (Таблица 6), най-лоша преживяемост е била наблюдавана при пациенти с РАН след корекция на дефект или с малки/случайни дефекти спрямо пациенти със синдром на Eisenmenger или тези с преобладаващи системно-пулмонални шънтове.<sup>314</sup> Подобрената преживяемост може да се дължи на съхраняване на RV функция, тъй като RV не претърпява ремоделиране при раждането и остава хипертрофична.<sup>315</sup> RV се отбрементава от дясно-левия шънт поддържайки сърдечния дебит (CO) за сметка на хипоксемия и цианоза.

От всички пациенти с CHD, тези със синдром на Eisenmenger са с най-тежко компрометирана поносимост към физически натоварвания.<sup>314,316</sup>

Пациентите с CHD (особено тези без шънтове) могат да развият и РН дължаща се на LHD (група 2, Таблица 4) или придружаващи белодробни болести (група 3, Таблица 4). В тези случаи се препоръчва подробна диагностична оценка, както е посочено в точка 7.1.1.

### 7.2.2. Терапия

При пациенти с преобладаващо системно-пулмонално шънтиране трябва да се обсъди операбилността (Таблица 6). На базата на данни от наличната литература се предлагат критерии за затваряне на шънта въз основа на установеното PVR (Таблица 24).<sup>317–319</sup> Допълнителни критерии са вид на дефекта, възраст, отношения PVR:SVR и Qp:Qs.<sup>320</sup> Липсват проспективни данни за ползата от вазореактивно тестване, тест с временно затваряне или белодробна биопсия за преценка на операбилността.<sup>320</sup> Хирургична или перкутанна намеса е противопоказана при пациенти със синдром на Eisenmenger syndrome и най-вероятно е безполезна при пациенти с малки/случайни дефекти.

Стратегията на медикаментозното лечение при пациенти с РАН свързана с CHD и по-специално при лица със синдром на Eisenmenger се основава главно на клиничния опит на експерти, а не на официални доказателства.<sup>311</sup> Предлага се специфичен лечебен алгоритъм.<sup>309</sup>

Пациенти с РАН свързана с CHD трябва да се лекуват в специализирани центрове. Важни аспекти на подхода са обучение, промяна на навиците и осъзнаване на потенциалните медицински рискови фактори.

Пациенти с РАН свързана с CHD могат да покажат влошаване при различни обстоятелства, например по време на несърдечна хирургия изискваща обща анестезия, дехидратация, белодробни инфекции и при голяма надморска височина. Препоръчва се да се избягват тежки физически натоварвания, но леките натоварвания изглеждат са полезни. Бременността е свързана с много висок риск и за майката, и за плода и трябва да се разубеждава. По тази причина ефективната контрацепция е задължителна. При пациенти приемачи ERAs е показана двойна контрацепция, поради взаимодействието със средства на базата на прогестерон.

Дългосрочната O<sub>2</sub> терапия може да подобри симптоматиката, но не е доказано, че променя преживяемостта, особено когато се провежда само през нощта.<sup>179</sup> Употребата на допълнителна O<sub>2</sub> терапия се препоръчва в случаите, когато води до трайно повишение на артериалната O<sub>2</sub> сатурация и облекчаване на симптоматиката.

Приложението на перорално антикоагулантно лечение при синдром на Eisenmenger е противоречиво: съобщава се за висока честота на тромбоза на ПА и инсулт, но има и повишен риск от хеморагии и хемоптиза.<sup>321</sup> Не съществуват изводи по този въпрос и по тази причина не

**Таблица 24: Препоръки при вродени сърдечни болести свързани с преобладаващи системно-пулмонални шънтове**

Препоръки			Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>	Изт <sup>c</sup>
PVRi (WU • m2)	PVR (WU)	Коригируем <sup>d</sup>			
<4	<2.3	Да	IIa	C	317
>8	>4.6	Не	IIa	C	317
4–8	2.3–4.6	Индивидуална оценка на пациента в специализиран център	IIa	C	317

PVR = пулмонално съдово съпротивление; PVRi = индекс на пулмонално съдово съпротивление; WU = единици на Wood.

<sup>a</sup>Клас на препоръките.

<sup>b</sup>Ниво на доказателственост.

<sup>c</sup>Източник(ци) подкрепящ(и) нивото на доказателственост.

<sup>d</sup>C хирургия или интраваскуларна перкутанна процедура.

могат да се направят окончателни препоръки. Перорално антикоагулантно лечение може да се обсъди при пациенти с тромбоза на ПА, белези на сърдечна недостатъчност и липсваща или само лека хемоптиза.<sup>321</sup>

Вторичната еритроцитоза е необходима за транспорт и доставка на достатъчно количество O<sub>2</sub> и трябва да се избягва рутинна флеботомия. Ако са налице симптоми на хипервискозитет, трябва да се направи флеботомия с еквивалентно обемозаместване, обикновено когато хематокритът е >65%. Препоръчва се корекция на желязния дефицит. Липсват сигурни данни подкрепящи употребата на CCBs при пациенти със синдром на Eisenmenger, а емпиричното приложение на CCBs е опасно и трябва да се избягва.

Има едно RCT със специфична медикаментозна терапия при пациенти със синдром на Eisenmenger: в него босентан подобрява бМWT и понижава PVR при пациенти с WHO-FC III след 16-седмично лечение. Въпреки благоприятния ефект върху работния капацитет и качеството на живота в тази група, ефектът върху смъртността остава несигурен.<sup>200</sup> дългосрочното проследяване (40 седмици) е показало постоянно подобрене.<sup>322</sup> Понастоящем в Европа босентан е одобрен за употреба при пациенти със синдром на Eisenmenger в WHO-FC III.

Опитите с други ERAs<sup>323</sup> и PDE-5is силденафил<sup>314</sup> и тадалафил<sup>324</sup> показват благоприятни функционални и хемодинамични резултати при пациенти с РАН свързана с CHD и синдром на Eisenmenger.

При пациенти със синдром на Eisenmenger се съобщава за употреба на i.v. епопростенол с благоприятни ефекти върху хемодинамиката и работния капацитет, въпреки че централните венозни пътища излагат пациента на риск от парадоксален емболизъм и сепсис.<sup>223</sup> Няма данни за употреба на други простаноиди.

Малко са публикуваните данни върху комбинираната терапия, но основанията за нея са същите, както при IPAN.<sup>207,314</sup> Употребата на терапия на РАН за достигане на

критериите за операбилност на РАН позволяващи корекция при системно-пулмонални сърдечносъдови шънтове (Таблица 24) (концепцията „лекувай, за да затвориш“) не намира подкрепа в наличните данни.

Трансплантацията сърце-бял дроб или белодробната трансплантация в комбинация със сърдечна операция е опция в специфични случаи на рефрактерност към медикаментозна терапия, но те са ограничени от органната наличност. Краткосрочната и дългосрочната преживяемост след трансплантацията сърце-бял дроб е подобна на тази при други форми на РАН. Прогнозираната по-дълга преживяемост при пациенти със синдром на Eisenmenger прави трудно решението дали и кога пациентът да бъде включен в листата.<sup>309</sup>

Препоръките при РАН свързана с CHD са дадени в Таблица 25.

**Таблица 25: Препоръки при пулмонална хипертензия свързана с вродени сърдечни болести**

Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>	Изт <sup>c</sup>
Босентан се препоръчва при пациенти в WHO-FC III със синдром на Eisenmenger	I	B	200, 322
Други ERAs, PDE-5is и простаноиди трябва да се имат предвид при пациенти със синдром на Eisenmenger	IIa	C	223, 314, 323, 324
При липса на значим кръвохрак, при пациенти с тромбоза на ПА или признаци на сърдечна недостатъчност може да се обсъди лечение с перорални антикоагуланти	IIb	C	
Употреба на допълнителен O <sub>2</sub> трябва да се има предвид в случаите, при които тя води до постоянно покачване на артериалната O <sub>2</sub> сатурация и намаляване на симптоматиката	IIa	C	179
Ако има признаци на хипервискозитет, трябва да се обсъди флеботомия с изобемно заместване, обикновено когато хематокритът е >65%	IIa	C	183
Употреба на допълнително лечение с желязо може да се обсъди при пациенти с ниски плазмени нива на феритин	IIb	C	184
Комбинирана лекарствена терапия може да се обсъди при пациенти със синдром на Eisenmenger	IIb	C	207, 314
Употреба на CCBs не се препоръчва при пациенти със синдром на Eisenmenger	III	C	189

CCBs = калциеви антагонисти; ERAs = ендотелин-рецепторни антагонисти; O<sub>2</sub> = кислород; ПА = пулмонална артерия; PDE-5is = фосфодиестераза тип 5 инхибитори; WHO-FC = функционален клас по C3O.

<sup>a</sup>Клас на препоръките.

<sup>b</sup>Ниво на доказателственост.

<sup>c</sup>Източник(ци) подкрепящ(и) нивото на доказателственост.

### 7.3. Пулмонална артериална хипертония свързана със съединително-тъканни болести

PAH е добре познато усложнение на CTDs, като SSc, системен лупус еритематозус, смесена CTD и в по-малка степен ревматоиден артрит, дерматомиозит и синдром на arthritis, dermatomyositis and Sjögren.<sup>325–329</sup> PAH свързана с CTD е вторият по честота тип PAH след IPAH в западните страни.<sup>10</sup> SSc, особено ограниченият ѝ вариант, е главната CTD свързана с PAH в Европа и САЩ (системният лупус еритематозус е почест в Азия).<sup>325,329</sup> Честотата на хемодинамично доказаната прекапилярна PH в големи кохорти от пациенти с SSc варира от 5 до 12%.<sup>46,325,330,331</sup> При тези пациенти PH може да се съчетае с интестинална белодробна болест или да бъде резултат от изолирана пулмонална съдова болест, която може да засегне прекапилярните артериоли (PAH) и посткапилярните венули (PVOD).<sup>326,332</sup> Допълнително, може да е налице пулмонална венозна хипертония група 2 в резултат на LHD.<sup>76,326,333</sup> По тази причина е задължително да се определи кой е действащият механизъм, тъй като той диктува лечението в условията на многокомпонентна болест.

#### 7.3.1. Диагноза

В сравнение с IPAH, пациентите с CTD и PAH са предимно жени (отношение жени:мъже 4:1), по-възрастни (средна възраст при поставяне на диагнозата >60 години), могат да имат придружаващи нарушения (интерстициална белодробна болест, LHD) и имат по-крътка преживяемост.<sup>326,330,334–336</sup> Неко-ригираният риск от смърт при SSc-PAH в сравнение с IPAH е 2.9, а предикторите на клиничния изход са най-общо същите, както при IPAH.<sup>336</sup> Симптомите и клиничната картина са много сходни с IPAH, а при отделни пациенти с поставена диагноза IPAH с помощта на имунологични скринингови тестове може да се идентифицира асоциирана CTD. Томографията на гръдния кош с висока резолюция способства за установяване дали има асоциирана интерстициална белодробна болест и/или PVOD.<sup>326,332,337</sup> Изолираната редукция на DLCO е честа находка при SSc свързана с PAH.<sup>327,338</sup>

Препоръчва се ехокардиография в покой като скринингов тест при безсимптомни пациенти със SSc, последвана от ежегоден скрининг с ехокардиография, DLCO и биомаркери.<sup>325</sup> В проучването DETECT се препоръчва двустепенен комбиниран скор за селекция на пациенти, при които трябва да се направи RHC.<sup>327</sup> Специфични препоръки за скрининг/ранна диагностика са дадени в *Онлайн таблица IX*. Отношението цена-ефективност на тези стратегии не е сравнено с това при подхода основан на симптоматиката. Ехокардиография се препоръчва при наличие на симптоматика при други CTDs. Както и при другите форми на PAH, RHC се препоръчва при всички случаи на suspectна PAH свързана с CTD с цел потвърждаване на диагнозата и изключване на левостранна сърдечна болест.

#### 7.3.2. Терапия

Лечението при пациенти с PAH свързана с CTD е по-сложно от това при IPAH. При пациенти с PAH свързана със системен лупус еритематозус или смесена CTD имunosупресивната терапия комбинираща глюкокортикостероиди и циклофосфамид може да доведе до клинично подобрене.<sup>339</sup>

Дългосрочен благоприятен отговор към лечение с CCB се наблюдава в <1% от случаите.<sup>189</sup> При SSc отношението

риск:полза на пероралната антикоагулация в дългосрочен план е по-неблагоприятно, отколкото при IPAH, поради повишен хеморагичен риск.<sup>175</sup>

Лечението на пациенти с PAH при CTD трябва да се придържа към същия терапевтичен алгоритъм, както при IPAH (*Фигура 2*). Тази препоръка се базира на факта, че в повечето големите RCTs довели до регулаторно одобрение на терапията при PAH, включително и тези с комбинираната терапия, са били включени пациенти с CTD.

Подгрупов анализ при пациенти със SSc включени в RCTs проведени с босентан, мацитентан, силденафил, риоцигуат и подкожен трепростинил са показали благоприятни ефекти. В някои от тези изпитвания величината на отговора в подгрупата с PAH при CTD е била по-ниска, отколкото при IPAH.<sup>340</sup> Изборът на терапия за PAH в условията на SSc с неговата генерализирана микроангиопатия трябва да вземе предвид други съдови увреждания, като настоящи/прекарани язви на пръстите.

Има данни, че продължителната терапия с i.v. епопростенол е подобрила работния капацитет, симптоматиката и хемодинамиката в 3-месечно RCT при SSc-PAH.<sup>222</sup> Все пак, ретроспективният анализ показва по-добър ефект на i.v. епопростенол върху преживяемостта при IPAH, отколкото при SSc-PAH. Това може, поне отчасти, да се дължи на придружаващите състояния, като кардиопулмонално участие.

SSc не трябва да се приема a priori за противопоказание за белодробна трансплантация.<sup>341</sup> Препоръчва се мултидисциплинарен подход за оптимизиране на лечението при пациенти със SSc преди, по време на и след хирургия.<sup>341</sup> Показанията и противопоказанията за трансплантация трябва да се съобразят със специфичните особености на SSc със специален акцент върху гастроинтестиналните (гастро-езо-

**Таблица 26: Препоръки при пулмонална артериална хипертония свързана със съединително-тъканни болести**

Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>	Изт <sup>c</sup>
При пациенти с PAH свързана със CTD се препоръчва същият терапевтичен алгоритъм, както при пациенти с IPAH	I	C	46
Ехокардиография в покой се препоръчва като скринингов тест при безсимптомни пациенти със SSc, последвана от ежегодни контролни ехокардиографии, DLCO и биомаркери.	I	C	46
RHC се препоръчва при всички случаи на suspectна PAH свързана със CTD	I	C	46, 327
Перорална антикоагулация може да се обсъди на индивидуална основа и при наличие на предразположение към тромбофилия	IIb	C	175, 339

CTD = съединително-тъканна болест; DLCO = дифузионен капацитет на белите дробове за въглероден монооксид; IPAH = идиопатична пулмонална артериална хипертония; PAH = пулмонална артериална хипертония; RHC = дясна сърдечна катетеризация; SSc = системна склероза.

<sup>a</sup>Клас на препоръките.

<sup>b</sup>Ниво на доказателственост.

<sup>c</sup>Източник(ци) подкрепящ(и) нивото на доказателственост.

фагеална рефлуксна болест и интестинална болест), сърдечните, бъбречните и кожните прояви.

Препоръките при PАН свързана с CTD са дадени в Таблица 26.

## 7.4. Пулмонална артериална хипертония свързана с портална хипертония

PАН свързана с портална хипертония често се обозначава като PoPH. Това състояние не трябва да се бърка с хепатопулмонална синдром, който се характеризира с абнормна пулмонална вазодилатация и хипоксемия.<sup>342</sup> Все пак е възможно припокриване на двете състояния.<sup>343</sup> Както предполага наименованието, PoPH е свързана с наличие на портална хипертония, която не включва непременно наличие на чернодробна болест. Все пак, тъй като чернодробната цироза е преобладаващата причина за портална хипертония, PoPH се среща най-често при пациенти с цироза. Приблизително 1–5% от пациентите с портална хипертония развиват PАН,<sup>344</sup> а рискът изглежда до голяма степен независим от етиологията на чернодробната болест и от нарушението на чернодробната функция.<sup>345</sup> Въпреки че са описани някои генетични фактори,<sup>346</sup> патогенетичната връзка между портална и PH остава неясна.

### 7.4.1. Диагноза

По принцип, признаците и симптомите на PoPH са подобни или идентични на тези при повечето други форми на PАН, като главното оплакване е прогресираща диспнея при усилие. Клиничната картина може да бъде замъглена от наличието и тежестта на подлежащата чернодробна болест. Диагностичната оценка следва същите препоръки, както при други форми на PH, но трябва да се има предвид, че едновременното съществуване на портална хипертония и PH не означава непременно, че тези пациенти страдат от PoPH.<sup>344</sup> Необходима е пълна диагностика, включително RHC, с цел да бъде преценена тежестта на болестта, хемодинамичният профил и други потенциални причини за PH, включително белодробни болести, LHD или хронична тромбоемболична болест. Пациентите с PoPH като група показват тенденция към по-висок CI и по-ниско PVR от пациенти с IPАН,<sup>347</sup> но има широко припокриване.

### 7.4.2. Терапия

Леталитетът при пациенти с PoPH е поне толкова голям, колкото при IPАН<sup>347,348</sup> и тези пациенти трябва да бъдат насочени към специализирани центрове за едновременно лечение на PАН и чернодробни болести. По принцип, лечението следва общите правила за други форми на PАН, но има и важни съображения. Пациенти с PoPH имат често повишен хеморагичен риск и антикоагулантите по принцип не са показани при тях. Бета-блокери, които се използват често за понижаване на порталното налягане, трябва да се избягват при пациенти с PoPH, тъй като те влошават хемодинамиката и физическите възможности при тези пациенти.<sup>349</sup>

Пациентите с PoPH са изключвани от почти всички RCTs в областта на PАН (с изключение на проучването PATENT, което и включило 13 пациенти с PoPH). Единични случаи показват, че ERAs, PDE-5is, sGC стимулатори и простаглицлинови аналози могат да бъдат използвани при тези пациенти.<sup>214,350–356</sup> Това включва потенциално хепатотоксични лекарства, като

босентан, но трябва да се отбележи, че това вещество показва тенденция към акумулиране при пациенти с тежко нарушена чернодробна функция (т.е. Child–Pugh клас B и C).<sup>356</sup> По-нови ERAs (амбрисентан, мацитентан) имат теоретично предимство над босентан, тъй като рискът от лекарствена чернодробна токсичност е по-нисък,<sup>194,201,357</sup> но двете средства не са оценени системно при пациенти с PoPH.

Наличието на PH има особено значение при пациенти подлежащи на чернодробна трансплантация.<sup>358</sup> Леката PH с нормално или почти нормално PVR при наличие на висок сърдечен дебит (CO) обикновено се понася добре и показва тенденция към обратно развитие след трансплантация.<sup>359</sup> От друга страна, PАН е идентифицирана като голям рисков фактор при чернодробна трансплантация. В серия от Mayo Clinic смъртността е била 100% при пациенти с PAPm  $\geq 50$  mmHg и 50% при пациенти с PAPm между 35 и 50 mmHg и PVR  $\geq 250$  dyn.s.cm-5.<sup>359</sup> По тази причина, пациенти оценявани за чернодробна трансплантация трябва да бъдат изследвани за признаци на PH, даже и при липса на съответни клинични симптоми. В миналото значителната PАН се считаше за противопоказание за чернодробна трансплантация, но единични съобщения показват, че предварителното лечение на тези пациенти с лекарства за PАН може да подобри изхода

**Таблица 27: Препоръки за пулмонална артериална хипертония свързана с портална хипертония**

Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>	Изт <sup>c</sup>
При симптомни пациенти с чернодробна болест или портална хипертония и при всички кандидати за чернодробна трансплантация се препоръчва ехокардиографска оценка за признаци на PH	I	B	344
Препоръчва се пациенти с PАН свързана с портална хипертония да се насочват към центрове специализирани в лечението и на двете състояния	I	C	344
Препоръчва се и при пациенти с PАН свързана с портална хипертония да се прилага лечебният алгоритъм предназначен за пациенти с други форми на PАН, като се отчита тежестта на чернодробната болест	I	C	214, 350–356
Антикоагулация не се препоръчва при пациенти с PH свързана с портална хипертония	III	C	365
Чернодробна трансплантация може да се обсъжда при избрани пациенти с добър отговор към терапията за PАН	IIb	C	361–363
Чернодробна трансплантация е противопоказана при пациенти с тежка и неконтролирана PАН	III	C	361–363

PАН = пулмонална артериална хипертония;  
PH = пулмонална хипертония.

<sup>a</sup>Клас на препоръките.

<sup>b</sup>Ниво на доказателственост.

<sup>c</sup>Източник(ци) подкрепящ(и) нивото на доказателственост.

след чернодробна трансплантация.<sup>360-363</sup> Все още липсва достатъчно информация, за да бъдат дадени общи препоръки, а решението за трансплантация трябва да се вземе от мултидисциплинарен тим в специализиран център. Малко на брой специализирани центрове предлагат комбинирана трансплантация черен дроб-бял дроб или черен дроб-сърце-бял дроб при внимателно подбрани пациенти.<sup>364</sup>

Препоръките при PAH свързана с портална хипертония са дадени в Таблица 27.

## 7.5. Пулмонална артериална хипертония свързана с инфекция с човешки имунодефицитен вирус

Употребата на високо активна антиретровирусна терапия (highly active antiretroviral therapy, HAART) и агресивно лечение на опортюнистичните инфекции допринесе за повишаване на очакваната преживяемост при пациенти инфектирани с HIV.<sup>366,367</sup> Съответно, спектърът на усложненията се е изместил към други отдалечени състояния, включително PAH. Възможно е модерното лечение на HIV с HAART да е довело до подобрена преживяемост, но и до намалена честота на PAH свързана с HIV.<sup>368</sup> Тези ефекти върху преживяемостта и заболяемостта, взети заедно, са довели до стабилна честота на PAH при пациенти инфектирани с HIV през последните десетилетия. Едно популационно проучване показва, че минималната честота на PAH свързана с HIV е 0.46%, много подобна на честотата преди ерата на HAART.<sup>369</sup> Патогенезата на PAH свързана с HIV остава неясна. Отсъствието на вирусни частици в комплексни плексиформни лезии намерени при тези пациенти показва, че непрякото действие на вирусната инфекция върху възпалителни и растежни фактори вероятно играе ролята на пусков механизъм при предразположени пациенти.

### 7.5.1. Диагноза

HIV-асоцираната PAH има общи клинични прояви с тези при IPAH. Към момента на поставяне на диагнозата мнозинството от пациентите са в напреднал NYHA (New York Heart Association)-FC III или IV. Пациентите може да имат и други рискови фактори за PAH, като чернодробна болест (хроничен хепатит В или С), излагане на лекарства и токсини или РЕ в резултат на злоупотреба с i.v. наркотици. Пациентите с HIV-асоцирана PAH е по-вероятно да са мъже и i.v. наркомани. Изследванията при животни подкрепят схващането, че адитивният ефект на кокаина върху HIV инфекцията би могъл да играе роля за развитие на пулмонална артериопатия. Поради ниската ѝ честота, безсимптомни инфектирани с HIV пациенти не трябва да се скринират за PAH. Ехокардиография трябва обаче да се направи при пациенти с неизяснена диспнея с цел откриване на свързани с HIV сърдечносъдови усложнения, като миокардит, кардиомиопатия или PAH. Задължително е потвърждаване с RHC за потвърждаване на диагнозата PAH свързана с HIV и отсъствието на LHD.<sup>369</sup> PAH е независим рисков фактор за смърт при инфектирани с HIV пациенти.

### 7.5.2. Терапия

Поради липса на специфични препоръки, лечението при HIV-PAH следва препоръките за лечение на IPAH заедно с HAART. При мултивариантен анализ сърдечен индекс (CI)

>2.8 l/min/m<sup>2</sup> и брой на CD4-лимфоцитите >200 клетки/ml са независими предиктори за преживяемост.<sup>225</sup> Не се препоръчва рутинна антикоагулация, поради повишен хеморагичен риск, очаквани проблеми със спазването и лекарствени взаимодействия. Пациентите с PAH свързана с HIV изглежда са нонреспондери към остра вазодилаторна проба и следователно не трябва да получават ССВс.<sup>189</sup> Проучвания без контролна група показват, че простациклините могат да подобрят поносимостта към физически натоварвания, хемодинамиката и симптоматиката при PAH свързана с HIV.<sup>218</sup> Едно проучване с явен протокол докладва ефектите от босентан при пациенти с PAH свързана с HIV, като показва подобрене на всичките показатели за ефикасност, включително на 6MWT и на инвазивната хемодинамика.<sup>370</sup> Спорадични случаи са включени в RCTs с амбрисентан.<sup>194</sup> Чернодробната поносимост е била подобна на тази в предишни съобщения при други форми на PAH. Интерпретацията на тези проучвания е ограничена от малкия размер на извадката и явния им протокол. В случая със силденафил, дозата трябва да бъде редуцирана, ако едновременно се прилагат ритонавир и саквинавир заради лекарствени взаимодействия. HIV инфекцията се приема по принцип за изключващ критерий за белодробна трансплантация, въпреки че в някои центрове са въведени специфични програми. Трябва да се отбележи, че са описани случаи на обратима болест при пациенти с HIV-PAH лекувани с HAART и специфични терапии. Тази находка, както и понижената честота на HIV-PH в ерата на модерното лечение, може да означава, че агресивното лечение подобрява клиничния изход сред тази популация пациенти. Необходими са допълнителни изследвания за разбиране на подлежащите причини за подобрен клиничен изход при тези пациенти.

Препоръките при PAH свързана с HIV инфекция са дадени в Таблица 28.

**Таблица 28: Препоръки при пулмонална артериална хипертония свързана с инфекция с човешки имунодефицитен вирус**

Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>	Изт <sup>c</sup>
При безсимптомни пациенти с HIV не се препоръчва ехокардиография за откриване на PH	III	C	369
При пациенти с PAH свързана с HIV инфекция се препоръчва да се обсъди същият лечебен алгоритъм, който е предназначен за пациенти с IPAH, при отчитане на придружаващите заболявания и лекарствените взаимодействия	IIa	C	194, 367
Антикоагулация не се препоръчва, поради липса на данни за отношението ефикасност:риск	III	C	175, 367

HIV = човешки имунодефицитен вирус; IPAH = идиопатична пулмонална артериална хипертония; PAH = пулмонална артериална хипертония.

<sup>a</sup>Клас на препоръките.

<sup>b</sup>Ниво на доказателственост.

<sup>c</sup>Източник(ци) подкрепящи нивото на доказателственост.

## 7.6. Пулмонална вено-оклузивна болест и пулмокапилярна хемангиоматоза

PVOD и PCH са редки състояния, но все повече се разпознават, като причини за РН.<sup>92,371</sup> Патологични характеристики на PCH се установяват при 73% от пациентите с PVOD и обратното, патологични характеристики на PVOD се намират при 80% от пациентите с PCH.<sup>372</sup> Сходствата на патологичните особености и клиничните характеристики и рискът от лекарство-индуциран белодробен едем при терапията на PCH<sup>371,373</sup> подсказват, че тези две състояния се припокриват и се предполага, че PCH би могла да бъде по-скоро вторичен ангиопролиферативен процес причинен от пост-капилярната обструкция при PVOD, отколкото отделно заболяване.<sup>6,372</sup> И така, PVOD и PCH са отделени в специфична подгрупа на клиничната класификация в съседство с PАН (Таблица 4, group 1), поради патологичните, генетичните и клиничните сходства и разлики спрямо PАН.<sup>6</sup> Действителната честота на PVOD/PCH остава неясна, защото много случаи все още се класифицират погрешно като PАН.<sup>374</sup> Процентът на идиопатичните случаи на PАН, които в действителност покриват критериите за PVOD/PCH е най-вероятно около 10% (най-ниските изчислени стойности на честотата и заболяемостта за PVOD/PCH са <1 случай/милион).<sup>92,374</sup> За разлика от IPАН, при PVOD преобладава мъжкият пол, а прогнозата изглежда по-лоша.<sup>371</sup> Има съобщения за фамилна поява на PVOD, но BMPR2-мутации се установяват рядко при пациенти с тази болест.<sup>28,371,375</sup> Докато PАН дължаща се на BMPR2 мутации се откроява като автозомно-доминантен признак с непълна пенетрация, типичните фамилни случаи на PVOD/PCH се срещат при млади братя/сестри от едно поколение с незасегнати родители, което показва, че болестта се предава като рецесивен белег.<sup>28</sup> В тези семейства PVOD/PCH се причиняват от биалелни мутации в EIF2AK4.<sup>28</sup> Подобно на PАН, PVOD/PCH може да усложни хода на асоциирани състояния (SSc, HIV инфекция и т.н.) и излагането на лекарства или токсини (циклофосфамид, митоминин и т.н.).

### 7.6.1. Диагноза

Диагноза PVOD/PCH може да се постави с висока степен на вероятност въз основа на комбинация от клинична суспекция, физикално изследване, бронхоскопия и рентгенови данни.<sup>371</sup> Този неинвазивен подход може да избегне нуждата от извършване на рискована белодробна биопсия (златен стандарт за потвърждаване на хистологична диагноза PVOD/PCH), която в повечето случаи вече не се препоръчва.<sup>371</sup> В наследствени случаи идентификацията на биалелна EIF2AK4 мутация е достатъчна за потвърждаване на диагнозата PVOD/PCH без хистологично потвърждение.<sup>28,376</sup> Повечето пациенти се оплакват от диспнея при усилие и лесна умора, клинична картина неотличима от тази при PАН.<sup>371,374</sup> Физикалното изследване може да разкрие барабанни пръсти и едри хрипове при аускултация на двете белодробни основи, които са необичайни при PАН.<sup>371</sup> Клинични серии показват, че пациенти с PVOD/PCH са с по-тежка хипоксемия и имат много по-ниски нива на DLCO, отколкото при други форми на PАН.<sup>92,371</sup> Това може да се обясни с наличието на хроничен интерстициален белодробен едем и пулмокапилярна пролиферация типична за PVOD/PCH.

Рентгенографията на гръдния кош може да покаже лимфни на Kerley B, увеличение на медиастиналните лимфи

възли и периферен интерстициален инфилтрат в допълнение към други признаци на РН.<sup>92,371</sup> СТ с висока резолюция на гръдния кош е изследване на избор. Типични находки насочващи към PVOD/PCH са наличие на задебелени субплеврални септални линии, центрилобуларни сенки тип матово стъкло и медиастинална лимфаденопатия.<sup>92,371</sup> Съчетанието на тези три находки има 100% специфичност за PVOD/PCH в случай на PАН при 66% чувствителност. В допълнение, наличието им се намира в тясна корелация с риска от белодробен едем при употреба на лекарства за PАН. Белодробната V/Q сцинтиграфия не е полезна за разграничаване на PVOD/PCH от IPАН.<sup>377</sup>

Тъй като PVOD/PCH може да се съчетае с окултни алвеоларни хеморагии, бронхоскопията с бронхоалвеоларен лаваж може да бъде полезно средство на диагностичната стратегия. В едно ретроспективно проучване са анализирани резултатите от бронхоалвеоларния лаваж извършен при 19 пациенти с PАН или PVOD/PCH. В сравнение с IPАН, осемте случая на PVOD са показали значително увеличение на клетъчния брой, по-висок процент на натоважените с хемосидерин макрофаги и рязко повишен Golde скор.<sup>378</sup>

Хемодинамичните показатели при PVOD са подобни на тези при IPАН.<sup>92,371</sup> Важно е да се отбележи, че PAWP е почти неизменно нормално, защото патологичните промени настъпват в малките венули и капилляри и не засягат по-големите пулмонални вени.<sup>92,371</sup> Вазореактивното тестване може да се усложни от остър белодробен едем.<sup>92,371</sup>

### 7.6.2. Терапия

Няма утвърдена медикаментозна терапия при PVOD/PCH.<sup>92</sup> Важно е, че вазодилатори и особено i.v. епопростенол

**Таблица 29: Препоръки при вено-оклузивна болест и пулмокапилярна хемангиоматоза**

Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>	Изм <sup>c</sup>
За диагностициране на PVOD/PCH се препоръчва комбинация от клинични данни, физикално изследване, бронхоскопия и радиологични находки	I	C	92, 371, 378
За потвърждаване на диагнозата наследствена PVOD/PCH без хистологично потвърждение се препоръчва идентификация на би-алелна EIF2AK4-мутация	I	B	28, 376
Веднага след поставяне на диагнозата PVOD/PCH е показано насочване на подходящите пациенти за оценка в трансплантационен център	I	C	371
Пациенти с PVOD/PCH трябва да бъдат лекувани само в специализирани центрове по РН, поради риска от белодробен едем след започване на лечението за PАН	Ila	C	371, 373, 379

PАН = пулмонална артериална хипертония; PCH = пулмокапилярна хемангиоматоза; РН = пулмонална хипертония; PVOD = пулмонална вено-оклузивна болест.

<sup>a</sup>Клас на препоръките.

<sup>b</sup>Ниво на доказателственост.

<sup>c</sup>Източник(ци) подкрепящ(и) нивото на доказателственост.



трябва да се използва с много голямо внимание, поради високия риск от тежък индуциран от лекарства белодробен едем.<sup>92,373</sup> Има обаче съобщения за продължително клинично подобрене при отделни пациенти лекувани с такива медикаменти.<sup>379</sup> Препоръчват се високи дози диуретици, O<sub>2</sub> терапия и бавно покачване на дозите на епопростенол.<sup>379</sup> По тази причина лечение на PVOD/PCH трябва да бъде предприемано само в центрове с широк опит в лечението на PH, а пациентите трябва да бъдат напълно информирани за рисковете. При тези пациенти е обсъждана експериментална употреба на инхибитори на ангиогенезата, като интерферон алфа-2a, но понастоящем не се препоръчва.<sup>379</sup> Единствената лечебна терапия при PVOD/PCH е белодробната трансплантация и няма съобщения за рецидивирание на болестта след трансплантация. Показани пациенти с PVOD/PCH трябва да се насочат към трансплантационен център за оценка веднага след поставяне на диагнозата.<sup>379</sup>

Препоръките при PVOD/PCH са дадени в Таблица 29.

## 8. Пулмонална хипертония дължаща се на левостранни сърдечни болести (група 2)

PH е обичайно усложнение на LHDs (PH-LHD), настъпващо често като „симптом“ на подлежащото състояние<sup>4,380</sup> и често свързано с тежестта на болестта. PH-LHD може да усложни всякаква болест на лявото сърце, включително клапни сърдечни болести и вродени дефекти. Най-често обаче тя е изследвана при пациенти със сърдечна недостатъчност при запазена или намалена изтласкваща фракция.<sup>4,380</sup> Когато е налице, PH-LHD води до по-тежка симптоматика и по-ниска поносимост към натоварвания, и има негативно отражение върху преживяемостта.<sup>4,380,381</sup> В сравнение с пациентите с PАН, тези с PH-LHD [особено в случай на сърдечна недостатъчност със запазена LV изтласкваща фракция (HF-rEF)] са често по-възрастни, от женски пол, с по-голяма честота на придружаващи сърдечно-съдови заболявания<sup>382</sup> и имат повечето или всички характеристики на метаболитния синдром.<sup>383</sup>

Действителната честота на PH-LHD при сърдечна недостатъчност остава неизвестна, най-вече защото определянето на PH в епидемиологични проучвания се базира на ехокардиография при най-различни определящи стойности.<sup>4,384</sup> Инвазивна хемодинамика е докладвана в ограничен брой едноцентрови публикации.<sup>4</sup> В един ретроспективен анализ направен в голям център по PH LHD е идентифицирана като причина за PH при 36% от всички пациенти насочени за оценка, 55% от които са имали „пасивна“ PH, дефинирана като TPG <12 mmHg.<sup>151,385</sup>

PH се развива при LHD в резултат на пасивно предаване назад на наляганята на пълнене, зависещи най-вече от LV диастолна функция, покачващи се от свързана с усилие митрална регургитация и загуба на LA комплайанс.<sup>4</sup> При някои пациенти тези чисто механични компоненти на венозна конгестия водят до наслагване на допълнителна компонента, която включва комбинация от пулмонална вазоконстрикция, понижена наличност на NO, повишена ендотелинова експресия, намалена чувствителност към натриуретичен пептид-индуцираната вазодилатация и съдово ремоделиране.<sup>4,380,386</sup> Това е причина за още по-голямо покачване на PAPm, освен повишеното PAWP, което в крайна сметка води

до белодробно-съдова болест, повишено RV следнатоварване и RV недостатъчност.<sup>4</sup>

Дефинициите на PH и разликата между пре- и посткапиллярна PH се основават на стойностите на налягането. Това обяснява защо TPG, т.е. разликата между PAPm и PAWP се използва за разграничаване на „пасивна“ PH (TPG <12 mmHg) от „реактивна“ PH (TPG ≥12 mmHg).<sup>151</sup> Тази дефиниция и съответната ѝ терминология са обаче до такава степен незадоволителни, че често за характеризирание на подгрупа пациенти със значителни промени в белодробната циркулация се налага използване на понятието „непропорционална“ PH-LHD.<sup>4,151</sup> В идеалния случай, последната би трябвало да се определя с помощта на хемодинамичен параметър, който (i) да бъде маркер на заболяване, (ii) да бъде възможно най-малко зависим от промените в PAWP и ударния обем и (iii) да отчита пулсативния характер на пулмоналната циркулация.<sup>4,81</sup> TPG се влияе от всички детерминанти на PAPm, включително кръвоток, съпротивление и налягане на пълнене на лявото сърце.<sup>4,81,82</sup> Напротив, диастолното PAP, за разлика от PAPs и PAPm се влияе по-слабо от PAWP при всяко ниво на ударен обем.<sup>4,81</sup> По тази причина, DPG (определен като диастолно PAP – средно PAWP) се доближава най-много до характеристиката на необходимостта за определянето белодробно-съдовата болест.<sup>4,81</sup> При здрави лица DPG е в диапазона 1–3 mmHg, а при пациенти изследвани за сърдечна болест (с изключение на шънтовете) DPG в повечето случаи остава ≤5 mmHg.<sup>4,81,387</sup>

Напоследък има съобщения за значението на DPG и TPG за предсказване на клиничния изход.<sup>83,385,388</sup> В едноцентрово проучване с 3107 пациенти DPG >7 mmHg се оказва свързан с по-лоша прогноза в подгрупата пациенти с повишено TPG >12 mmHg.<sup>385</sup> В друго проучване върху 463 пациенти с LV изтласкваща фракция <40%, рискът от смърт е бил по-голям при пациенти с PH, когато определящият фактор е било PVR ( $P < 0.01$ ), с по-висок леталитет при пациенти с PVR ≥3 WU.<sup>387</sup> Клиничният изход обаче не е бил зависим от това дали TPG е бил под или над 12 mmHg,<sup>83</sup> което подсказва, че този параметър има по-малка разграничителна стойност от PVR при наличие на PH. Интересен факт, който авторите съобщават е, че пулмоналният артериален комплайанс е бил независим прогностичен маркер. Други изследователи също съобщават за подобно наблюдение, подсказвайки, че комплайансът на PA при сърдечна недостатъчност е нарушен,<sup>389</sup> даже и при липса на PH.<sup>390</sup> Сред 25 450 пациенти със сърдечна трансплантация в САЩ, при 22.6% се установява TPG >12 mmHg.<sup>83</sup> В тези специфични условия не е било установено някое от проучените нива на DPG да предсказва по-лош клиничен изход. Друго скорошно проучване съобщава за липса на прогностична стойност на DPG, въпреки, че са повдигнати сериозни методологични ограничения.<sup>391</sup> Макар и ограничени от ретроспективния си характер, тези проучвания не дават ясен отговор на въпроса кой е най-добрият параметър за предсказване на клиничния изход при PH-LHD. Следователно, в съответствие с общата дефиниция на PH се препоръчва да се използва комбинацията от DPG и PVR за определяне на различните видове PH-LHD, т.е. изолирана посткапиллярна пулмонална хипертония (Ipc-PH) и комбинирана посткапиллярна и прекапиллярна пулмонална хипертония (Cpc-PH) (Таблица 3).

### 8.1. Диагноза

При LHDs и по-специално при левостранна сърдечна недостатъчност PH може лесно да бъде заподозряна при стъпало-

**Таблица 30: Примери за ключови фактори насочващи към пулмонална хипертония група 2**

Клинична картина	Ехокардиография	Други особености
Възраст >65 years	Структурни промени на лявото сърце <ul style="list-style-type: none"> <li>• Болест на левите сърдечни клапи</li> <li>• Дилатация на LA (&gt;4.2 cm)</li> <li>• Отклонение надясно на IAS</li> <li>• LV дисфункция</li> <li>• Концентрична LV хипертрофия и/или увеличена LV маса</li> </ul>	ECG <ul style="list-style-type: none"> <li>• LVH и/или LAN</li> <li>• AF/Afib</li> <li>• LBBB</li> <li>• Наличие на Q-зъбци</li> </ul>
Симптоми на левостранна сърдечна недостатъчност	Доплерови признаци на повишени налягания на пълнене <ul style="list-style-type: none"> <li>• Повишено E/e'</li> <li>• &gt;тип 2–3 патологичен митрален кръвоток</li> </ul>	Други образни методи <ul style="list-style-type: none"> <li>• Линии на Kerley B</li> <li>• Плеврален излив</li> <li>• Белодробен едем</li> <li>• Дилатация на LA</li> </ul>
Признаци на метаболитен синдром	Липса на <ul style="list-style-type: none"> <li>• RV дисфункция</li> <li>• Средносистолично налягане на кръвотока в PA</li> <li>• Перикарден излив</li> </ul>	
Анамнеза за сърдечно заболяване (минала или настояща)		
Персистиращо предсърдно мъждене		

AF = предсърдно трептене; Afib = предсърдно мъждене; ECG = електрокардиограма; IAS = междупредсърдна преграда; LA = ляво предсърдие; LAN = левопредсърдна хипертрофия/дилатация; LBBB = ляв бедрен блок; LV = лява камера, левокамерна; LVH = левокамерна хипертрофия; PA = пулмонална артерия; RV = дясна камера, деснокамерна.

виден подход комбиниращ клинична картина, специфични ехокардиографски признаци и други изследвания, като ECG и други образни методи. Въпреки липсата на един-единствен параметър за разграничаване на PH-LHD от прекапилярна PH, наличието на множество рискови фактори и находки трябва да породят съмнение за PH-LHD (Таблица 30). PH трябва да бъде наблюдавана, когато пациентите имат симптоматика, която не може да бъде свързана с други причини, признаци на деснокамерна недостатъчност и придружаващи състояния свързани с PH, като синдрома на сънна апнея, ХОББ (COPD), предшестваша PE и рискови фактори за PAH.

Съответното значение на натоварването с течности и работната проба за разкриване на PH-LHD при пациенти с HF-rEF понастоящем не е стандартизирано и липсват нормални стойности за предоставяне на ясни препоръки на клинициста. Освен това, предполага се, че пациенти с диагноза PAH могат да покажат патологично повишение на PAWP в отговор на обременяване с течности.<sup>77</sup>

Показанията за RHC при PH-LHD, за предпочитане планова при стабилно състояние, са дадени в Таблица 10.

## 8.2. Терапия

Основната цел на терапията при PH-LHD трябва да бъде по-добро цялостно овладяване на подлежащото състояние преди обсъждането на специфични мерки за лечение на PH. То включва корекция на клапна сърдечна болест при съответни показания и агресивна терапия на сърдечната недостатъчност с понижена систолна функция.<sup>4,392</sup> Някои пациенти могат да имат полза и от неспецифични вазодилатори, като нитрати и хидралазин, въпреки че данните в подкрепа на тази стратегия са ограничени.<sup>4,392</sup> При тежка сърдечна недостатъчност оптимизирането на обемния статус е от решаващо значение и може да наложи инвазивно мониториране.<sup>4,393</sup> В допълнение, имплантацията на устройство за подпомагане на LV доказано намалява пулмоналните налягания чрез отбремняване на LV без да повишава риска от постимплантационна RV недостатъчност.<sup>4,394,395</sup> Трябва да се установи контрол над рисковите фактори за сърдечносъдови болести и признаците на метаболитен синдром.<sup>4,392</sup> Придружаващите заболявания водещи до PH трябва да бъдат идентифицирани и лекувани, включително COPD, синдром на сънна апнея и PE. От друга страна, няма категорични основания на доказателства препоръки за лечение при HF-rEF.<sup>392</sup>

Мотивите за използване на терапии срещу PAH и при PH-LHD са подкрепени от остри или краткотрайни проби с простаноиди, ERAs и PDE-5is. Повечето от тези проучвания постоянно съобщават за подобрене на хемодинамиката, работния капацитет и симптоматиката.<sup>4,396</sup> Все пак, тези проучвания са със значими методологични ограничения (малък размер на извадката, единичен център, неясна или липсваща рандомизация), поради което не дават достатъчно доказателства подкрепящи включването на тези лекарства в клиничния подход при тези пациенти.<sup>4</sup> Освен това, няма доказателства, че острите промени в пулмоналната циркулация имат стойност извън условията на голямата сърдечна хирургия, като сърдечна трансплантация и/или имплантацията на устройства за LV подкрепа.<sup>4,380</sup>

В скорошно многоцентрово, плацебо-контролирано изпитване<sup>397</sup> 201 пациенти с PH дължаща се на систолна сърдечна недостатъчност са рандомизирани в четири рамена сравняващи три дозировки на риоцигуат (0.5, 1 и 2 mg t.i.d.) с плацебо за срок от 16 седмици. Не е наблюдаван ефект върху първичния краен показател (промяна в PAPm след 16 седмици) с нито една дозировка риоцигуат спрямо плацебо.<sup>397</sup>

В момента се провеждат две многоцентрови клинични изпитвания при PH-LHD със силденафил [Sildenafil (NCT01616381)] и мацитентан [Melody-1 (NCT02070991)], като последното е единственото проучване изискващо потвърждение с RHC.

Следователно, няма нови доказателства подкрепящи употребата на терапии срещу PAH при PH-LHD, отчасти поради отсъствие на проучвания стратифициращи специално пациентите с PH и/или насочени специфично към това състояние. Необходими са изпитвания, адресирани към тази област на неудовлетворени медицински нужди, а пациенти с Срс-PH трябва също да бъдат включвани в клинични изпитвания. Препоръките за лечение на PH-LHD са дадени в Таблица 31.

## 9. Пулмонална хипертония дължаща се на белодробни болести и/или хипоксия (група 3)

Патологията, патофизиологията и епидемиологията на тези състояния бяха обсъдени по-горе (вижте раздел 4). Най-честите белодробни болести свързани с PH са COPD, интерстициална белодробна болест и комбинирана белодробна фиброза с емфизем (CPFE). Реди болести, като грануломатоза с клетки на Langerhans или саркоидоза за дадени в *Онлайн таблица VIII*. При всяка белодробно заболяване развитието на PH се съпътства от намаляване на работния капацитет, влошаване на хипоксемията и скъсяване на преживяемостта.<sup>398–400</sup> Обикновено има слаба корелация между тежестта

**Таблица 31: Подход при пулмонална хипертония в резултат на левостранни сърдечни заболявания**

Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>	Изт <sup>c</sup>
Преди да се обсъди оценка на PH-LHD се препоръчва оптимизация на лечението на подлежащото състояние (т.е. лечение на структурната сърдечна болест)	I	B	396
Преди да се обсъди оценка на PH-LHD се препоръчва идентификация на други причини за PH (т.е. ХОББ [COPD], синдром на сънна апнея, PE, СТЕРН) и съответно лечение	I	C	396
Препоръчва се инвазивна оценка на PH да се прави при пациенти с оптимизиран обемен статус	I	C	
Пациенти с PH-LHD и тежка прекапилярна компонента, индикатор за която е висок DPG и/или високо PVR, трябва да бъдат насочени към специализиран център по PH за пълна диагностична оценка и индивидуално терапевтично решение	IIa	C	
Значението и ролята на вазореактивното тестване не са установени при PH-LHD, освен при пациенти, които са кандидати за сърдечна трансплантация и/или имплантация на дивайс за LV подпомагане	III	C	396
При PH-LHD не се препоръчва употреба на одобрени за лечение на PAH терапии	III	C	396

COPD = ХОББ, хронична обструктивна белодробна болест; СТЕРН = хронична тромбоемболична пулмонална хипертония; DPG = диастолен градиент на налягането; LHD = левостранна сърдечна болест; LV = левокамерно(а); PE = пулмонален емболизъм; PH = пулмонална хипертония; PVR = пулмонално съдово съпротивление.

<sup>a</sup>Клас на препоръките.

<sup>b</sup>Ниво на доказателственост.

<sup>c</sup>Източник(ци) подкрепящ(и) нивото на доказателственост.

на PH и тежестта на подлежащата белодробна болест.<sup>401,402</sup> Най-честите индикатори за наличие на PH при тези пациенти са непропорционално нисък DLCO и ниско рCO<sub>2</sub>.<sup>401,402</sup>

Хемодинамичната класификация на PH свързана с белодробни болести е дадена в *Таблица 32*.<sup>20</sup> В случай на тежка PH трябва да бъдат изключени други причини, като LHD или СТЕРН. При някои пациенти с белодробна болест и PH, особено при пациенти с лека белодробна болест, но тежка PH, може да бъде трудно да се определи дали PH се дължи на белодробна болест или пациентът страда от две болести, т.е. PAH и хронично белодробно заболяване. Такива пациенти трябва да бъдат насочени към център по PH, където има специалисти и по белодробни болести.

**Таблица 32: Хемодинамична класификация на пулмоналната хипертония дължаща се на белодробни болести<sup>9</sup>**

Терминология	Хемодинамика (дясна сърдечна катетеризация)
COPD/IPF/CPFE без PH	PAPm <25 mmHg
COPD/IPF/CPFE с PH	PAPm ≥25 mmHg
COPD/IPF/CPFE с тежка PH	PAPm >35 mmHg, или PAPm ≥25 mmHg при наличие на нисък сърдечен дебит (CI <2.5 L/min, който не може да се обясни с други причини)

CI = сърдечен индекс; COPD = ХОББ, хронична обструктивна белодробна болест; CPFE = комбинация от пулмонална фиброза и емфизем; IPF = идиопатична пулмонална фиброза; PAP = пулмонално артериално налягане; PAPm = средно пулмонално артериално налягане; PH = пулмонална хипертония.

### 9.1. Диагноза

Клиничните симптоми и физикалните признаци за PH могат да бъдат трудни за идентификация при пациенти с респираторни заболявания. Допълнително, при пациенти с белодробни болести периферните отоци не означават непременно наличие на RV недостатъчност, тъй като те могат да се дължат на ефектите на хипоксемията и хиперкалпния върху системата ренин-ангиотензин-алдостерон. Освен това, придружаващата LHD, каквато се установява често при пациенти с хронични респираторни болести, може също да има принос за PH. Като общо правило, пациенти със симптоми, които са по-тежки от очакваните въз основа на резултатите от PFT трябва да бъдат оценени допълнително, по-специално с ехокардиография, с цел търсене на придружаваща LHD или PH.

Ехокардиографията остава най-широко използваният неинвазивен диагностичен метод за оценка на PH. Показанието за ехокардиография при пациенти с белодробни болести включват клинично съмнение за значима PH или оценка на придружаващата LHD. Трябва да се отбележи обаче, че точността на ехокардиографията при пациенти с напреднали белодробни заболявания е ниска.<sup>403–405</sup> Пациенти с клинични или ехокардиографски белези на тежка PH и/или тежка RV дисфункция трябва да бъдат насочени към център по PH.

Окончателната диагноза PH разчита на измервания получени с RHC. Потенциални показания за RHC при напреднала белодробна болест са (i) поставяне на точна диагноза

или изключване на РН при кандидати за хирургично лечение (трансплантация, редукция на белодробния обем), (ii) suspectна РАН или СТЕРН, (iii) епизоди на RV недостатъчност и (iv) неубедителни ехокардиографски находки в случаи с висока степен на съмнение и потенциално значение за терапията.

## 9.2. Терапия

Понастоящем не съществува специфична терапия за РН свързана с белодробни болести. Доказано е, че дългосрочното приложение на O<sub>2</sub> намалява отчасти прогресията на РН при COPD. Независимо от това, РАР рядко възстановява нормалните си стойности, а структурните промени на белодробните съдове остават непроменени.<sup>169</sup> При интереси-

циални белодробни болести ролята на продължителната O<sub>2</sub> терапия върху прогресията на РН е по-неясна.

Лечение с конвенционални вазодилатори, като CCBs, не се препоръчва, защото те могат да нарушат газовия обмен, поради инхибиция на хипоксичната пулмонална вазоконстрикция<sup>406–408</sup> и поради липсата на ефект от тях при дългосрочна употреба.<sup>409,410</sup>

Публикуваният опит с лекарства против РАН е оскъден и досега няма данни от RCTs показващи, че лекарствата срещу РАН водят до подобряване на симптоматиката или клиничния изход при пациенти с белодробни болести.<sup>411–416</sup>

В заключение, пациентите с белодробни болести и РН, които са хипоксемични, трябва да получат дългосрочна терапия с O<sub>2</sub> съобразена с общите препоръки при COPD. Лечението на подлежащата белодробна болест трябва да се оптимизира. Употребата на лекарства одобрени за РАН не се препоръчва при пациенти с РН дължаща се на белодробни болести. Пациентите със suspectна РАН в допълнение към белодробното им заболяване (характеризиращо се с леки паренхимни промени, симптоматика, която не може да се обясни напълно с нарушения на белодробната механика и хемодинамичен „РАН фенотип“, т.е. тежка РН с високо PVR и нисък сърдечен дебит [CO]) могат да бъдат лекувани в съответствие с препоръките при РАН, като се държи сметка за потенциалното отражение на съпътстващата белодробна болест върху симптомите и отговора към терапията.

Препоръките при РН дължаща се на белодробни болести са дадени в Таблица 33.

**Таблица 33: Препоръки при пулмонална хипертония дължаща се на белодробни болести**

Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>	Изт <sup>c</sup>
Ехокардиография се препоръчва за неинвазивна диагностична оценка на suspectна РН при пациенти с белодробни болести	I	C	403, 405
При пациенти с ехокардиографски признаци за тежка РН и/или тежка деснокамерна дисфункция се препоръчва насочване към специализиран център <sup>d</sup>	I	C	
Препоръките при пациенти с РН дължаща се на белодробни болести изискват оптимално лечение на подлежащото белодробно заболяване, включително дългосрочна O <sub>2</sub> терапия при тези с хронична хипоксемия.	I	C	169
При пациенти с признаци на тежка РН/тежка RV недостатъчност трябва да се обсъди насочване към специализиран център по РН за индивидуализирано лечение	IIa	C	
РНС не се препоръчва за suspectна РН при пациенти с белодробни болести, с изключение на случаите, при които се очакват терапевтични последици (напр. белодробна трансплантация, алтернативни диагнози, като РАН или СТЕРН, потенциално включване в клинично изпитване)	III	C	169
При пациенти с РН дължаща се на белодробни болести не се препоръчва употреба на лекарства одобрени за РАН	III	C	411–416

СТЕРН = хронична тромбоемболична пулмонална хипертония; РАН = пулмонална артериална хипертония; РН = пулмонална хипертония; РНС = дясна сърдечна катетеризация.

<sup>a</sup>Клас на препоръките.

<sup>b</sup>Ниво на доказателственост.

<sup>c</sup>Източник(ци) подкрепящ(и) нивото на доказателственост.

<sup>d</sup>Тази препоръка не е приложима при пациенти с краен стадий на белодробна болест, които не се считат кандидати за сърдечна трансплантация.

## 10. Хронична тромбоемболична пулмонална хипертония (група 4)

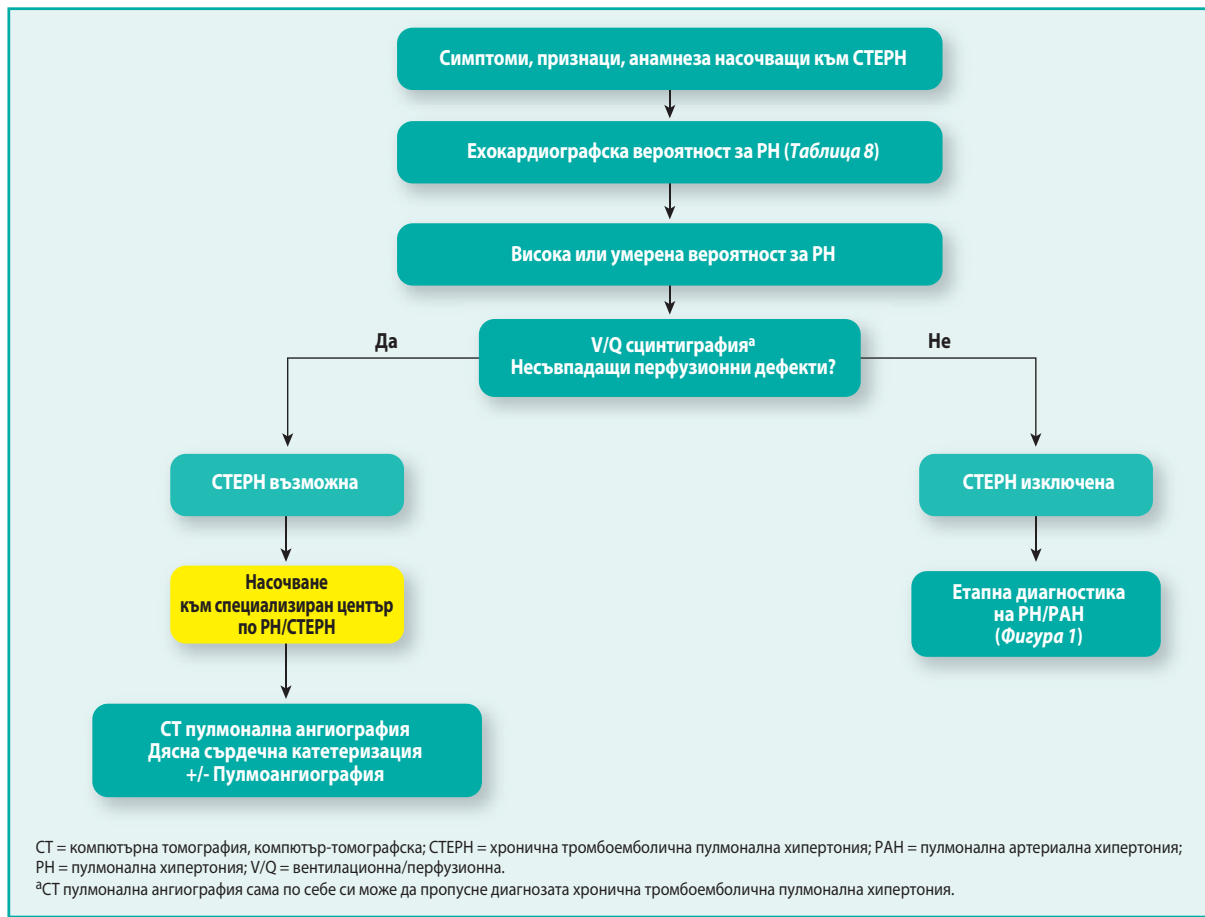
СТЕРН е болест на обструктивното ремоделиране на РА в резултат на тромбоемболизъм на големите съдове. Публикуваната кумулативна честота на СТЕРН е 0.1–9.1% през първите 2 години след епизод на симптоматен РЕ.<sup>417</sup> Големият диапазон на грешка се дължи най-вероятно на пропуските в регистрацията, оскъдността на ранната симптоматика и трудностите при разграничаване на острия РЕ от симптомите на предшестваща СТЕРН.<sup>418</sup> Въпреки че точната честота и годишна заболяемост от СТЕРН са неизвестни, някои данни подсказват, че това състояние настъпва при около 5 души на един милион население годишно.<sup>419</sup>

В диференциалната диагноза на СТЕРН трябва да се имат предвид и лекуват съответно на най-съвременните познания следните състояния: сарком на РА, емболизъм на туморни клетки, паразити (хидатидни кисти), емболизъм на чуждо тяло и вродена или придобита стеноза на РА. (Таблица 4).

### 10.1. Диагноза

Рутинният скрининг за СТЕРН след РЕ не се подкрепя от сегашните доказателства; значителен брой случаи на СТЕРН се развиват без прояви на предшестваш остър РЕ.

Средната възраст на пациентите към момента на поставяне на диагнозата е 63 години и двата пола са еднакво представени;<sup>25</sup> педиатричните случаи са редки.<sup>287,420</sup> Клиничните симптоми и признаци са неспецифични или отсъстват при ранна СТЕРН, а признаците на десностранна сърдечна недостатъчност става очевидни едва при напреднало заболя-



**Фигура 3:** Диагностичен алгоритъм за хронична тромбоемболична пулмонална хипертония.

ване. И така, ранната диагностика остава предизвикателство при СТЕРН със средно време 14 месеца между началото на симптоматиката и поставянето на диагнозата в специализирани центрове.<sup>421</sup> Когато са налице, клиничните симптоми на СТЕРН могат да бъдат подобни на тези при остър РЕ или ИРАН; в този контекст, едем и хемоптиза се срещат по-често при СТЕРН, докато синкопът е по-чест при ИРАН.<sup>422</sup>

Диагнозата СТЕРН се базира на находки получени след най-малко 3 месеца ефективна антикоагулация, за да се направи разграничение между това състояние и „подостър“ РЕ. Находките са средно PAP  $\geq 25$  mmHg с PAWP  $\leq 15$  mmHg, несъвпадащи перфузионни дефекти при белодробна сцинтиграфия и специфични диагностични признаци на СТЕРН визуализирани с мултидетекторна СТ ангиография, ЯМР (MR imaging) или конвенционална пулмонална кинезангиография, като пръстеновидни стенози, мрежовидни/цепковидни лезии и тотални оклузии (с торбовидна форма или с постепенно изтъняване).

Някои пациенти, особено тези с пълна едностранна обструкция, могат да покажат нормална пулмонална хемодинамика в покой, въпреки симптомно проявената болест. При такива пациенти също се приема диагноза СТЕРН и те получават съответно лечение. Все още липсва подходяща терминология за разграничаване на това състояние на хронична тромбоемболична белодробно-съдова болест.

Диагностичен алгоритъм за СТЕРН е показан във *Фигура 3*. Въпреки че СТ пулмонална ангиография е изследването

на избор за диагностика на остър РЕ, равнинната белодробна V/Q сцинтиграфия остава основен образен метод на първи избор при СТЕРН, тъй като има диагностична чувствителност 96–97% и специфичност 90–95%.<sup>47</sup> От друга страна, при ИРАН и PVOD перфузионните изследвания типично показват несегментни дефекти или са нормални.<sup>377</sup> По-нови работи показват, че и V/Q сцинтиграфия, и съвременната СТ пулмонална ангиография са точни методи за откриване на СТЕРН, с отлична диагностична ефикасност в опитни ръце (100% чувствителност, 93.7% специфичност и 96.5% точност за V/Q и съответно 96.1%, 95.2% и 95.6% за СТ пулмонална ангиография).<sup>93,423,424</sup>

Мултидетекторната СТ пулмонална ангиография се утвърди като образен метод за потвърждаване на СТЕРН,<sup>93</sup> това изследване обаче не може само по себе си да изключи болестта.<sup>47</sup> СТ пулмонална ангиография може да спомогне за идентифициране на усложненията на болестта, като дилатация на РА водеща до компресия на ствола на лявата коронарна артерия и хипертрофирани бронхиални артериални колатерали, които могат да доведат до хемоптиза.

СТ изследване с висока резолюция на гръдния кош визуализира белодробния паренхим и идентифицира емфизем, бронхиална болест или интерстициална белодробна болест, както и инфаркти, съдови и перикардни малформации и деформации на гръдната стена. Неравномерната перфузия се проявява като мозаичен вид на паренхима с тъмни полета съответстващи на относително намалена перфузия. Въпре-

ки че мозаичният модел е чест при СТЕРН, той може да се наблюдава при 12% от пациентите с РАН.<sup>425</sup> MR образно изследване на пулмоналната васкулатура все още се счита за по-малостойно от СТ,<sup>426</sup> но тази методика, както и СТ с коничен лъч,<sup>427</sup> ангиоскопията,<sup>428</sup> вътресъдовият ултразвук или оптичната кохерентна томография могат да имат допълваща стойност и да бъдат използвани в зависимост от локалния опит и практика.

RHC е основен диагностичен метод. Предоперативното и непосредственото следоперативно PVR е предиктор на дългосрочната прогноза.<sup>429</sup> Последната стъпка в диагностичния алгоритъм е селективна пулмонална ангиография в предно-задна и латерални проекции изясняващи наличието на пръстеновидни стенози, мрежовидни („цепковидни“) лезии, джобове, неравности на съдовата стена, пълни съдови обструкции, както и бронхиални колатерали, и подпомага техническата оценка за операбилност.

## 10.2. Терапия

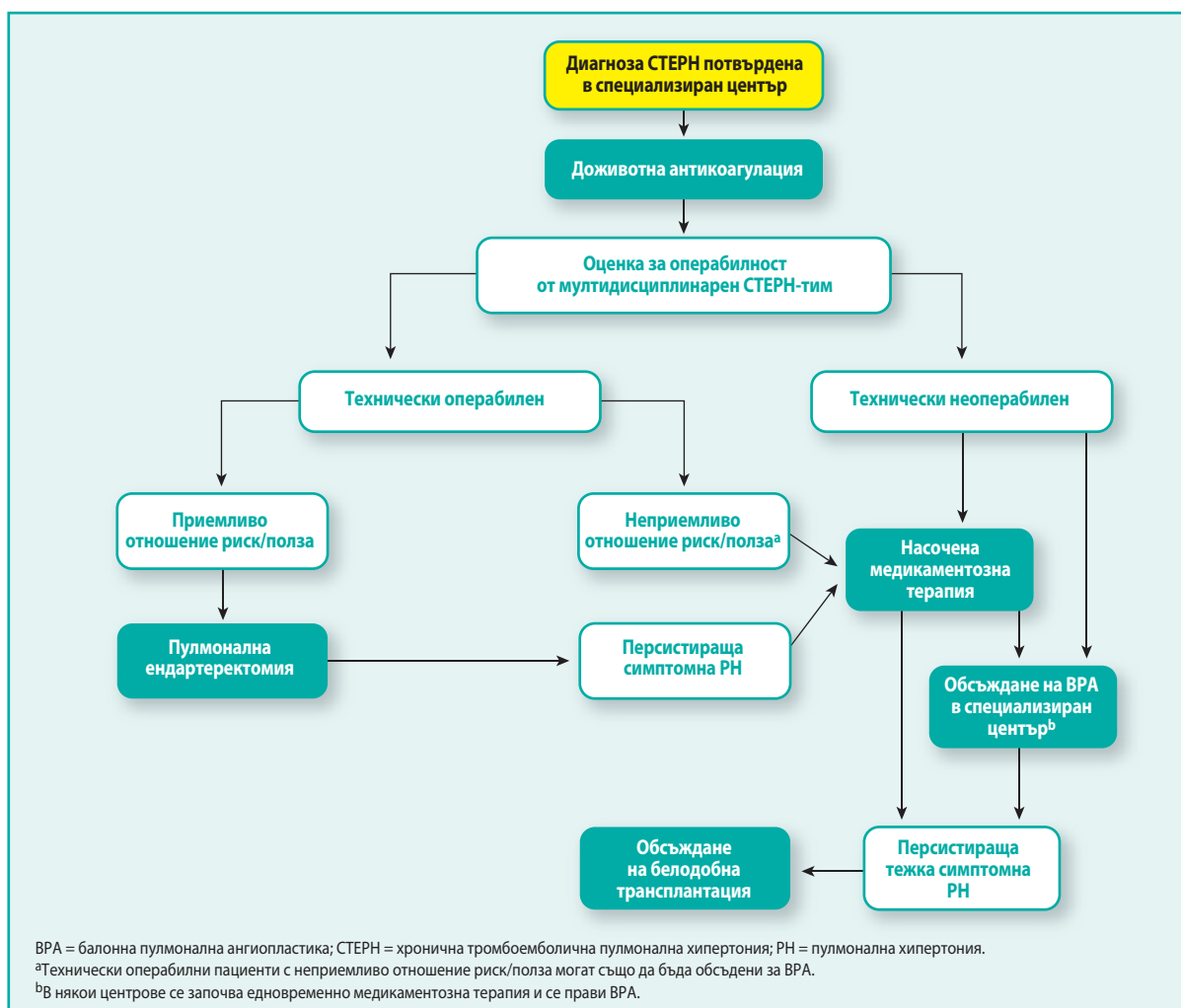
### 10.2.1. Хирургична

PEA е лечението на избор при СТЕРН (Фигура 4). В Европа вътреболничната смъртност понастоящем е спаднала до

4.7%,<sup>430</sup> а даже и до по-ниски стойности в отделни центрове с голям обем на случаите.<sup>431</sup> Мнозинството от пациентите усещат значително облекчаване на симптоматиката, а хемодинамиката претърпява почти пълна нормализация.<sup>430–432</sup> За разлика от хирургичната емболектомия за остър PE, лечението на СТЕРН изисква истинска билатерална ендартеректомия до медиалния слой на пулмоналните артерии, която се прави под дълбока хипотермия и циркулаторен арест,<sup>431</sup> без нужда от церебрална перфузия.<sup>433</sup>

Операбилността на пациентите с СТЕРН се определя от редица фактори, които не могат да бъдат лесно стандартизирани; те са свързани с показанията при пациента, опита на хирургичния тим и наличните ресурси. Общите критерии включват предоперативен WHO-FC II–IV и хирургична достъпност на тромбите в главните, дялови или сегментни белодробни артерии. Напредналата възраст сама по себе си не е противопоказание за хирургия. Няма праг на PVR или стойност на RV дисфункция, за които да се приема че изключват PEA.

Следоперативната ЕСМО се препоръчва като стандартна мярка в центрове по PEA за тежки случаи.<sup>434–436</sup> Ранният следоперативен реперфузионен едем може да наложи вено-артериална ЕСМО, а при тежка персистираща PH може да



**Фигура 4:** Лечебен алгоритъм при хронична тромбоемболична пулмонална хипертония.

се включи вено-венозна ЕСМО като преходна мярка преди спешна белодробна трансплантация.

Пациенти, които не са подложени на РЕА или страдат от персистираща или рекурентна РН след РЕА (post-РЕА РН) имат лоша прогноза.

### 10.2.2. Медикаментозна

Оптималната медикаментозна терапия при СТЕРН се състои от антикоагуланти и диуретици, и O<sub>2</sub> в случай на сърдечна недостатъчност или хипоксемия. Препоръчва се доживотна антикоагулация, даже и след РЕА, но няма данни за ефикасността и безопасността на новите перорални антикоагуланти. Въпреки че няма консенсус, рутинното поставяне на вава-филтър не се оправдава от наличните данни. Пулмоналната микроваскуларна болест при СТЕРН мотивира off-label употреба на лекарства за РАН.<sup>25</sup> Някои нерандомизирани проучвания дават данни за подобрене на работния капацитет и хемодинамиката.<sup>437–439</sup> Медикаментозното лечение на СТЕРН със специфична терапия може да бъде оправдано при технически неоперабилни пациенти или при наличие на неприемливо съотношение риск:полза (Фигура 2). Пациенти с персистираща или рекурентна РН след РЕА могат също да бъдат кандидати за специфична медикаментозна терапия. Употребата на специфична терапия при операбилни пациенти с тежко компрометирана хемодинамика като преход към РЕА все още не е подкрепена от научни доказателства.

Двойният ендотелинов антагониста босентан е оценен при 157 пациенти с иноперабилна СТЕРН или персистираща/рекурентна РН след РЕА за период от 16 седмици; първичният комбиниран краен показател понижение на PVR и увеличение на 6MWD не е постигнат.<sup>440</sup> Пероралният sGC стимулатор риоцигуат обаче е приложен на 261 от 446 скринирани пациенти с неоперабилна СТЕРН или персистираща/рекурентна РН след РЕА за 16 седмици и е довел до средно увеличение на 6MWD с 39 m (P < 0.001, първичен краен показател) и до минимална средна разлика на квадрат в PVR от 246 dyn.cm.s-5 (P < 0.001, вторичен краен показател); времето до клинично влошаване е останало непроменено.<sup>441</sup>

Предоперативното медикаментозно лечение е несигурно: в едно RCT величината на ефектите е била малка.<sup>442</sup> Едно ретроспективно проучване не показва разлика в клиничния изход, но при медикаментозно лекуваните пациенти хирургията е била отложена.<sup>442</sup> Необходими са проспективни RCTs при пациенти с потенциална терапевтична полза; например, пациенти с високо PVR и технически предизвикателна анатомия.

След РЕА пациентите трябва да бъдат проследени в центрове по СТЕРН, като се вземе предвид минимум едно хемодинамично изследване 6–12 месеца след интервенцията.

### 10.2.3. Интервенционална

През 2001 г. Feinstein *et al.*<sup>443</sup> публикуват серия от 18 пациенти с неоперабилна СТЕРН, които са били подложени на балонна дилатация на пулмоналните артерии. Въпреки значимото понижение на PAPm, 11 пациенти са развили реперфузионен белодробен едем, а при трима се е наложила механична вентилация. Наскоро японски изследователи са усъвършенствали ВРА чрез използване на по-малки балони, внимателно ограничаване на броя на балонните инфлации за дадена сесия до един или два белодробно-

съдови сегмента и употреба на вътресъдова образна диagnoстика.<sup>444–446</sup> Необходими са средно 4.8 сесии на пациент за подобряване на параметрите на RV функция.<sup>57</sup> Внимателният подход с насоченост само към един дял по време на всяка сесия и много внимателно оразмеряване на балона са намалили честотата на реперфузионния белодробен едем до 2% в отделни центрове.<sup>447</sup> Въпреки че ВРА все още не се използва широко,<sup>448</sup> тя бързо привлича внимание в целия свят. ВРА трябва да се извършва само в специализирани високо-обемни центрове по СТЕРН.

Препоръките при СТЕРН са обобщени в Таблица 34. Алгоритъм за лечение на СТЕРН е даден във Фигура 4.

**Таблица 34: Препоръки за хронична тромбоемболична пулмонална хипертония**

Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>	Изт <sup>c</sup>
При пациенти преживели РЕ с диспнея при усилие трябва да се има предвид СТЕРН	IIa	C	449
При всички пациенти с СТЕРН се препоръчва доживотна антикоагулация	I	C	91
Препоръчва се при всички пациенти с СТЕРН оценки за операбилност и решения относно други терапевтични стратегии да се правят от мултидисциплинарен тим от експерти	I	C	91
При пациенти с СТЕРН се препоръчва хирургична РЕА на фона на дълбоко хипотермичен циркулатoren арест	I	C	91
Риоцигуат се препоръчва при симптомни пациенти с потвърдена от специализиран СТЕРН-тим включващ поне един опитен РЕА-хирург персистираща/рекурентна СТЕРН след хирургично лечение на иноперабилна СТЕРН	I	B	441
Off-label употреба на лекарства одобрени за лечение на РАН може да се обсъди при симптомни пациенти класифицирани като имащи неоперабилна СТЕРН от СТЕРН-тим включващ поне един опитен РЕА-хирург	IIb	B	437–440
Интервенционална ВРА може да се обсъди при пациенти, които са технически неоперабилни или имат неблагоприятно отношение риск:полза за РЕА	IIb	C	57, 444–446, 448
Понастоящем не се препоръчва скрининг за СТЕРН при безсимптомни пациенти преживели РЕ	III	C	417

ВРА = балонна пулмонална ангиопластика; СТЕРН = хронична тромбоемболична пулмонална хипертония; РАН = пулмонална артериална хипертония; РЕ = белодробен емболизъм; РЕА = пулмонална ендартеректомия.

<sup>a</sup>Клас на препоръките.

<sup>b</sup>Ниво на доказателственост.

<sup>c</sup>Източник(ци) подкрепящ(и) нивото на доказателственост.

## 11. Пулмонална хипертония с неясни и/или многофакторни механизми (група 5)

РН с неясни и/или многофакторни механизми (група 5, Таблица 4) включва няколко заболявания с различни пато-етимологии. Общ особеност на тези болести е, че механизмите на РН са недобре установени и може да включват като причини пулмонална вазоконстрикция, пролиферативна васкулопатия, външна компресия, вътрешна оклузия, високо-дебитна сърдечна недостатъчност, съдова облитерация и левостранна сърдечна недостатъчност (Онлайн таблица VIII). Тези пациенти се нуждаят от внимателно поставена диагноза. Лечението се съобразява с поставената диагноза; лечението на РН е вторично. Аксиомата трябва да бъде „Лекувай белия дроб, а не налягането“. Липсват RCTs върху употребата на одобрени лекарства срещу РАН за лечение на заболяванията от група 5.<sup>450</sup> Особено важно е, че някои от заболяванията дадени в *Онлайн таблица VII* могат да имат венозна компонента (PVOD), която може да се влоши от пулмонални артериални вазодилататори.

## 12. Дефиниция на референтен център по пулмонална хипертония

РАН е рядка болест. Тъй като по принцип медицински центрове с голям обем пациенти показват тенденция към най-добрия клиничен изход, създаването на експертни референтни центрове е в клинично и икономическо отношение силно препоръчително и се подкрепя от пациентските организации. Целта на референтния център е да приема нови пациенти и да предприема оценка и изследване на всички случаи на РН, рутинно да лекува показани пациенти с РАН- и СТЕРН-специфични лекарствени средства, да работи в тясно сътрудничество с други здравни институции за получаване на най-добрите резултати при пациентите и за осъществяване на одитна, научна и образователна дейност.

Референтните центрове трябва да имат достатъчно пациенти на хронична терапия, както и нови пациенти, за да поддържат нивото си. Идеалният брой пациенти обслужвани от даден център за възрастни всяка година трябва да бъде не по-малко от 200, поне половината от които трябва да са с окончателна диагноза РАН. В страни с >10 милиона население центърът за възрастни идеално трябва да бъде в състояние да обслужи >300 пациенти годишно. Препоръчва се даден референтен център да следи минимум 50 пациенти с РАН или СТЕРН и да приема поне двама новонасочени пациенти с документирана РАН или СТЕРН на месец. Препоръчва се педиатричните центрове да обслужват 30–50 пациенти годишно. Тези числа могат да бъдат пригодени към специфичните характеристики на дадена страна (гъстотата на населението, географски ограничения и т.н.)

### 12.1. Оборудване и умения необходими за референтен център

1. Препоръчва се референтните центрове да осигуряват медицинска помощ с помощта на интердисциплинарен тим, който да включва като минимум:<sup>451–456</sup>

- (a) двама лекари-консултанти (нормално едновременно или отделно по кардиология и респираторна медицина) с опит по отношение на и със специални интереси към РН, които се грижат по график за амбулаторни пациенти с РН, хоспитализирани пациенти и участват в срещи на мултидисциплинарния тим;
  - (b) специално обучена медицинска сестра;
  - (c) радиолог със специализация по образна диагностика на пулмоналната хипертония;
  - (d) кардиолог или специалист по РН с ехокардиографска квалификация;
  - (e) кардиолог или специалист по РН с квалификация RHC и тестване за вазореактивност;
  - (f) достъп до специалисти по психология и социални работници
  - (g) достатъчна осигуреност с квалифицирано разположение.
2. На референтните центрове се препоръчва достъп до следните звена и възможности:
- (a) болнично звено, в което персоналът има специална квалификация в областта на РН;
  - (b) звено за интензивно лечение със съответна експертиза;
  - (c) специализирана извънболнична служба;
  - (d) спешна помощ;
  - (e) диагностични изследвания, включително ехокардиография, СТ скенер, нуклеарна диагностика, ЯМР (MR imaging), ултразвук, работни проби, функционални изследвания на белите дробове и катетеризационна лаборатория;
  - (f) достъп до целия спектър от специфични терапии за РАН и СТЕРН достъпни в съответната страна.
3. Препоръчва се референтните центрове да имат изградена мрежа (напр. критерии за насочване, път на пациента и протоколи за клинично поведение) включваща други служби, които не е необходимо да бъдат разположени на същото място:<sup>452</sup>
- (a) по генетика;
  - (b) по CTD;
  - (c) по семейно планиране;
  - (d) за РЕА;
  - (e) за белодробна трансплантация;
  - (f) за СНД при възрастни
4. Референтните центрове трябва да обсъдят изготвяне на програма за клиничен одит по спазване на препоръките и на клиничния изход, който включва анализ на преживяемостта. Одитите трябва при наличие на други референтни центрове да правят сравнения на национално ниво.
5. Референтните центрове трябва да имат предвид участие в колаборативни клинични проучвания на РАН и СТЕРН, които включват фаза II и фаза III клинични изпитвания.
6. Референтните центрове трябва да имат предвид запознаване с критериите за насочване и осигуряване на редовно обучение по всички аспекти на РН на съответните здравни специалисти. Обучението трябва да бъде специално насочено към млади специализиращи лекари, както и към по-старши колеги.
7. Референтните центрове трябва да имат предвид участие в разработването и поддържането на мрежа обхващаща центровете по РН в тяхната страна, когато има повече от един референтен център.



8. Референтните центрове трябва да имат предвид поддръжане на връзка със съответните национални и/или европейски асоциации на пациентите с РН.  
Препоръките към референтните центрове по пулмонална хипертония са дадени в Таблица 35.

**Таблица 35: Препоръки към референтните центрове за пулмонална хипертония**

Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>
Препоръчва се референтните центрове да осигуряват грижи чрез мултипрофесионален тим (специалисти по кардиология и респираторна медицина, специализирана клинична сестра, радиолози, специалисти по психологическа и социална подкрепа, достатъчен опит за осъществяване на контакти)	I	C
Препоръчва се референтните центрове да имат директни връзки и модел за бързо насочване към други служби (по STD, семейно планиране, РЕА, белодробна трансплантация, вродени сърдечни болести при възрастни)	I	C
Всеки референтен център трябва да проследява минимум 50 пациенти с РАН или СТЕРН и към него да се насочват поне двама пациенти документирана РАН или СТЕРН на месец	IIa	C
Във всеки референтен център трябва да се извършват минимум 20 теста за вазореактивност при пациенти с ИРАН, НРАН или ДРАН годишно	IIa	C
Референтните центрове трябва да участват в колаборативно клинично проучване на РАН, включително фаза II и фаза III клинични изпитвания	IIa	C

STD = съединително-тъканни болести; СТЕРН = хронична тромбоемболична пулмонална хипертония; ДРАН = лекарство-индуцирана пулмонална артериална хипертония; НРАН = наследствена пулмонална артериална хипертония; ИРАН = идиопатична пулмонална артериална хипертония; РАН = пулмонална артериална хипертония; РЕА = пулмонална ендартеректомия.

<sup>a</sup>Клас на препоръките.

<sup>b</sup>Ниво на доказателственост.

<sup>c</sup>Източник(ци) подкрепящ(и) нивото на доказателственост.

### 13. Изводи от препоръките „какво да правим“ и „какво да не правим“

Диагностика на пулмоналната хипертония	Клас	Ниво
За потвърждаване на диагнозата пулмонална артериална хипертония (РАН – група 1) и за подпомагане на терапевтичните решения се препоръчва дясна сърдечна катетеризация	I	C
За откриване на тези пациенти с ИРАН, НРАН и РАН индуцирана от употреба на лекарства, които могат да бъдат лекувани с високи дози калциеви антагонисти, трябва да се извърши тестване за вазореактивност	I	C

Тежест на пулмоналната артериална хипертония	Клас	Ниво
Препоръчва се при пациента с РАН да се прави оценка за тежестта ѝ с помощта на набор от данни взети от клиничния преглед, работната проба, биохимичните маркери, ехокардиографското и хемодинамичното изследване (Таблица 13 и 14) и да се правят редовни проследяващи оценки на 3-6 месеца при стабилни пациенти (Таблица 14)	I	C
Общи мерки при пулмонална артериална хипертония		
При пациенти с РАН се препоръчва избягване на забременяване	I	C
Терапия на пулмоналната артериална хипертония		
Препоръчва се референтните центрове да осигуряват грижи чрез мултипрофесионален тим (специалисти по кардиология и респираторна медицина, специализирана клинична сестра, радиолози, специалисти по психологическа и социална подкрепа, достатъчен опит за осъществяване на контакти)	I	C
При терапевтично-наивни, ниско-рискови или умерено-рискови пациенти с пулмонална артериална хипертония се препоръчва начална монотерапия с одобрени лекарствени средства (Таблица 19)	I	A
При терапевтично-наивни, ниско-рискови или умерено-рискови пациенти с пулмонална артериална хипертония се препоръчва начална комбинирана терапия с одобрени перорални лекарствени средства (Таблица 20)	I	B
Последователно комбинирана (секвенциална) лекарствена терапия се препоръчва при пациенти с недостатъчен терапевтичен отговор към началната монотерапия или към началната двойна комбинирана терапия (Таблица 21)	I	B
Препоръки при левостранни сърдечни болести и белодробни болести		
Не се препоръчва употреба на одобрени за лечение на РАН лекарства при пациенти с пулмонална хипертония дължаща се на левостранни сърдечни болести или белодробни болести	III	C
Препоръки при хронична тромбоемболична пулмонална хипертония		
При пациенти с СТЕРН се препоръчва хирургична пулмонална ендартеректомия под дълбоко хипотермичен циркулаторен арест; препоръчва се оценката за операбилност и решенията относно други терапевтични стратегии (лекарствена терапия или балонна пулмонална ангиопластика) да се вземат от мултидисциплинарен тим от експерти	I	C

### 14. Онлайн приложение

Всички Онлайн фигури и Онлайн таблици са достъпни в Онлайн приложението на адрес: <http://www.escardio.org/Guidelines-&Education/Clinical-Practice-Guidelines/Pulmonary-Hypertension-Guidelines-on-Diagnosis-and-Treatment-of>

### 15. Приложение

**ESC комитет за практически препоръки (Committee for Practice Guidelines, CPG):** Jose Luis Zamorano (Председател) (Испания), Victor Aboyans (Франция), Stephan Achenbach (Германия), Stefan Agewall (Норвегия), Lina Badimon (Испа-

ния, Gonzalo Varón-Esquivias (Испания), Helmut Baumgartner (Германия), Jeroen J. Вах (Холандия), Héctor Bueno (Испания), Scipione Carerj (Италия), Veronica Dean (Франция), Çetin Erol (Турция), Donna Fitzsimons (Обединено кралство), Oliver Gaemperli (Швейцария), Paulus Kirchhof (Германия/Обединено кралство), Philippe Kolh (Белгия), Patrizio Lancellotti (Белгия), Gregory Y.H. Lip (Обединено кралство), Petros Nihoyannopoulos (Обединено кралство), Massimo F. Piepoli (Италия), Piotr Ponikowski (Полша), Marco Roffi (Швейцария), Adam Torbicki (Полша), Antonio Vaz Carneiro (Португалия), Stephan Windecker (Швейцария)

**Национални кардиологични дружества към ESC** включени активно в редакцията на Препоръки на ESC/ERS за диагностика и лечение на пулмоналната хипертония 2015:

**Албания:** Albanian Society of Cardiology, Sokol Myftiu; **Австрия:** Austrian Society of Cardiology, Diana Bonderman; **Азербайджан:** Azerbaijan Society of Cardiology, Ibrahimov Firdovsi; **Беларус:** Belorussian Scientific Society of Cardiologists, Irina Lazareva; **Белгия:** Belgian Society of Cardiology, Michel De Pauw; **Босна и Херцеговина:** Association of Cardiologists of Bosnia & Herzegovina, Šekib Sokolović; **България:** Bulgarian Society of Cardiology, Vasil Velchev; **Хърватия:** Croatian Cardiac Society, Maja Čikeš; **Кипър:** Cyprus Society of Cardiology, Josef Antoniou Moutiris; **Чешка република:** Czech Society of Cardiology, Pavel Jansa; **Дания:** Danish Society of Cardiology, Jens Erik Nielsen-Kudsk; **Естония:** Estonian Society of Cardiology, Ly Anton; **Финландия:** Finnish Cardiac Society, Pertti Jääskeläinen; **Франция:** French Society of Cardiology, Fabrice Bauer; **Грузия:** Georgian Society of Cardiology, Archil Chukhrukidze; **Германия:** German Cardiac Society, Christian Opitz; **Гърция:** Hellenic Cardiological Society, George Giannakoulas; **Унгария:** Hungarian Society of Cardiology, Kristóf Karlócai; **Исландия:** Icelandic Society of Cardiology, Hjörtur Oddsson; **Ирландия:** Irish Heart Foundation, Sean Gaine; **Израел:** Israel Heart Society, Doron Menachemi; **Италия:** Italian Federation of Cardiology, Michele Emdin; **Киргизстан:** Kyrgyz Society of Cardiology, Talant Sooronbaev; **Латвия:** Latvian Society of Cardiology, Ainars Rudzitis; **Литва:** Lithuanian Society of Cardiology, Lina Gumbiene; **Люксембург:** Luxembourg Society of Cardiology, Frederic Lebrun; **Малта:** Maltese Cardiac Society, Josef Micallef;

**Молдова:** Moldavian Society of Cardiology, Victor Botnaru; **Мароко:** Moroccan Society of Cardiology, Latifa Oukerraj; **Норвегия:** Norwegian Society of Cardiology, Arne K. Andreassen; **Полша:** Polish Cardiac Society, Marcin Kurzyzna; **Португалия:** Portuguese Society of Cardiology, Maria João Ribeiro Leite Baptista; **Румъния:** Romanian Society of Cardiology, Ioan Mircea Coman; **Русия:** Russian Society of Cardiology, Olga Moiseeva; **Сърбия:** Cardiology Society of Serbia, Branislav S. Stefanović; **Словакия:** Slovak Society of Cardiology, Iveta Šimková; **Швеция:** Swedish Society of Cardiology, Gerhard Wikström; **Швейцария:** Swiss Society of Cardiology, Markus Schwerzmann; **Бивша югославска република Македония:** Macedonian FYR Society of Cardiology, Elizabeta Srbinovska-Kostovska; **Холандия:** Netherlands Society of Cardiology, Arie P. J. van Dijk; **Тунис:** Tunisian Society of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Abdallah Mahdhaoui; **Турция:** Turkish Society of Cardiology, Cihangir Kaymaz; **Обединено кралство:** British Cardiovascular Society, Gerry Coghlan; **Украйна:** Ukrainian Association of Cardiology, Yuriy Sirenko.

Текстът за СМЕ (непрекъснато медицинско обучение) „Препоръки на ESC/ERS за диагностика и лечение на пулмоналната хипертония 2015“ (2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension) е утвърден от EBAC (Европейски борд по акредитация в кардиологията). EBAC работи в съответствие със стандартите за качество на ЕАССМЕ (Европейски съвет по акредитация на непрекъснатото медицинско обучение), който е институция на UEMS (Европейски съюз на медицинските специалисти). В съответствие с указанията на EBAC/ЕАССМЕ, всички участници в тази програма автори са разкрили потенциалните конфликти на интереси, които биха могли да доведат до пристрастно отношение в статията. Организационният комитет носи отговорността да гарантира, че всички потенциални конфликти на интереси свързани с програмата ще се декларират пред участниците преди започване на дейност за СМЕ.

Въпроси за СМЕ върху тази статия са налични на уеб-адресите на European Heart Journal <http://www.oxforde-learning.com/eurheartj> и на European Society of Cardiology <http://www.escardio.org/guidelines>.

Текстът за СМЕ (непрекъснато медицинско обучение) „Препоръки на ESC/ERS за диагностика и лечение на пулмоналната хипертония 2015“ (2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension) е утвърден от EBAC (Европейски борд по акредитация в кардиологията). EBAC работи в съответствие със стандартите за качество на ЕАССМЕ (Европейски съвет по акредитация на непрекъснатото медицинско обучение), който е институция на UEMS (Европейски съюз на медицинските специалисти). В съответствие с указанията на EBAC/ЕАССМЕ, всички участници в тази програма автори са разкрили потенциалните конфликти на интереси, които биха могли да доведат до пристрастно отношение в статията. Организационният комитет носи отговорността да гарантира, че всички потенциални конфликти на интереси свързани с програмата ще се декларират пред участниците преди започване на дейност за СМЕ.

Въпроси за СМЕ върху тази статия са налични на уеб-адресите на European Heart Journal <http://www.oxforde-learning.com/eurheartj> и European Society of Cardiology <http://www.escardio.org/guidelines>.

## Източници

- Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, Frantz R, Khanna D, Kurzyzna M, Langleben D, Manes A, Satoh T, Torres F, Wilkins MR, Badesch DB. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;**62**(Suppl):D42–D50.
- Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects A systematic review. *Eur Respir J* 2009;**34**:888–894.
- Herve P, Lau E, Sitbon O, Savale L, Montani D, Godinas L, Lador F, Jais X, Parent F, Günther S, Humbert M, Simonneau G, Chemla D. Criteria for diagnosis of exercise pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2015;**46**:728–737.
- Vachieri JL, Adir Y, Barbera JA, Champion HC, Coghlan JG, Cottin V, DeMarco T, Galiè N, Ghio S, Gibbs JS, Martinez FJ, Semigran MJ, Simonneau G, Wells AU, Seeger W. Pulmonary hypertension due to left heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2013;**62**:D100–D108.
- Simonneau G, Galiè N, Rubin LJ, Langleben D, Seeger W, Domenighetti G, Gibbs S, Lebrec D, Speich R, Beghetti M. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;**43**(Suppl 1):S5–S12.
- Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Krishna Kumar R, Landzberg M, Machado RF, Olschewski H, Robbins IM, Souza R. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;**62**:D34–D41.
- Dhillon R. The management of neonatal pulmonary hypertension. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2012;**97**:F223–F228.
- Porta NF, Steinhorn RH. Pulmonary vasodilator therapy in the NICU:inhaled nitric oxide, sildenafil, and other pulmonary vasodilating agents. *Clin Perinatol* 2012;**39**:149–164.
- Ivy DD, Abman SH, Barst RJ, Berger RMF, Bonnet D, Fleming TR, Haworth SG, Raj JU, Rosenzweig EB, Schulze Neick I, Steinhorn RH, Beghetti M. Pediatric pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;**62**:D117–D126.
- 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.
- Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJV, Caballero L, Stewart S. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2007;**30**:104–109.



12. McGoon MD, Benza RL, Escribano-Subias P, Jiang X, Miller DP, Peacock AJ, Pepke-Zaba J, Pulido T, Rich S, Rosenkranz S, Suissa S, Humbert M. Pulmonary arterial hypertension: epidemiology and registries. *J Am Coll Cardiol* 2013;**62**(Suppl):D51–D59.
13. 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**(Suppl):S43–S54.
14. Montani D, Bergot E, Günther S, Savale L, Bergeron A, Bourdin A, Bouvaist H, Canuet M, Pison C, Macro M, Poubeau P, Girerd B, Natali D, Guignabert C, Perros F, O'Callaghan DS, Jäis X, Tubert-Bitter P, Zalcman G, Sitbon O, Simonneau G, Humbert M. Pulmonary arterial hypertension in patients treated by dasatinib. *Circulation* 2012;**125**:2128–2137.
15. Savale L, Chaumais MC, Cottin V, Bergot E, Frachon I, Prevot G, Pison C, Dromer C, Poubeau P, Lamblin N, Habib G, Reynaud-Gaubert M, Bourdin A, Sanchez O, Tubert-Bitter P, Jäis X, Montani D, Sitbon O, Simonneau G, Humbert M. Pulmonary hypertension associated with benfluorex exposure. *Eur Respir J* 2012;**40**:1164–1172.
16. Savale L, Sattler C, Gunther S, Montani D, Chaumais MC, Perrin S, Jäis X, Seferian A, Jovan R, Bulifon S, Parent F, Simonneau G, Humbert M, Sitbon O. Pulmonary arterial hypertension in patients treated with interferon. *Eur Respir J* 2014;**44**:1627–1634.
17. Badesch BD, Champion HC, Gomez-Sanchez MA, Hoepfer 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**(Suppl):S55–S56.
18. Oudiz RJ. Pulmonary hypertension associated with left-sided heart disease. *Clin Chest Med* 2007;**28**:233–241.
19. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, Baumgartner H, Borger MA, Carrel TP, De Bonis M, Evangelista A, Falk V, Lung B, Lancellotti P, Pierard L, Price S, Schafers HJ, Schuler G, Stepinska J, Swedberg K, Takkenberg J, Von Oppell UO, Windecker S, Zamorano JL, Zembala M. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J* 2012;**33**:2451–2496.
20. Seeger W, Adir Y, Barberà JA, Champion H, Coghlan JG, Cottin V, De Marco T, Galie N, Ghio S, Gibbs S, Martinez FJ, Semigran MJ, Simonneau G, Wells AU, Vachiéry JL. Pulmonary hypertension in chronic lung diseases. *J Am Coll Cardiol* 2013;**62**(Suppl):D109–D116.
21. Hurdman J, Condliffe R, Elliot CA, Swift A, Rajaram S, Davies C, Hill C, Hamilton N, Armstrong IJ, Billings C, Pollard L, Wild JM, Lawrie A, Lawson R, Sabroe I, Kiely DG. Pulmonary hypertension in COPD: results from the ASPIRE registry. *Eur Respir J* 2013;**41**:1292–1301.
22. 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.
23. Escribano-Subias P, Blanco I, Lopez-Meseguer M, Lopez-Guarch CJ, Roman A, Morales P, Castillo-Palma MJ, Segovia J, Gomez-Sanchez MA, Barbera JA. Survival in pulmonary hypertension in Spain: insights from the Spanish registry. *Eur Respir J* 2012;**40**:596–603.
24. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, 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.
25. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, Mayer E, Jansa P, Ambroz D, Treacy C, D'Armini AM, Morsolini M, Snijder R, Bresser P, Torbicki A, Kristensen B, Lewczuk J, Simkova I, Barberà JA, de Perrot M, Hoepfer MM, Gaine S, Speich R, Gomez-Sanchez MA, Kovacs G, Hamid AM, Jäis X, Simonneau G. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation* 2011;**124**:1973–1981.
26. Soubrier F, Chung WK, Machado R, Grunig E, Aldred M, Geraci M, Loyd JE, Elliott CG, Trembath RC, Newman JH, Humbert M. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;**62**(Suppl):D13–D21.
27. Ma L, Roman-Campos D, Austin ED, Eyries M, Sampson KS, Soubrier F, Germain M, Tregouet DA, Borczuk A, Rosenzweig EB, Girerd B, Montani D, Humbert M, Loyd JE, Kass RS, Chung WK. A novel channelopathy in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013;**369**:351–361.
28. Eyries M, Montani D, Girerd B, Perret C, Leroy A, Lonjou C, Chelghoum N, Coulet F, Bonnet D, Dorfmueller P, Fadel E, Sitbon O, Simonneau G, Tregouet DA, Humbert M, Soubrier F. EIF2AK4 mutations cause pulmonary veno-occlusive disease, a recessive form of pulmonary hypertension. *Nat Genet* 2014;**46**:65–69.
29. Eddahibi S, Chaouat A, Morrell N, 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.
30. Bonderman D, Wexberg P, Maritschnig AM, Heinzl H, Lang MB, Sadushi R, Skoro-Sajer N, Lang IM. A noninvasive algorithm to exclude pre-capillary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2011;**37**:1096–1103.
31. Rich JD, Thenappan T, Freed B, Patel AR, Thisted RA, Childers R, Archer SL. QTc prolongation is associated with impaired right ventricular function and predicts mortality in pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 2013;**167**:669–676.
32. Sun PY, Jiang X, Gombert-Maitland M, Zhao QH, He J, Yuan P, Zhang R, Jing ZC. Prolonged QRS duration: a new predictor of adverse outcome in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2012;**141**:374–380.
33. Olsson KM, Nickel NP, Tongers J, Hoepfer MM. Atrial flutter and fibrillation in patients with pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 2013;**167**:2300–2305.
34. 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.
35. Milne EN. Forgotten gold in diagnosing pulmonary hypertension: the plain chest radiograph. *Radiographics* 2012;**32**:1085–1087.
36. Trip P, Nossent EJ, de Man FS, van den Berk IA, Boonstra A, Groepenhoff H, Leter EM, Westerhof N, Grunberg H, Bogaard HJ, Vonk-Noordegraaf A. Severely reduced diffusion capacity in idiopathic pulmonary arterial hypertension: patient characteristics and treatment responses. *Eur Respir J* 2013;**42**:1575–1585.
37. Sun XG, Hansen JE, Oudiz RJ, Wasserman K. Pulmonary function in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003;**41**:1028–1035.
38. Hoepfer MM, Pletz MW, Golpon H, Welte T. Prognostic value of blood gas analyses in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2007;**29**:944–950.
39. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, Coates A, van der Grinten CP, Gustafsson P, Hankinson J, Jensen R, Johnson DC, MacIntyre N, McKay R, Miller MR, Navajas D, Pedersen OF, Wanger J. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005;**26**:948–968.
40. Holverda S, Bogaard HJ, Groepenhoff H, Postmus PE, Boonstra A, Vonk-Noordegraaf A. Cardiopulmonary exercise test characteristics in patients with chronic obstructive pulmonary disease and associated pulmonary hypertension. *Respiration* 2008;**76**:160–167.
41. Jilwan FN, Escourrou P, Garcia G, Jäis X, Humbert M, Roisman G. High occurrence of hypoxemic sleep respiratory disorders in precapillary pulmonary hypertension and mechanisms. *Chest* 2013;**143**:47–55.
42. Rafanan AL, Golish JA, Dinner DS, Hague LK, Arroliga AC. Nocturnal hypoxemia is common in primary pulmonary hypertension. *Chest* 2001;**120**:894–899.
43. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, Solomon SD, Louie EK, Schiller NB. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;**23**:685–713.
44. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsov T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;**16**:233–271.
45. Foale R, Nihoyannopoulos P, McKenna W, Kleinebenne A, Nadazdin A, Rowland E, Smith G. Echocardiographic measurement of the normal adult right ventricle. *Br Heart J* 1986;**56**:33–44.
46. 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.
47. 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.
48. Meng JJ, Zhang LJ, Wang Q, Fang W, Dai HJ, Yan J, Wang T, Yao ZM, He J, Li M, Mi HZ, Jiao J, Zheng YM. [A comparison of ventilation/perfusion single photon emission CT and CT pulmonary angiography for diagnosis of pulmonary embolism]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2013;**36**:177–181.
49. Rajaram S, Swift AJ, Telfer A, Hurdman J, Marshall H, Lorenz E, Capener D, Davies C, Hill C, Elliot C, Condliffe R, Wild JM, Kiely DG. 3D contrast-enhanced lung perfusion MRI is an effective screening tool for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from the ASPIRE Registry. *Thorax* 2013;**68**:677–678.
50. Rajaram S, Swift AJ, Condliffe R, Johns C, Elliot CA, Hill C, Davies C, Hurdman J, Sabroe I, Wild JM, Kiely DG. CT features of pulmonary arterial hypertension and its major subtypes: a systematic CT evaluation of 292 patients from the ASPIRE Registry. *Thorax* 2015;**70**:382–387.
51. Shen Y, Wan C, Tian P, Wu Y, Li X, Yang T, An J, Wang T, Chen L, Wen F. CT-base pulmonary artery measurement in the detection of pulmonary hypertension: a meta-analysis and systematic review. *Medicine (Baltimore)* 2014;**93**:e256.
52. Tan RT, Kuzo R, Goodman LR, Siegel R, Haasler GB, Presberg KW. Utility of CT scan evaluation for predicting pulmonary hypertension in patients with parenchymal lung disease. *Chest* 1998;**113**:1250–1256.
53. Resten A, Maitre S, Humbert M, Rabiller A, Sitbon O, Capron F, Simonneau G, Musset D. Pulmonary hypertension: CT of the chest in pulmonary veno-occlusive disease. *Am J Roentgenol* 2004;**183**:65–70.

54. Dartevelle P, Fadel E, Mussot S, Chapelier A, Herve P, de Perrot M, Cerrina J, Lardurie FL, Lehouerou D, Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2004;**23**:637–648.
55. Reichelt A, Hoepfer MM, Galanski M, Keberle M. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: evaluation with 64-detector row CT versus digital sub-straction angiography. *Eur J Radiol* 2008;**71**:49–54.
56. Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2001;**345**:1465–1472.
57. Fukui S, Ogo T, Morita Y, Tsuji A, Tateishi E, Ozaki K, Sanda Y, Fukuda T, Yasuda S, Ogawa H, Nakanishi N. Right ventricular reverse remodelling after balloon pulmonary angioplasty. *Eur Respir J* 2014;**43**:1394–1402.
58. Castaner E, Alguersuari A, Andreu M, Gallardo X, Spinu C, Mata JM. Imaging findings in pulmonary vasculitis. *Semin Ultrasound CT MR* 2012;**33**:567–579.
59. Nawaz A, Litt HI, Stavropoulos SW, Charagundla SR, Shlansky-Goldberg RD, Freiman DB, Chittams J, Peyeritz RE, Tretotola SO. Digital subtraction pulmonary arteriography versus multidetector CT in the detection of pulmonary arteriovenous malformations. *J Vasc Interv Radiol* 2008;**19**:1582–1588.
60. Peacock AJ, Vonk Noordegraaf A. Cardiac magnetic resonance imaging in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev* 2013;**22**:526–534.
61. Swift AJ, Rajaram S, Condliffe R, Capener D, Hurdman J, Elliot CA, Wild JM, Kiely DG. Diagnostic accuracy of cardiovascular magnetic resonance imaging of right ventricular morphology and function in the assessment of suspected pulmonary hypertension results from the ASPIRE registry. *J Cardiovasc Magn Reson* 2012;**14**:40–50.
62. Swift AJ, Rajaram S, Hurdman J, Hill C, Davies C, Sproson TW, Morton AC, Capener D, Elliot C, Condliffe R, Wild JM, Kiely DG. Noninvasive estimation of PA pressure, flow, and resistance with CMR imaging: derivation and prospective validation study from the ASPIRE registry. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013;**6**:1036–1047.
63. Ley S, Kauczor HU, Heussel CP, Kramm T, Mayer E, Thelen M, Kreitner KF. Value of contrast-enhanced MR angiography and helical CT angiography in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Radiol* 2003;**13**:2365–2371.
64. van Wolferen SA, Marcus JT, Boonstra A, Marques KMJ, Bronzwaer JGF, Spreuuenberg MD, Postmus PE, Vonk-Noordegraaf A. Prognostic value of right ventricular mass, volume, and function in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2007;**28**:1250–1257.
65. Peacock AJ, Crawley S, McLure L, Blyth K, Vizza CD, Poscia R, Francone M, Iacucci I, Olschewski H, Kovacs G, Vonk-Noordegraaf A, Marcus JT, van de Veerdonk MC, Oosterveer FPT. Changes in right ventricular function measured by cardiac magnetic resonance imaging in patients receiving pulmonary arterial hypertension—targeted therapy: the EURO-MR Study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2014;**7**:107–114.
66. van de Veerdonk MC, Kind T, Marcus JT, Mauritz GJ, Heymans MW, Bogaard HJ, Boonstra A, Marques KM, Westerhof N, Vonk-Noordegraaf A. Progressive right ventricular dysfunction in patients with pulmonary arterial hypertension responding to therapy. *J Am Coll Cardiol* 2011;**58**:2511–2519.
67. Albrecht T, Blomley MJ, Cosgrove DO, 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.
68. Naeije R. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension. *Swiss Med Wkly* 2003;**133**:163–169.
69. Hoepfer MM, Lee SH, Voswinckel R, Palazzini M, Jäis 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.
70. Kovacs G, Avian A, Pienn M, Naeije R, Olschewski H. Reading pulmonary vascular pressure tracings. How to handle the problems of zero leveling and respiratory swings. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;**190**:252–257.
71. Hoepfer MM, Maier R, Tongers J, Niedermeier J, Hohlfeld JM, Hamm M, Fabel H. Determination of cardiac output by the Fick method, thermodilution, and acetylene rebreathing in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;**160**:535–541.
72. Frost AE, Farber HW, Barst RJ, Miller DP, Elliott CG, McGoan MD. Demographics and outcomes of patients diagnosed with pulmonary hypertension with pulmonary capillary wedge pressures 16 to 18 mm Hg: insights from the REVEAL Registry. *Chest* 2013;**143**:185–195.
73. Abraham WT, Adamson PB, Bourge RC, Aaron MF, Costanzo MR, Stevenson LW, Strickland W, Neelagaru S, Raval N, Krueger S, Weiner S, Shavelle D, Jeffries B, Yadav JS. Wireless pulmonary artery haemodynamic monitoring in chronic heart failure: a randomised controlled trial. *Lancet* 2011;**377**:658–666.
74. Prasad A, Hastings JL, Shibata S, Popovic ZB, Arbab-Zadeh A, Bhella PS, Okazaki K, Fu Q, Berk M, Palmer D, Greenberg NL, Garcia MJ, Thomas JD, Levine BD. Characterization of static and dynamic left ventricular diastolic function in patients with heart failure with a preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2010;**3**:617–626.
75. Fujimoto N, Borlaug BA, Lewis GD, Hastings JL, Shafer KM, Bhella PS, Carrick-Ranson G, Levine BD. Hemodynamic responses to rapid saline loading: the impact of age, sex, and heart failure. *Circulation* 2013;**127**:55–62.
76. Fox BD, Shimony A, Langleben D, Hirsch A, Rudski L, Schlesinger R, Eisenberg MJ, Joyal D, Hudson M, Boutet K, Serban A, Masetto A, Baron M. High prevalence of occult left heart disease in scleroderma-pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2013;**42**:1083–1091.
77. Robbins IM, Hemnes AR, Pugh ME, Brittain EL, Zhao DX, Piana RN, Fong PP, Newman JH. High prevalence of occult pulmonary venous hypertension revealed by fluid challenge in pulmonary hypertension. *Circ Heart Fail* 2014;**7**:116–122.
78. Borlaug BA, Nishimura RA, Sorajja P, Lam CS, Redfield MM. Exercise hemodynamics enhance diagnosis of early heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2010;**3**:588–595.
79. Hager WD, Collins I, Tate JP, Azrin M, Foley R, Lakshminarayanan S, Rothfield NF. Exercise during cardiac catheterization distinguishes between pulmonary and left ventricular causes of dyspnea in systemic sclerosis patients. *Clin Respir J* 2013;**7**:227–236.
80. Halpern SD, Taichman DB. Misclassification of pulmonary hypertension due to reliance on pulmonary capillary wedge pressure rather than left ventricular end-diastolic pressure. *Chest* 2009;**136**:37–43.
81. Naeije R, Vachieri JL, Yerly P, Vanderpool R. The transpulmonary pressure gradient for the diagnosis of pulmonary vascular disease. *Eur Respir J* 2013;**41**:217–223.
82. Provencher S, Herve P, Sitbon O, Humbert M, Simonneau G, Chemla D. Changes in exercise haemodynamics during treatment in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2008;**32**:393–398.
83. Tedford RJ, Beatty CA, Mathai SC, Kolb TM, Damico R, Hassoun PM, Leary PJ, Kass DA, Shah AS. Prognostic value of the pre-transplant diastolic pulmonary artery pressure-to-pulmonary capillary wedge pressure gradient in cardiac transplant recipients with pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2014;**33**:289–297.
84. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension [see comments]. *N Engl J Med* 1992;**327**:76–81.
85. Sitbon O, Humbert M, Jäis X, Iosif 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.
86. Barst R, McGoan M, Torbicki A, Sitbon O, Krowka MJ, Olschewski A, Gaine S. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;**43**(Suppl 1):S40–S47.
87. Morgan JM, McCormack DG, Griffiths MJ, Morgan CJ, Barnes PJ, Evans TW. Adenosine as a vasodilator in primary pulmonary hypertension [see comments]. *Circulation* 1991;**84**:1145–1149.
88. Nootens M, Schrader B, Kaufmann E, Vestal R, Long W, Rich S. Comparative acute effects of adenosine and prostacyclin in primary pulmonary hypertension. *Chest* 1995;**107**:54–57.
89. Hoepfer MM, Olschewski H, Ghofrani HA, Wilkens H, Winkler J, Borst MM, Niedermeier J, Fabel H, Seeger W. A comparison of the acute hemodynamic effects of inhaled nitric oxide and aerosolized iloprost in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2000;**35**:176–182.
90. Opitz CF, Wensel R, Bettmann M, Schaffarczyk R, Linscheid M, Hetzer R, Ewert R. Assessment of the vasodilator response in primary pulmonary hypertension. Comparing prostacyclin and iloprost administered by either infusion or inhalation. *Eur Heart J* 2003;**24**:356–365.
91. Kim NH, Delcroix M, Jenkins DP, Channick R, Dartevelle P, Jansa P, Lang I, Madani MM, Ogino H, Pengo V, Mayer E. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;**62**:D92–D99.
92. Montani D, Price LC, Dorfmueller P, Achouh L, Jäis X, Yaici A, Sitbon O, Musset D, Simonneau G, Humbert M. Pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J* 2009;**33**:189–200.
93. He J, Fang W, Lv B, He JG, Xiong CM, Liu ZH, He ZX. Diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: comparison of ventilation/perfusion scanning and multidetector computed tomography pulmonary angiography with pulmonary angiography. *Nucl Med Commun* 2012;**33**:459–463.
94. Cottin V, Le Pavec J, Prevot G, Mal H, Humbert M, Simonneau G, Cordier JF. Pulmonary hypertension in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome. *Eur Respir J* 2010;**35**:105–111.
95. Taichman DB, McGoan MD, Harhay MO, Archer-Chicko C, Sager JS, Murugappan M, Chakinali MM, Palevsky HI, Gallop R. Wide variation in clinicians' assessment of New York Heart Association/World Health Organization functional class in patients with pulmonary arterial hypertension. *Mayo Clin Proc* 2009;**84**:586–592.
96. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, 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.
97. Nickel N, Golpon H, Greer M, Knudsen L, Olsson K, Westerkamp V, Welte T, Hoepfer MM. The prognostic impact of follow-up assessments in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2012;**39**:589–596.
98. Barst RJ, Chung L, Zamanian RT, Turner M, McGoan MD. Functional class improvement and 3-year survival outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension in the REVEAL Registry. *Chest* 2013;**144**:160–168.
99. Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, Frantz RP, Foreman AJ, Coffey CS, Frost A, Barst RJ, Badesch DB, Elliott CG, Liou TG, McGoan MD. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). *Circulation* 2010;**122**:164–172.

100. McLaughlin VV, Sitbon O, Badesch DB, 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.
101. Sachdev A, Villarraga HR, Frantz RP, McGoan MD, Hsiao JF, Maalouf JF, Amash NM, McCully RB, Miller FA, Pellikka PA, Oh JK, Kane GC. Right ventricular strain for prediction of survival in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2011;**139**:1299–1309.
102. Raymond RJ, Hinderliter AL, Willis PW, Ralph D, Caldwell EJ, Williams W, Etinger 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.
103. Bustamante-Labarta M, Perrone S, De La Fuente RL, Stutzbach P, De La Hoz RP, Torino A, Favaloro R. Right atrial size and tricuspid regurgitation severity predict mortality or transplantation in primary pulmonary hypertension. *J Am Soc Echocardiogr* 2002;**15**:1160–1164.
104. Forfia PR, Fisher MR, Mathai SC, 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.
105. Thenappan T, Shah SJ, Rich S, Tian L, Archer SL, Gomberg-Maitland M. Survival in pulmonary arterial hypertension: a reappraisal of the NIH risk stratification equation. *Eur Respir J* 2010;**35**:1079–1087.
106. Wensel R, Opitz CF, Anker SD, 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.
107. McLaughlin VV, Shillington A, Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation* 2002;**106**:1477–1482.
108. Fine NM, Chen L, Bastiansen PM, Frantz RP, Pellikka PA, Oh JK, Kane GC. Outcome prediction by quantitative right ventricular function assessment in 575 subjects evaluated for pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013;**6**:711–721.
109. Shimada YJ, Shiota M, Siegel RJ, Shiota T. Accuracy of right ventricular volumes and function determined by three-dimensional echocardiography in comparison with magnetic resonance imaging: a meta-analysis study. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;**23**:943–953.
110. Smith BC, Dobson G, Dawson D, Charalampopoulos A, Grapsa J, Nihoyanopoulos P. Three-dimensional speckle tracking of the right ventricle: toward optimal quantification of right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2014;**64**:41–51.
111. Grunig E, Tiede H, Enyimayew EO, Ehlken N, Seyfarth HJ, Bossone E, D'Andrea A, Naeije R, Olschewski H, Ulrich S, Nagel C, Halank M, Fischer C. Assessment and prognostic relevance of right ventricular contractile reserve in patients with severe pulmonary hypertension. *Circulation* 2013;**128**:2005–2015.
112. Swift AJ, Rajaram S, Marshall H, Condliffe R, Capener D, Hill C, Davies C, Hurdman J, Elliot CA, Wild JM, Kiely DG. Black blood MRI has diagnostic and prognostic value in the assessment of patients with pulmonary hypertension. *Eur Radiol* 2012;**22**:695–702.
113. Swift AJ, Rajaram S, Campbell MJ, Hurdman J, Thomas S, Capener D, Elliot C, Condliffe R, Wild JM, Kiely DG. Prognostic value of cardiovascular magnetic resonance imaging measurements corrected for age and sex in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging* 2014;**7**:100–106.
114. Sitbon O, McLaughlin VV, Badesch DB, 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.
115. Rich JD, Archer SL, Rich S. Noninvasive cardiac output measurements in patients with pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2013;**42**:125–133.
116. Savarese G, Paolillo S, Costanzo P, D'Amore C, Cecere M, Losco T, Musella F, Gargiulo P, Marciano C, Perrone-Filardi P. Do changes of 6-minute walk distance predict clinical events in patients with pulmonary arterial hypertension? a meta-analysis of 22 randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2012;**60**:1192–1201.
117. Gabler NB, French B, Strom BL, Palevsky HI, Taichman DB, Kawut SM, Halpern SD. Validation of 6-minute walk distance as a surrogate end point in pulmonary arterial hypertension trials. *Circulation* 2012;**126**:349–356.
118. Fritz JS, Blair C, Oudiz RJ, Duffon C, Olschewski H, Despain D, Gillies H, Kawut SM. Baseline and follow-up 6-min walk distance and brain natriuretic peptide predict 2-year mortality in pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2013;**143**:315–323.
119. Paciocco G, Martinez F, Bossone E, 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.
120. Provencher S, Chemla D, Herve P, Sitbon O, Humbert M, Simonneau G. Heart rate responses during the 6-minute walk test in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2006;**27**:114–120.
121. Sun XG, Hansen JE, Oudiz RJ, Wasserman K. Exercise pathophysiology in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2001;**104**:429–435.
122. Wensel R, Francis DP, Meyer FJ, Opitz CF, Bruch L, Halank M, Winkler J, Seyfarth HJ, Glaser S, Blumberg F, Obst A, Dandel M, Hetzer R, Ewert R. Incremental prognostic value of cardiopulmonary exercise testing and resting haemo-dynamics in pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol* 2013;**167**:1193–1198.
123. Blumberg FC, Arzt M, Lange T, Schroll S, Pfeifer M, Wensel R. Impact of right ventricular reserve on exercise capacity and survival in patients with pulmonary hypertension. *Eur J Heart Fail* 2013;**15**:771–775.
124. Diller GP, Dimopoulos K, Okonko D, Li W, Babu-Narayan SV, Broberg CS, Johansson B, Bouzas B, Mullen MJ, Poole-Wilson PA, Francis DP, Gatzoulis MA. Exercise intolerance in adult congenital heart disease: comparative severity, correlates, and prognostic implication. *Circulation* 2005;**112**:828–835.
125. Arena R, Lavie CJ, Milani RV, Myers J, Guazzi M. Cardiopulmonary exercise testing in patients with pulmonary arterial hypertension: an evidence-based review. *J Heart Lung Transplant* 2010;**29**:159–173.
126. Pullamsetti S, Kiss L, Ghofrani HA, Voswinckel R, Haredza P, Klepetko W, Aigner C, Fink L, Muylal JP, Weissmann N, Grimminger F, Seeger W, Schermuly RT. Increased levels and reduced catabolism of asymmetric and symmetric dimethylarginines in pulmonary hypertension. *FASEB J* 2005;**19**:1175–1177.
127. Kielstein JT, Bode-Boger SM, Hesse G, Martens-Lobenhoffer J, Takacs A, Fliser D, Hoepfer MM. Asymmetrical dimethylarginine in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;**25**:1414–1418.
128. Kielstein JT, Impraime B, Simmel S, Bode-Boger SM, Tsikas D, Frolich JC, Hoepfer MM, Haller H, Fliser D. Cardiovascular effects of systemic nitric oxide synthase inhibition with asymmetrical dimethylarginine in humans. *Circulation* 2004;**109**:172–177.
129. Kawut SM, Horn EM, Berekashvili KK, Widlitz AC, Rosenzweig EB, Barst RJ. von Willebrand factor independently predicts long-term survival in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2005;**128**:2355–2362.
130. Kumpers P, Nickel N, Lukasz A, Golpon H, Westerkamp V, Olsson KM, Jonigk D, Maegel L, Bockmeyer CL, David S, Hoepfer MM. Circulating angiopoietins in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2010;**31**:2291–2300.
131. Rubens C, Ewert R, Halank M, Wensel R, Orzechowski HD, Schultheiss HP, Hoffken G. Big endothelin-1 and endothelin-1 plasma levels are correlated with the severity of primary pulmonary hypertension. *Chest* 2001;**120**:1562–1569.
132. Quarck R, Nawrot T, Meyns B, Delcroix M. C-reactive protein: a new predictor of adverse outcome in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;**53**:1211–1218.
133. Balabanian K, Foussat A, Dorfmueller P, Durand-Gasselin I, Capel F, Bouchet-Delbos L, Portier A, Marfaing-Koka A, Krzysiek R, Rimanoli AC, Simonneau G, Emilie D, Humbert M. CX(3)C chemokine fractalkine in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;**165**:1419–1425.
134. Dorfmueller P, Zarka V, Durand-Gasselin I, Monti G, Balabanian K, Garcia G, Capron F, Coulomb-Lhermie A, Marfaing-Koka A, Simonneau G, Emilie D, Humbert M. Chemokine RANTES in severe pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;**165**:534–539.
135. Humbert M, Monti G, Brenot F, Sitbon O, Portier A, Grangeot-Keros L, Duroux P, Galanaud P, Simonneau G, Emilie D. Increased interleukin-1 and interleukin-6 serum concentrations in severe primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;**151**:1628–1631.
136. Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, 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.
137. Leuchte HH, El NM, Tuerpe JC, Hartmann B, Baumgartner RA, Vogeser M, Muehling O, Behr J. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and renal insufficiency as predictors of mortality in pulmonary hypertension. *Chest* 2007;**131**:402–409.
138. 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.
139. 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.
140. Nickel N, Kempf T, Tapken H, Tongers J, Laenger F, Lehmann U, Golpon H, Olsson K, Wilkins MR, Gibbs JS, Hoepfer MM, Wollert KC. Growth differentiation factor-15 in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;**178**:534–541.
141. Nagaya N, Uematsu M, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Nakanishi N, Yamagishi M, Kunieda T, Miyatake K. Serum uric acid levels correlate with the severity and the mortality of primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;**160**:487–492.
142. Lorenzen JM, Nickel N, Kramer R, Golpon H, Westerkamp V, Olsson KM, Haller H, Hoepfer MM. Osteopontin in patients with idiopathic pulmonary hypertension. *Chest* 2011;**139**:1010–1017.
143. Warwick G, Thomas PS, Yates DH. Biomarkers in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2008;**32**:503–512.
144. Hoepfer MM, Markevych I, Spiekerkoetter E, Welte T, Niedermeyer J. Goal-oriented treatment and combination therapy for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2005;**26**:858–863.

145. McLaughlin VV, Gaine SP, Howard LS, Leuchte HH, Mathier MA, Mehta S, Palazzini M, Park MH, Tapson VF, Sitbon O. Treatment goals of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;**62**(Suppl):D73–D81.
146. Galiè 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.
147. Bai Y, Sun L, Hu S, Wei Y. Combination therapy in pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis. *Cardiology* 2011;**120**:157–165.
148. Galiè N, Simonneau G. The Fifth World Symposium on Pulmonary Arterial Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;**62**(Suppl):D1–D3.
149. Galiè N, Corris P, Frost A, Girgis R, Granton J, Jing ZC, Klepetko W, McGoon M, McLaughlin VV, Preston RJ, Rubin LJ, Sandoval J, Seeger W, Keogh AM. Updated treatment algorithm of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;**62**(Suppl):D60–D72.
150. Löwe B, Gräfe 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.
151. Galiè N, Hoepfer M, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, Beghetti M, Corris P, Gaine S, Gibbs JS, Gomez-Sanchez MA, Klepetko W, Joendeau G, Opitz C, Peacock A, Rubin L, Zellweger M, Simonneau G. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology and of the European Respiratory Society. *Eur Heart J* 2009;**30**:2493–2537.
152. Mereles D, Ehlken N, Kreuscher S, Ghofrani S, Hoepfer MM, Halank M, Meyer FJ, Karger G, Buss J, Juenger J, Holzzapfel N, Opitz C, Winkler J, Herth FF, 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.
153. de Man FS, Handoko ML, Groepenhoff H, van 't Hul AJ, Abbink J, Koppers RJH, Grotjohan HP, Twisk JWR, Bogaard HJ, Boonstra A, Postmus PE, Westerhof N, Van Der Laarse WJ, Vonk-Noordegraaf A. Effects of exercise training in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2009;**34**:669–675.
154. Grünig E, Ehlken N, Ghofrani A, Staehler G, Meyer FJ, Juenger J, Opitz CF, Klose H, Wilkens H, Rosenkranz S, Olschewski H, Halank M. Effect of exercise and respiratory training on clinical progression and survival in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Respiration* 2011;**81**:394–401.
155. Grünig E, Maier F, Ehlken N, Fischer C, Lichtblau M, Blank N, Fiehn C, Stockl F, Prange F, Staehler G, Reichenberger F, Tiede H, Halank M, Seyfarth HJ, Wagner S, Nagel C. Exercise training in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue diseases. *Arthritis Res Ther* 2012;**14**:R148.
156. Grünig E, Lichtblau M, Ehlken N, Ghofrani HA, Reichenberger F, Staehler G, Halank M, Fischer C, Seyfarth HJ, Klose H, Meyer A, Sorichter S, Wilkens H, Rosenkranz S, Opitz C, Leuchte H, Karger G, Speich R, Nagel C. Safety and efficacy of exercise training in various forms of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2012;**40**:84–92.
157. Becker-Grünig T, Klose H, Ehlken N, Lichtblau M, Nagel C, Fischer C, Gorenflo M, Tiede H, Schranz D, Hager A, Kaemmerer H, Miera O, Ulrich S, Speich R, Uiker S, Grünig E. Efficacy of exercise training in pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Int J Cardiol* 2013;**168**:375–381.
158. Weinstein AA, Chin LMK, Keyser RE, Kennedy M, Nathan SD, Woolstenhulme JG, Connors G, Chan L. Effect of aerobic exercise training on fatigue and physical activity in patients with pulmonary arterial hypertension. *Respir Med* 2013;**107**:778–784.
159. Chan L, Chin LM, Kennedy M, Woolstenhulme JG, Nathan SD, Weinstein AA, Connors G, Weir NA, Drinkard B, Lamberti J, Keyser RE. Benefits of intensive treadmill exercise training on cardiorespiratory function and quality of life in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 2013;**143**:333–343.
160. Jäis X, Olsson KM, Barbera JA, Blanco I, Torbicki A, Peacock A, Vizza CD, Macdonald P, Humbert M, Hoepfer MM. Pregnancy outcomes in pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Eur Respir J* 2012;**40**:881–885.
161. Duarte AG, Thomas S, Safdar Z, Torres F, Pacheco LD, Feldman J, deBoisblanc B. Management of pulmonary arterial hypertension during pregnancy: a retrospective, multicenter experience. *Chest* 2013;**143**:1330–1336.
162. Thorne S, Nelson-Piercy C, MacGregor AJ, 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.
163. Bendayan D, Hod M, Oron G, Sagie A, Eidelman L, Shitrit D, Kramer MR. Pregnancy outcome in patients with pulmonary arterial hypertension receiving pro-taclylin therapy. *Obstet Gynecol* 2005;**106**:1206–1210.
164. Bonnin M, Mercier FJ, Sitbon O, Jäis 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.
165. Meyer S, McLaughlin VV, Seyfarth HJ, Bull TM, Vizza CD, Gombert-Maitland M, Preston IR, Barbera JA, Hassoun PM, Halank M, Jäis X, Nickel N, Hoepfer MM, Humbert M. Outcomes of noncardiac, nonobstetric surgery in patients with PAH: an international prospective survey. *Eur Respir J* 2013;**41**:1302–1307.
166. Olofsson C, Bremme K, Forsell G, Ohqvist G. Cesarean section under epidural ropivacaine 0.75% in a parturient with severe pulmonary hypertension. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001;**45**:258–260.
167. Raines DE, Liberthson RR, Murray JR. Anesthetic management and outcome following noncardiac surgery in nonparturients with Eisenmenger's physiology. *J Clin Anesth* 1996;**8**:341–347.
168. Guillevin L, Armstrong I, Aldrighetti R, Howard LS, Ryfstenius H, Fischer A, Lombardi S, Studer S, Ferrari P. Understanding the impact of pulmonary arterial hypertension on patients' and carers' lives. *Eur Respir Rev* 2013;**22**:535–542.
169. Weitzenblum E, Sautegau A, Ehrhart M, 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.
170. Frydman R, Steffann J, Girerd B, Frydman R, Munnich A, Simonneau G, Humbert M. Pre-implantation genetic diagnosis in pulmonary arterial hypertension due to BMPR2 mutation. *Eur Respir J* 2012;**39**:1534–1535.
171. Fuster V, Steele PM, Edwards WD, Gersh BJ, McGoon MD, Frye RL. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation* 1984;**70**:580–587.
172. 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.
173. Hoepfer MM, Sosada M, Fabel H. Plasma coagulation profiles in patients with severe primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 1998;**12**:1446–1449.
174. Huber K, Beckmann R, Frank H, 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.
175. Olsson KM, Delcroix M, Ghofrani HA, Tiede H, Huscher D, Speich R, Grünig E, Staehler G, Rosenkranz S, Halank M, Held M, Lange TJ, Behr J, Klose H, Clausen M, Ewert R, Opitz CF, Vizza CD, Scelsi L, Vonk-Noordegraaf A, Kaemmerer H, Gibbs JS, Coghlan G, Pepke-Zaba J, Schulz U, Gorenflo M, Pittrow D, Hoepfer MM. Anticoagulation and survival in pulmonary arterial hypertension: results from the Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension (COMPRA). *Circulation* 2014;**129**:57–65.
176. Galiè N, Delcroix M, Ghofrani A, Jansa P, Minai OA, Perchenet L, Rubin LJ, Sastry BKS, Torbicki A, Simonneau G. Anticoagulant therapy does not influence long-term outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH): insights from the randomised controlled SERAPHIN trial of macitentan. *Eur Heart J* 2014;**35**:10.
177. Preston RJ, Roberts KE, Miller DP, Hill NS, Farber HW. Effect of warfarin treatment on survival of patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) in the Registry to Evaluate Early and Long-Term PAH Disease Management (REVEAL). *Am J Respir Crit Care Med* 2014;**189**:A2464.
178. Cohn JN. Optimal diuretic therapy for heart failure. *Am J Med* 2001;**111**:577.
179. Sandoval J, Aguirre JS, Pulido T, 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.
180. Rich S, Seidnitz 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.
181. Ruiter G, Lankhorst S, Boonstra A, Postmus PE, Zweegman S, Westerhof N, Van Der Laarse WJ, Vonk-Noordegraaf A. Iron deficiency is common in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2011;**37**:1386–1391.
182. Ruiter G, Lanser IJ, de Man FS, Van Der Laarse WJ, Wharton J, Wilkins MR, Howard LS, Vonk-Noordegraaf A, Voskuyl AE. Iron deficiency in systemic sclerosis patients with and without pulmonary hypertension. *Rheumatology (Oxford)* 2014;**53**:285–292.
183. Broberg CS, Bax BE, Okonko DO, Rampling MW, Baynes S, Harries C, Davidson SJ, Uebing A, Khan AA, Thein S, Gibbs JS, Burman J, Gatzoulis MA. Blood viscosity and its relationship to iron deficiency, symptoms, and exercise capacity in adults with cyanotic congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2006;**48**:356–365.
184. Rhodes CJ, Howard LS, Busbridge M, Ashby D, Kondili E, Gibbs JS, Wharton J, Wilkins MR. Iron deficiency and raised hepcidin in idiopathic pulmonary arterial hypertension: clinical prevalence, outcomes, and mechanistic insights. *J Am Coll Cardiol* 2011;**58**:300–309.
185. Van De Bruaene A, Delcroix M, Pasquet A, De BJ, De PM, Naeije R, Vachiery JL, Paelinck B, Morissens M, Budts W. Iron deficiency is associated with adverse outcome in Eisenmenger patients. *Eur Heart J* 2011;**32**:2790–2799.
186. Viethen T, Gerhardt F, Dumitrescu D, Knoop-Busch S, ten Freyhaas H, Rudolph TK, Baldus S, Rosenkranz S. Ferric carboxymaltose improves exercise capacity and quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension and iron deficiency: a pilot study. *Int J Cardiol* 2014;**175**:233–239.
187. Galiè N, Ussia G, Passarelli P, Parlangei R, Branzi A, Magnani B. Role of pharmacologic tests in the treatment of primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1995;**75**:55A–62A.
188. Mukerjee D, St George D, Coleiro B, 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.
189. Montani D, Savale L, Natali D, Jäis X, Herve P, Garcia G, Humbert M, Simonneau G, Sitbon O. Long-term response to calcium-channel blockers in non-idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2010;**31**:1898–1907.
190. 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.

191. Stewart DJ, Levy RD, Cernacek P, Langleben D. Increased plasma endothelin-1 in pulmonary hypertension: marker or mediator of disease? *Ann Intern Med* 1991;**114**:464–469.
192. Galiè N, Manes A, Branzi A. The endothelin system in pulmonary arterial hypertension. *Cardiovasc Res* 2004;**61**:227–237.
193. Galiè N, Badesch BD, Oudiz R, 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.
194. Galiè 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.
195. McGoon M, Frost A, Oudiz R, Badesch BD, Galiè 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.
196. 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.
197. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galiè 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.
198. Humbert M, Barst RJ, Robbins IM, Channick RN, Galiè 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.
199. Galiè 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.
200. Galiè N, Beghetti M, Gatzoulis MA, Granton J, Berger RMF, Lauer A, Chiossi E, Landzberg M. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation* 2006;**114**:48–54.
201. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, Delcroix M, Galiè N, Ghofrani HA, Jansa P, Jing ZC, Le Brun FO, Mehta S, Mittelholzer CM, Perchenet L, Sastry BKS, Sitbon O, Souza R, Torbicki A, Zeng X, Rubin LJ, Simonneau G. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013;**369**:809–818.
202. 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.
203. Tantini B, Manes A, Fiumana E, Pignatti C, Guarnieri G, Zannoli R, Branzi A, Galiè N. Antiproliferative effect of sildenafil on human pulmonary artery smooth muscle cells. *Basic Res Cardiol* 2005;**100**:131–138.
204. Ghofrani HA, Voswinckel R, Reichenberger F, Olschewski H, Haredza P, Karadas B, Schemmuly 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.
205. Galiè 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. *N Engl J Med* 2005;**353**:2148–2157.
206. Sastry BKS, Narasimhan C, Reddy NK, Raju BS. Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *J Am Coll Cardiol* 2004;**43**:1149–1153.
207. Iversen K, Jensen AS, Jensen TV, Vejstrup NG, Søndergaard L. Combination therapy with bosentan and sildenafil in Eisenmenger syndrome: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Eur Heart J* 2010;**31**:1124–1131.
208. Singh T, Rohit M, Grover A, Malhotra S, Vijayvergiya R. A randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study to evaluate the efficacy of oral sildenafil therapy in severe pulmonary artery hypertension. *Am Heart J* 2006;**151**:851.e1–851.e5.
209. Simonneau G, Rubin L, Galiè N, Barst RJ, Fleming T, Frost A, Engel PJ, Kramer MR, Burgess G, Collings L, Cossons N, Sitbon O, Badesch BD. Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. *Ann Intern Med* 2008;**149**:521–530.
210. Vachiery JL, Huez S, Gillies H, Layton G, Hayashi N, Gao X, Naeije R. Safety, tolerability and pharmacokinetics of an intravenous bolus of sildenafil in patients with pulmonary arterial hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 2011;**71**:289–292.
211. Galiè N, Brundage BH, Ghofrani HA, Oudiz RJ, Simonneau G, Safdar Z, Shapiro S, White RJ, Chan M, Beardsworth A, Frumkin L, Barst RJ. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2009;**119**:2894–2903.
212. Jing ZC, Yu ZX, Shen JY, Wu BX, Xu KF, Zhu XY, Pan L, Zhang ZL, Liu XQ, Zhang YS, Jiang X, Galiè N. Vardenafil in pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;**183**:1723–1729.
213. Giaid A, Saleh D. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1995;**333**:214–221.
214. Ghofrani HA, Galiè N, Grimminger F, Grunig E, Humbert M, Jing ZC, Keogh AM, Langleben D, Kilama MO, Fritsch A, Neuser D, Rubin LJ. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013;**369**:330–340.
215. Galiè N, Muller K, Scalise AV, Grunig E. PATENT PLUS: a blinded, randomized and extension study of riociguat plus sildenafil in PAH. *Eur Respir J* 2015;**45**:1314–1322.
216. Jones DA, Benjamin CW, Linseman DA. Activation of thromboxane and prosta-cyclin receptors elicits opposing effects on vascular smooth muscle cell growth and mitogen-activated protein kinase signaling cascades. *Mol Pharmacol* 1995;**48**:890–896.
217. Galiè N, Manes A, Branzi A. Prostanoids for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Med* 2003;**2**:123–137.
218. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, 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.
219. 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, Jeffers R. Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003;**41**:2119–2125.
220. 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.
221. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB, Groves BM, Tapson VF, Bourge RC, Brundage BH, Koerner SK, Langleben D, Keller C, Murali S, Uretsky BF, Clayton LM, Jöbsis MM, Blackburn SD, Shortino D, Crow JW. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension [see comments]. *N Engl J Med* 1996;**334**:296–302.
222. Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, 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 [see comments]. *Ann Intern Med* 2000;**132**:425–434.
223. Rosenzweig EB, Kerstein D, Barst RJ. Long-term prostacyclin for pulmonary hypertension with associated congenital heart defects. *Circulation* 1999;**99**:1858–1865.
224. Krowka MJ, Frantz RP, McGoon MD, 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.
225. 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.
226. Cabrol S, Souza R, Jais X, Fadel E, Ali R, Humbert M, Dartevelle P, Simonneau G, Sitbon O. Intravenous epoprostenol in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2007;**26**:357–362.
227. 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.
228. Sitbon O, Delcroix M, Bergot E, Boonstra AB, Granton J, Langleben D, Subias PE, Galiè N, Pfister T, Lemarié JC, Simonneau G. EPITOME-2: an open-label study assessing the transition to a new formulation of intravenous epoprostenol in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am Heart J* 2014;**167**:210–217.
229. Olschewski H, Simonneau G, Galiè N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, Nikkho S, Sitbon O, Speich R, Hoepfer M, Behr J, Winkler J, Seeger W. Inhaled iloprost in severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002;**347**:322–329.
230. 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.
231. Hoepfer 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.
232. 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.
233. Simonneau G, Barst RJ, Galiè 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.
234. Hiremath J, Thanikachalam S, Parikh K, Shanmugasundaram S, Bangera S, Shapiro L, Pott GB, Vnencak-Jones CL, Arneson C, Wade M, White RJ. Exercise improvement and plasma biomarker changes with intravenous treprostinil therapy for pulmonary arterial hypertension: a placebo-controlled trial. *J Heart Lung Transplant* 2010;**29**:137–149.
  235. Tapson VF, Gombert-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.
  236. Sitbon O, Manes A, Jais X, Palladini M, Humbert M, Presotto L, Paillette L, Zaccardelli D, Davis G, Jeffers R, Simonneau G, Galiè N. Rapid switch from intravenous epoprostenol to intravenous treprostinil in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2007;**49**:1–5.
  237. McLaughlin V, Rubin L, Benza RL, Channick R, Vosswinkel R, Tapson V, Robbins I, Olschewski H, Seeger W. Addition of inhaled treprostinil to oral therapy for pulmonary arterial hypertension: a randomized controlled clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;**55**:1915–1922.
  238. Tapson VF, Torres F, Kermeen F, Keogh AM, Allen RP, Frantz RP, Badesch DB, Frost AE, Shapiro SM, Laliberte K, Sigman J, Arneson C, Galiè N. Oral treprostinil for the treatment of pulmonary arterial hypertension in patients on background endothelin receptor antagonist and/or phosphodiesterase type 5 inhibitor therapy (the FREEDOM-C study): a randomized controlled trial. *Chest* 2012;**142**:1383–1390.
  239. Tapson VF, Jing ZC, Xu KF, Pan L, Feldman J, Kiely DG, Kotlyar E, McSwain CS, Laliberte K, Arneson C. Oral treprostinil for the treatment of pulmonary arterial hypertension in patients on background endothelin receptor antagonist and/or phosphodiesterase type 5 inhibitor therapy (the FREEDOM-C2 study): a randomized controlled trial. *Chest* 2013;**144**:952–958.
  240. Jing ZC, Parikh K, Pulido T, Jerjes-Sanchez C, White RJ, Allen R, Torbicki A, Xu KF, Yehle D, Laliberte K, Arneson C, Rubin LJ. Efficacy and safety of oral treprostinil monotherapy for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a randomized, controlled trial. *Circulation* 2013;**127**:624–633.
  241. Simonneau G, Torbicki A, Hoeper MM, Delcroix M, Karlocai K, Galiè N, Degano B, Bonderman D, Kurzyna M, Efficace M, Giorgino R, Lang IM. Selexipag, an oral, selective prostacyclin receptor agonist for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2012;**40**:874–880.
  242. Chen SL, Zhang FF, Xu J, Xie DJ, Zhou L, Nguyen T, Stone GW. Pulmonary artery denervation to treat pulmonary arterial hypertension: the single-center, prospective, first-in-man PADN-1 study (first-in-man pulmonary artery denervation for treatment of pulmonary artery hypertension). *J Am Coll Cardiol* 2013;**62**:1092–1100.
  243. Galiè N, Manes A. New treatment strategies for pulmonary arterial hypertension: hopes or hypotheses? *J Am Coll Cardiol* 2013;**62**:1101–1102.
  244. Galiè N, Palazzini M, Manes A. Pulmonary arterial hypertension: from the kingdom of the near-dead to multiple clinical trial meta-analyses. *Eur Heart J* 2010;**31**:2080–2086.
  245. Kemp K, Savale L, O'Callaghan DS, Jais X, Montani D, Humbert M, Simonneau G, Sitbon O. Usefulness of first-line combination therapy with epoprostenol and bosentan in pulmonary arterial hypertension: an observational study. *J Heart Lung Transplant* 2012;**31**:150–158.
  246. Sitbon O, Jais X, Savale L, Cottin V, Bergot E, Macari EA, Bouvaist H, Dauphin C, Picard F, Bulifon S, Montani D, Humbert M, Simonneau G. Upfront triple combination therapy in pulmonary arterial hypertension: a pilot study. *Eur Respir J* 2014;**43**:1691–1697.
  247. Galiè N, Barbera JA, Frost A, Ghofrani A, Hoeper M, McLaughlin VV, Peacock A, Simonneau G, Vachieri JL, Grunig E, Oudiz RG, Vonk-Nordegrefa A, White J, Blair C, Gillies HC, Miller L, Harris JHN, Langley J, Rubin LJ. Initial Use of Ambri-sentan plus Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension. *New Engl J Med* 2015;**379**(9):834–844.
  248. McLaughlin VV, Channick R, Chin KM, Frey A, Gaine S, Ghofrani A, Hoeper M, Lang I, Preiss R, Rubin LJ, Simonneau G, Sitbon O, Stefani M, Tapson V, Galiè N. Effect of selexipag on morbidity/mortality in pulmonary arterial hypertension: results of the GRIPHON study. *J Am Coll Cardiol* 2015;**65**(Suppl A):A380.
  249. Badesch BD, Feldman J, Keogh A, Mathier MA, Oudiz R, Shapiro S, Farber HW, McGoon M, Frost A, Allard M, Despain D, Dufton C, Rubin LJ. ARIES-3: ambrisentan therapy in a diverse population of patients with pulmonary hypertension. *Cardiovasc Ther* 2012;**30**:93–99.
  250. Provencher S, Sitbon O, Humbert M, Cabrol S, Jais X, Simonneau G. Long-term outcome with first-line bosentan therapy in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2006;**27**:589–595.
  251. McLaughlin V, Channick RN, Ghofrani HA, Lemarié JC, Naeije R, Packer M, Souza R, Tapson VF, Tolson J, Al-Hit Hi, Meyer G, Hoeper M.M. Bosentan added to sildenafil therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2015;**46**:405–413.
  252. Dardi F, Manes A, Palazzini M, Bachetti C, Mazzanti G, Rinaldi A, Albini A, Gotti E, Monti E, Bacchi Reggiani ML, Galiè N. Combining bosentan and sildenafil in pulmonary arterial hypertension patients failing monotherapy: real-world insights. *Eur Respir J* 2015;**46**:414–421.
  253. Sandoval J, Gaspar J, Pulido T, Bautista E, Martínez Guerra ML, Zeballos M, Palomar A, Gómez 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.
  254. Kurzyna M, Dabrowski M, Bielecki D, Fijałkowska 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.
  255. Althoff TF, Knebel F, Panda A, McArdle J, Giech 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.
  256. Keogh A, Benza RL, Corris P, Dartevelle P, Frost A, Kim NH, Lang I, Pepke-Zaba J, Sandoval J, Mayer E. Interventional and surgical modalities of treatment in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;**54**(Suppl):S67–S77.
  257. Szymf B, Souza R, Bertoletti I, Jais X, Price LC, Simonneau G, Humbert M. Prognostic factors of acute heart failure in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2010;**35**:1286–1293.
  258. Zamanian RT, Haddad F, Doyle RL, Weinacker AB. Management strategies for patients with pulmonary hypertension in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2007;**35**:2037–2050.
  259. Price LC, Wort SJ, Finney SJ, Marino PS, Brett SJ. Pulmonary vascular and right ventricular dysfunction in adult critical care: current and emerging options for management: a systematic literature review. *Crit Care* 2010;**14**:R169.
  260. Hoeper MM, Granton J. Intensive care unit management of patients with severe pulmonary hypertension and right heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;**184**:1114–1124.
  261. Rosenzweig EB, Brodie D, Abrams DC, Agerstrand CL, Bacchetta M. Extracorporeal membrane oxygenation as a novel bridging strategy for acute right heart failure in group 1 pulmonary arterial hypertension. *ASAIO J* 2014;**60**:129–133.
  262. Olsson KM, Simon A, Strueber M, Hadem J, Wiesner O, Gottlieb J, Fuehner T, Fischer S, Warnecke G, Kuhn C, Haverich A, Welte T, Hoeper MM. Extracorporeal membrane oxygenation in nonintubated patients as bridge to lung transplantation. *Am J Transplant* 2010;**10**:2173–2178.
  263. Fuehner T, Kuehn C, Hadem J, Wiesner O, Gottlieb J, Tudorache I, Olsson KM, Greer M, Sommer W, Welte T, Haverich A, Hoeper MM, Warnecke G. Extracorporeal membrane oxygenation in awake patients as bridge to lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;**185**:763–768.
  264. de Perrot M, Granton JT, McRae K, Cypel M, Pierre A, Waddell TK, Yasufuku K, Hutcheon M, Chaparro C, Singer L, Keshavjee S. Impact of extracorporeal life support on outcome in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension awaiting lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2011;**30**:997–1002.
  265. Strueber M, Hoeper MM, Fischer S, Cypel M, Warnecke G, Gottlieb J, Pierre A, Welte T, Haverich A, Simon AR, Keshavjee S. Bridge to thoracic organ transplantation in patients with pulmonary arterial hypertension using a pumpless lung assist device. *Am J Transplant* 2009;**9**:853–857.
  266. Trulock EP, Edwards LB, Taylor DO, Trulock EP, Waltz DA, Keck BM, Hertz MI. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-third official adult lung and heart lung transplantation report – 2006. *J Heart Lung Transplant* 2006;**25**:880–892.
  267. Toyoda Y, Thacker J, Santos R, Nguyen D, Bhama J, Bermudez C, Kormos R, Johnson B, Crespo M, Pilewski J, Teuteberg J, Alvarez R, Mathier M, McNamara D, McCurry K, Zenati M, Hattler B. Long-term outcome of lung and heart-lung transplantation for idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Ann Thorac Surg* 2008;**86**:1116–1122.
  268. Fadel E, Mercier O, Mussot S, Leroy-Ladurie F, Cerrina J, Chapelier A, Simonneau G, Dartevelle P. Long-term outcome of double-lung and heart+lung transplantation for pulmonary arterial hypertension: a comparative retrospective study of 219 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010;**38**:277–284.
  269. de Perrot M, Granton JT, McRae K, Pierre AF, Singer LG, Waddell TK, Keshavjee S. Outcome of patients with pulmonary arterial hypertension referred for lung transplantation: a 14-year single-center experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;**143**:910–918.
  270. Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, Dobbels F, Kirk R, Rahmel AO, Stehlik J, Hertz MI. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th adult lung and heart-lung transplant re-report—2012. *J Heart Lung Transplant* 2012;**31**:1073–1086.
  271. 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.
  272. Choong CK, Sweet SC, Guthrie TJ, Mendeloff EN, Haddad FJ, Schuler P, De LaMarena M, Huddleston CB. Repair of congenital heart lesions combined with lung transplantation for the treatment of severe pulmonary hypertension: a 13-year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;**129**:661–669.
  273. Fleming TR, Powers JH. Biomarkers and surrogate endpoints in clinical trials. *Statistic Med* 2012;**31**:2973–2984.
  274. Fleming TR. Surrogate endpoints and FDA accelerated approval process. *Health Affairs* 2005;**24**:67–78.
  275. Tongers J, Schwerdtfeger B, Klein G, Kempf T, Schaefer A, Knapp JM, Niehaus M, Korte T, Hoeper MM. Incidence and clinical relevance of supraventricular tachyarrhythmias in pulmonary hypertension. *Am Heart J* 2007;**153**:127–132.
  276. Hoeper MM, Galiè 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, Vachieri JL, Torbicki A, Behr J, Barst RJ. Outcome after cardio-pulmonary resuscitation in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;**165**:341–344.
277. Showkathali R, Tayebjee MH, Grapsa J, Alzetani M, Nihoyannopoulos P, Howard LS, Lefroy DC, Gibbs JS. Right atrial flutter isthmus ablation is feasible and results in acute clinical improvement in patients with persistent atrial flutter and severe pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol* 2011;**149**:279–280.
278. Zylkowska J, Kurzyna M, Pietura R, Fijalkowska A, Florczyk M, Czajka C, Torbicki A. Recurrent hemoptysis: an emerging life-threatening complication in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2011;**139**:690–693.
279. Zylkowska J, Kurzyna M, Florczyk M, Burakowska B, Grzegorzczak F, Burakowski J, Wieteska M, Onisz K, Biederman A, Wawrzynska L, Szturmowicz M, Fijalkowska A, Torbicki A. Pulmonary artery dilatation correlates with the risk of unexpected death in chronic arterial or thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2012;**142**:1406–1416.
280. Russo V, Zompatori M, Galiè N. Extensive right pulmonary artery dissection in a young patient with chronic pulmonary hypertension. *Heart* 2012;**98**:265–266.
281. Demerouti EA, Manginas AN, Athanassopoulos GD, Karatasakis GT. Complications leading to sudden cardiac death in pulmonary arterial hypertension. *Respiratory Care* 2013;**58**:1246–1254.
282. Lee MS, Oyama J, Bhatia R, Kim YH, Park SJ. Left main coronary artery compression from pulmonary artery enlargement due to pulmonary hypertension: a contemporary review and argument for percutaneous revascularization. *Catheter Cardiovasc Interv* 2010;**76**:543–550.
283. Barst RJ, Ertel SI, Beghetti M, Ivy DD. Pulmonary arterial hypertension: a comparison between children and adults. *Eur Respir J* 2011;**37**:665–677.
284. Barst RJ, McGoon MD, Elliott CG, Foreman AJ, Miller DP, Ivy DD. Survival in childhood pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2012;**125**:113–122.
285. van Loon RL, Roofthoof MTR, Hillege HL, ten Harkel ADJ, van Osch-Gevers M, Delhaas T, Kapusta L, Strengers JLM, Rammeloo L, Clur SA, Mulder BJM, Berger RMF. Pediatric pulmonary hypertension in the Netherlands: epidemiology and characterization during the period 1991 to 2005. *Circulation* 2011;**124**:1755–1764.
286. Moledina S, Hislop AA, Foster H, Schulze-Neick I, Haworth SG. Childhood idiopathic pulmonary arterial hypertension: a national cohort study. *Heart* 2010;**96**:1401–1406.
287. Berger RM, Beghetti M, Humpl T, Raskob GE, Ivy DD, Jing ZC, Bonnet D, Schulze-Neick I, Barst RJ. Clinical features of paediatric pulmonary hypertension: a registry study. *Lancet* 2012;**379**:537–546.
288. Hansmann G, Hooper MM. Registries for paediatric pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2013;**42**:580–583.
289. Cerro MJ, Abman S, Diaz G, Freudenthal AH, Freudenthal F, Hari Krishnan S, Haworth SG, Ivy D, Lopes AA, Raj JU, Sandoval J, Stenmark K, Adatia I. A consensus approach to the classification of pediatric pulmonary hypertensive vascular disease: report from the PVRI Pediatric Taskforce, Panama 2011. *Pulm Circ* 2011;**1**:286–298.
290. Beghetti M, Berger RM, Schulze-Neick I, Day RW, Pulido T, Feinstein J, Barst RJ, Humpl T. Diagnostic evaluation of paediatric pulmonary hypertension in current clinical practice. *Eur Respir J* 2013;**42**:689–700.
291. Schulze-Neick I, Beghetti M. Issues related to the management and therapy of paediatric pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev* 2010;**19**:331–339.
292. Adatia I, Haworth SG, Wegner M, Barst RJ, Ivy D, Stenmark KR, Karkowsky A, Rosenzweig E, Aguilar C. Clinical trials in neonates and children: report of the Pulmonary Hypertension Academic Research Consortium Pediatric Advisory Committee. *Pulm Circ* 2013;**3**:252–266.
293. Lammers AE, Hislop AA, Flynn Y, Haworth SG. Epoprostenol treatment in children with severe pulmonary hypertension. *Heart* 2007;**93**:739–743.
294. Barst RJ, Maislin G, Fishman AP. Vasodilator therapy for primary pulmonary hypertension in children. *Circulation* 1999;**99**:1197–1208.
295. Levy M, Celermajer DS, Bourges-Petit E, Del Cerro MJ, Bajolle F, Bonnet D. Add-on therapy with subcutaneous treprostinil for refractory pediatric pulmonary hypertension. *J Pediatr* 2011;**158**:584–588.
296. 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.
297. 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.
298. 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.
299. Beghetti M, Haworth SG, Bonnet D, Barst RJ, Acar P, Fraise A, Ivy DD, Jais X, Schulze-Neick I, Galiè N, Morganti A, Dingemans J, Kusic-Pajic A, Berger RM. Pharmacokinetic and clinical profile of a novel formulation of bosentan in children with pulmonary arterial hypertension: the FUTURE-1 study. *Br J Clin Pharmacol* 2009;**68**:948–955.
300. Barst RJ, Ivy DD, Gaitan G, Szatmari A, Rudzinski A, Garcia AE, Sastry BKS, Pulido T, Layton GR, Serdarevic-Pehar M, Wessel DL. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of oral sildenafil citrate in treatment-naïve children with pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2012;**125**:324–334.
301. Barst RJ, Beghetti M, Pulido T, Layton G, Konourina I, Zhang M, Ivy DD. STARTS-2: long-term survival with oral sildenafil monotherapy in treatment-naïve pediatric pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2014;**129**:1914–1923.
302. Takatsuki S, Calderbank M, Ivy DD. Initial experience with tadalafil in pediatric pulmonary arterial hypertension. *Pediatr Cardiol* 2012;**33**:683–688.
303. Douwes JM, Roofthoof MT, Van Loon RL, Ploegstra MJ, Bartelds B, Hillege HL, Berger RM. Sildenafil add-on therapy in paediatric pulmonary arterial hypertension, experiences of a national referral centre. *Heart* 2014;**100**:224–230.
304. Micheletti A, Hislop AA, Lammers A, 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.
305. Boudjemline Y, Patel M, Malekzadeh-Milani S, Szezepanski I, Levy M, Bonnet D. Patent ductus arteriosus stenting (transcatheter Potts shunt) for palliation of sub-prasystemic pulmonary arterial hypertension: a case series. *Circ Cardiovasc Interv* 2013;**6**:e18–e20.
306. Baruteau AE, Belli E, Boudjemline Y, Laux D, Levy M, Simonneau G, Carotti A, Humbert M, Bonnet D. Palliative Potts shunt for the treatment of children with drug-refractory pulmonary arterial hypertension: updated data from the first 24 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2015;**47**:e105–e110.
307. Esch JJ, Shah PB, Cockrill BA, Farber HW, Landzberg MJ, Mehra MR, Mullen MP, Opatowsky AR, Waxman AB, Lock JE, Marshall AC. Transcatheter Potts shunt creation in patients with severe pulmonary arterial hypertension: initial clinical experience. *J Heart Lung Transplant* 2013;**32**:381–387.
308. Ploegstra MJ, Douwes JM, Roofthoof MT, Zijlstra WM, Hillege HL, Berger RM. Identification of treatment goals in paediatric pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2014;**44**:1616–1626.
309. Galiè N, Manes A, Palazzini M, Negro L, Marinelli A, Gambetti S, Mariucci E, Dotti 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.
310. 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.
311. 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.
312. 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.
313. Hopkins WE, Ochoa LL, Richardson GW, Trulock EP. Comparison of the hemodynamics and survival of adults with severe primary pulmonary hypertension or Eisenmenger syndrome. *J Heart Lung Transplant* 1996;**15**:100–105.
314. Manes A, Palazzini M, Leci E, Bacchi Reggiani ML, Branzi A, Galiè N. Current era survival of patients with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease: a comparison between clinical subgroups. *Eur Heart J* 2014;**35**:716–724.
315. Hopkins WE. The remarkable right ventricle of patients with Eisenmenger syndrome. *Coron Artery Dis* 2005;**16**:19–25.
316. Diller GP, Gatzoulis MA. Pulmonary vascular disease in adults with congenital heart disease. *Circulation* 2007;**115**:1039–1050.
317. Moller JH, Patton C, Varco RL, Lillehei CW. Late results (30 to 35 years) after operative closure of isolated ventricular septal defect from 1954 to 1960. *Am J Cardiol* 1991;**68**:1491–1497.
318. van Albada ME, Berger RM. Pulmonary arterial hypertension in congenital cardiac disease – the need for refinement of the Evian-Venice classification. *Cardiol Young* 2008;**18**:10–17.
319. Schulze-Neick I, Beghetti M. Classifying pulmonary hypertension in the setting of the congenitally malformed heart – cleaning up a dog's dinner. *Cardiol Young* 2008;**18**:22–25.
320. Lopes AA, Leary PW. Measurement, interpretation and use of hemodynamic parameters. *Cardiol Young* 2009;**19**(Suppl 1):8–12.
321. Broberg CS, Ujita M, Prasad S, 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.
322. Gatzoulis MA, Beghetti M, Galiè 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.
323. Zuckerman WA, Leaderer D, Rowan CA, Mituniewicz JD, Rosenzweig EB. Ambrisentan for pulmonary arterial hypertension due to congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2011;**107**:1381–1385.
324. Mukhopadhyay S, Sharma M, Ramakrishnan S, 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.
325. Khanna D, Gladue H, Channick R, Chung L, Distler O, Furst DE, Hachulla E, Humbert M, Langleben D, Mathai SC, Saggarr R, Visovatti S, Altork N, Townsend W, FitzGerald J, McLaughlin JV. Recommendations for screening

- and detection of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension. *Arthritis Rheum* 2013;**65**:3194–3201.
326. Gashouta MA, Humbert M, Hassoun PM. Update in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension. *Presse Med* 2014;**43**:e293–e304.
  327. Coghlan JG, Denton CP, Gruenig E, Bonderman D, Distler O, Khanna D, Muller-Ladner U, Pope JE, Vonk MC, Doelberg M, Chadha-Boreham H, Heinzl H, Rosenberg DM, McLaughlin VV, Seibold JR. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis:the DETECT study. *Ann Rheum Dis* 2014;**73**:1340–1349.
  328. Humbert M, Yaici A, de Groote P, Montani D, Sitbon O, Launay D, Gressin V, Guillemin L, Clerson P, Simonneau G, Hachulla E. Screening for pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis:clinical characteristics at diagnosis and long-term survival. *Arthritis Rheum* 2011;**63**:3522–3530.
  329. Hao YJ, Jiang X, Zhou W, Wang Y, Gao L, Wang Y, Li GT, Hong T, Huo Y, Jing ZC, Zhang ZL. Connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension in Chinese patients. *Eur Respir J* 2014;**44**:963–972.
  330. Hachulla E, Carpentier P, Gressin V, Diot E, Allanore Y, Sibilia J, Launay D, Mouthon L, Jegou P, Cabane J, de Groote P, Chabrol A, Lazareth I, Guillemin L, Clerson P, Humbert M, ItinerAIR-Sclerodermie Study Investigators. Risk factors for death and the 3-year survival of patients with systemic sclerosis:the French ItinerAIR-Sclerodermie study. *Rheumatology* 2009;**48**:304–308.
  331. Avouac J, Airo P, Meune C, Beretta C, Dieude P, Caramaschi P, Cappelli S, Diot E, Vacca A, Cracowski JL, Sibilia J, Kahan A, Matucci-Cerinic M, Allanore Y. Prevalence of pulmonary hypertension in systemic sclerosis in European Caucasians and metaanalysis of 5 studies. *J Rheumatol* 2010;**37**:2290–2298.
  332. Gunther S, Jais X, Maitre S, Berezne A, Dorfmueller P, Seferian A, Savale L, Mercier O, Fadel E, Sitbon O, Mouthon L, Simonneau G, Humbert M, Montani D. Computed tomography findings of pulmonary venoocclusive disease in scleroderma patients presenting with precapillary pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum* 2012;**64**:2995–3005.
  333. Coghlan G. Does left heart disease cause most systemic sclerosis associated pulmonary hypertension? *Eur Respir J* 2013;**42**:888–890.
  334. Humbert M, Sitbon O, Yaici A, Montani D, O'Callaghan DS, Jais X, Parent F, Savale L, Natali D, Günther S, Chaouat A, Chabot F, Cordier JF, Habib G, Gressin V, Jing ZC, Souza R, Simonneau G. Survival in incident and prevalent cohorts of patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2010;**36**:549–555.
  335. Fisher MR, Mathai SC, Champion HC, Girgis RE, Hosten-Harris T, Hummers L, Krishnan JA, Wigley F, Hassoun PM. Clinical differences between idiopathic and scleroderma-related pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum* 2006;**54**:3043–3050.
  336. Launay D, Sitbon O, Hachulla E, Mouthon L, Gressin V, Rottat L, Clerson P, Cordier JF, Simonneau G, Humbert M. Survival in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Ann Rheum Dis* 2013;**72**:1940–1946.
  337. O'Callaghan DS, Dorfmueller P, Jais X, Mouthon L, Sitbon O, Simonneau G, Humbert M, Montani D. Pulmonary veno-occlusive disease:the bete noire of pulmonary hypertension in connective tissue diseases? *Presse Med* 2011;**40**:e65–e78.
  338. Demling RH, Smith M, Gunther R, Flynn JT, Gee MH. Pulmonary injury and prostaglandin production during endotoxemia in conscious sheep. *Am J Physiol* 1981;**240**:H348–H353.
  339. 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.
  340. Avouac J, Wipff J, Kahan A, Allanore Y. Effects of oral treatments on exercise capacity in systemic sclerosis related pulmonary arterial hypertension:a meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2008;**67**:808–814.
  341. Launay D, Savale L, Berezne A, Le PJ, Hachulla E, Mouthon L, Sitbon O, Lambert B, Gaudric M, Jais X, Stephan F, Hatron PY, Lamblin N, Vignaux O, Cottin V, Farge D, Wallaert B, Guillemin L, Simonneau G, Mercier O, Fadel E, Darteville P, Humbert M, Mussot S. Lung and heart-lung transplantation for systemic sclerosis patients. A monocentric experience of 13 patients, review of the literature and position paper of a multidisciplinary working group. *Presse Med* 2014;**43**:e345–e363.
  342. Hoepfer MM, Krowka MJ, Strassburg CP. Portopulmonary hypertension and hepa-topulmonary syndrome. *Lancet* 2004;**363**:1461–1468.
  343. Zopey R, Susanto I, Barjaktarevic I, Wang T. Transition from hepatopulmonary syndrome to portopulmonary hypertension:a case series of 3 patients. *Case Rep Pulmonol* 2013;**2013**:561870.
  344. Krowka MJ, Swanson KL, Frantz RP, McGoon MD, Wiesner RH. Portopulmonary hypertension:results from a 10-year screening algorithm. *Hepatology* 2006;**44**:1502–1510.
  345. Kawut SM, Krowka MJ, Trotter JF, Roberts KE, Benza RL, Badesch DB, Taichman DB, Horn EM, Zacks S, Kaplowitz N, Brown RS Jr, Fallon MB. Clinical risk factors for portopulmonary hypertension. *Hepatology* 2008;**48**:196–203.
  346. Roberts KE, Fallon MB, Krowka MJ, Brown RS, Trotter JF, Peter I, Tighiouart H, Knowles JA, Rabinowitz D, Benza RL, Badesch DB, Taichman DB, Horn EM, Zacks S, Kaplowitz N, Kawut SM. Genetic risk factors for portopulmonary hypertension in patients with advanced liver disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;**179**:835–842.
  347. Krowka MJ, Miller DP, Barst RJ, Taichman D, Dweik RA, Badesch DB, McGoon MD. Portopulmonary hypertension:a report from the US-based REVEAL Registry. *Chest* 2012;**141**:906–915.
  348. Le Pavec J, Souza R, Herve P, Lebrec D, Savale L, Tcherakian C, Jais X, Yaici A, Humbert M, Simonneau G, Sitbon O. Portopulmonary hypertension:survival and prognostic factors. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;**178**:637–643.
  349. Provencher S, Herve P, Jais X, Lebrec D, Humbert M, Simonneau G, Sitbon O. Deteriorous effects of beta-blockers on exercise capacity and hemodynamics in patients with portopulmonary hypertension. *Gastroenterology* 2006;**130**:120–126.
  350. Hoepfer MM, Seyfarth HJ, Hoeffken G, Wirtz X, Spiekeroetter E, Pletz MW, Welte T, Halank M. Experience with inhaled iloprost and bosentan in portopulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2007;**30**:1096–1102.
  351. Halank M, Knudsen L, Seyfarth HJ, Ewert R, Wiedemann B, Kolditz M, Hoffken G, Hoepfer MM. Ambrisentan improves exercise capacity and symptoms in patients with portopulmonary hypertension. *Z Gastroenterol* 2011;**49**:1258–1262.
  352. Reichenberger F, Voswinkel 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.
  353. 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.
  354. Swanson KL, Wiesner RH, Nyberg SL, Rosen CB, Krowka MJ. Survival in portopulmonary hypertension:Mayo Clinic experience categorized by treatment subgroups. *Am J Transplant* 2008;**8**:2445–2453.
  355. Sakai T, Planinsic RM, Mathier MA, de Vera ME, Venkataraman R. Initial experience using continuous intravenous treprostinil to manage pulmonary arterial hypertension in patients with end-stage liver disease. *Transpl Int* 2009;**22**:554–561.
  356. Savale L, Magnier R, Le Pavec J, Jais X, Montani D, O'Callaghan DS, Humbert M, Dingemans J, Simonneau G, Sitbon O. Efficacy, safety and pharmacokinetics of bosentan in portopulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2013;**41**:96–103.
  357. Humbert M, Segal ES, Kiely DG, Carlsen J, Schwirer B, Hoepfer MM. Results of European post-marketing surveillance of bosentan in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2007;**30**:338–344.
  358. Kia L, Shah SJ, Wang E, Sharma D, Selvaraj S, Medina C, Cahan J, Mahon H, Levitsky J. Role of pretransplant echocardiographic evaluation in predicting outcomes following liver transplantation. *Am J Transplant* 2013;**13**:2395–2401.
  359. Krowka MJ, Plevak DJ, Findlay JY, Rosen CB, Wiesner RH, Krom RA. Pulmonary hemodynamics and perioperative cardiopulmonary-related mortality in patients with portopulmonary hypertension undergoing liver transplantation. *Liver Transplant* 2000;**6**:443–450.
  360. Ashfaq M, Chinnakotla S, Rogers L, Ausloos K, Saadeh S, Klintmalm GB, Ramsay M, Davis GL. The impact of treatment of portopulmonary hypertension on survival following liver transplantation. *Am J Transplant* 2007;**7**:1258–1264.
  361. Raevens S, De Pauw M, Reyntjens K, Geerts A, Verhelst X, Berrevoet F, Rogiers X, Troisi RI, Van Vlierberghe H, Colle I. Oral vasodilator therapy in patients with moderate to severe portopulmonary hypertension as a bridge to liver transplantation. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013;**25**:495–502.
  362. Plotkin JS, Kuo PC, Rubin LJ, Gaine S, Howell CD, Laurin J, Njoku MJ, Lim JW, Johnson LB. Successful use of chronic epoprostenol as a bridge to liver transplantation in severe portopulmonary hypertension. *Transplantation* 1998;**65**:457–459.
  363. Austin MJ, McDougall NI, Wendon JA, Sizer E, Knisely AS, Rela M, Wilson C, Callender ME, O'Grady JG, Heneghan MA. Safety and efficacy of combined use of sildenafil, bosentan, and iloprost before and after liver transplantation in severe portopulmonary hypertension. *Liver Transplant* 2008;**14**:287–291.
  364. Grannas G, Neipp M, 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.
  365. Robalino BD, Moodie DS. Association between primary pulmonary hypertension and portal hypertension:analysis of its pathophysiology and clinical, laboratory and hemodynamic manifestations. *J Am Coll Cardiol* 1991;**17**:492–498.
  366. Barbaro G, Lucchini A, Pellicelli AM, 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.
  367. Degano B. HIV-associated pulmonary arterial hypertension:survival and prognostic factors in the modern therapeutic era. *AIDS* 2010;**24**:67–75.
  368. Opravil M, Pechère M, Speich R, 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.
  369. Sitbon O, Lascoux-Combe C, Delfraissy JF, Yeni PG, Raffi F, De Zuttere D, 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.
  370. 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.

371. Montani D, Achouh L, Dorfmueller P, Le Pavec J, Sztrymf B, Tcherakian C, Rabiller A, Haque R, Sitbon O, Jais X, Dartevielle P, Maitre S, Capron F, Musset D, Simonneau G, Humbert M. Pulmonary veno-occlusive disease: clinical, functional, radiologic, and hemodynamic characteristics and outcome of 24 cases confirmed by histology. *Medicine (Baltimore)* 2008;**87**:220–233.
372. Lantuejoul S, Sheppard MN, Corrin B, Burke MM, Nicholson AG. Pulmonary veno-occlusive disease and pulmonary capillary hemangiomas: a clinicopathologic study of 35 cases. *Am J Surg Pathol* 2006;**30**:850–857.
373. Humbert M, Maitre S, Capron F, Rain B, Musset D, Simonneau G. Pulmonary edema complicating continuous intravenous prostacyclin in pulmonary capillary hemangiomas. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;**157**:1681–1685.
374. Mandel J, Mark EJ, Hales CA. Pulmonary veno-occlusive disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;**162**:1964–1973.
375. Langleben D, Heneghan JM, Batten AP, Wang NS, Fitch N, Schlesinger RD, Guerraty A, Rouleau JL. Familial pulmonary capillary hemangiomas resulting in primary pulmonary hypertension. *Ann Intern Med* 1988;**109**:106–109 [published erratum appears in *Ann Intern Med* 1988;**109**:439].
376. Best DH, Sumner KL, Austin ED, Chung WK, Brown LM, Borczuk AC, Rosenzweig EB, Bayrak-Toydemir P, Mao R, Cahill BC, Tazelaar HD, Leslie KO, Hemnes AR, Robbins IM, Elliott CG. EIF2AK4 mutations in pulmonary capillary hemangiomas. *Chest* 2014;**145**:231–236.
377. Seferian A, Helal B, Jais X, Girerd B, Price LC, Gunther S, Savale L, Dorfmueller P, Parent F, Sitbon O, Humbert M, Simonneau G, Montani D. Ventilation/perfusion lung scan in pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J* 2012;**40**:75–83.
378. 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.
379. Montani D, Jais X, Price LC, Achouh L, Degano B, Mercier O, Mussot S, Fadel E, Dartevielle P, Sitbon O, Simonneau G, Humbert M. Cautious epoprostenol therapy is a safe bridge to lung transplantation in pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J* 2009;**34**:1348–1356.
380. Fang JC, DeMarco T, Givertz MM, Borlaug BA, Lewis GD, Rame JE, Gomberg-Maitland M, Murali S, Frantz RP, McGlothlin D, Horn EM, Benza RL. World Health Organization Pulmonary Hypertension Group 2: pulmonary hypertension due to left heart disease in the adult—a summary statement from the Pulmonary Hypertension Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2012;**31**:913–933.
381. Ghio S, Gavazzi A, Campana C, Inerra 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.
382. Thenappan T, Shah SJ, Gomberg-Maitland M, Collander B, Vallakati A, Shroff P, Rich S. Clinical characteristics of pulmonary hypertension in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2011;**4**:257–265.
383. Robbins IM, Newman JH, Johnson RF, Hemnes AR, Fremont RD, Piana RN, Zhao DX, Byrne DW. Association of the metabolic syndrome with pulmonary venous hypertension. *Chest* 2009;**136**:31–36.
384. Bursi F, McNallan SM, Redfield MM, Nkomo VT, Lam CS, Weston SA, Jiang R, Roger VL. Pulmonary pressures and death in heart failure: a community study. *J Am Coll Cardiol* 2012;**59**:222–231.
385. Gerges C, Gerges M, Lang MB, Zhang Y, Jakowitsch J, Probst P, Maurer G, Lang IM. Diastolic pulmonary vascular pressure gradient: a predictor of prognosis in “out-of-proportion” pulmonary hypertension. *Chest* 2013;**143**:758–766.
386. Moraes DL, Colucci WS, Givertz MM. Secondary pulmonary hypertension in chronic heart failure: the role of the endothelium in pathophysiology and management. *Circulation* 2000;**102**:1718–1723.
387. Rapp AH, Lange RA, Cigarroa JE, Keeley EC, Hillis LD. Relation of pulmonary arterial diastolic and mean pulmonary arterial wedge pressures in patients with and without pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 2001;**88**:823–824.
388. Miller WL, Grill DE, Borlaug BA. Clinical features, hemodynamics, and outcomes of pulmonary hypertension due to chronic heart failure with reduced ejection fraction: pulmonary hypertension and heart failure. *JACC Heart Fail* 2013;**1**:290–299.
389. Tampakakis E, Leary PJ, Selby VN, De Marco T, Cappola TP, Felker GM, Russell SD, Kasper EK, Tedford RJ. The diastolic pulmonary gradient does not predict survival in patients with pulmonary hypertension due to left heart disease. *JACC Heart Fail* 2015;**3**:9–16.
390. Pellegrini P, Rossi A, Pasotti M, Raineri C, Ciccoira M, Bonapace S, Dini FL, Temporelli PL, Vassanelli C, Vanderpool R, Naeije R, Ghio S. Prognostic relevance of pulmonary arterial compliance in patients with chronic heart failure. *Chest* 2014;**145**:1064–1070.
391. Chatterjee NA, Lewis GD. Characterization of pulmonary hypertension in heart failure using the diastolic pressure gradient: limitations of a solitary measurement. *JACC Heart Fail* 2015;**3**:17–21.
392. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA, Jaarsma T, Kober L, Lip GY, Maggioni AP, Parkhomenko A, Pieske BM, Popescu BA, Ronnevik PK, Rutten FH, Schwinger J, Seferovic P, Stepinska J, Trindade PT, Voors AA, Zannad F, Zeiher A. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012;**33**:1787–1847.
393. Khush KK, Tasissa G, Butler J, McGlothlin D, De MT. Effect of pulmonary hypertension on clinical outcomes in advanced heart failure: analysis of the Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness (ESCAPE) database. *Am Heart J* 2009;**157**:1026–1034.
394. Patel ND, Weiss ES, Schaffer J, Ullrich SL, Rivard DC, Shah AS, Russell SD, Conte JV. Right heart dysfunction after left ventricular assist device implantation: a comparison of the pulsatile HeartMate I and axial-flow HeartMate II devices. *Ann Thorac Surg* 2008;**86**:832–840.
395. Torre-Amione G, Southard RE, Loebe MM, Youker KA, Bruckner B, Estep JD, Tierney M, Noon GP. Reversal of secondary pulmonary hypertension by axial and pulsatile mechanical circulatory support. *J Heart Lung Transplant* 2010;**29**:195–200.
396. Barnett CF, DeMarco T. Pulmonary hypertension associated with left-sided heart disease. *Heart Fail Clin* 2012;**8**:447–459.
397. Bonderman D, Ghio S, Felix SB, Ghofrani HA, Michelakis E, Mitrovic V, Oudiz RJ, Boatef F, Scalise AV, Roessig L, Semigran MJ. Riociguat for patients with pulmonary hypertension caused by systolic left ventricular dysfunction: a phase IIb double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-ranging hemodynamic study. *Circulation* 2013;**128**:502–511.
398. Oswald-Mammoser M, Weitzenblum E, Quiox E, Moser G, Chaouat A, Charpentier C, Kessler R. Prognostic factors in COPD patients receiving long-term oxygen therapy. Importance of pulmonary artery pressure. *Chest* 1995;**107**:1193–1198.
399. Kessler R, Fallier M, Weitzenblum E, Chaouat A, Aykut A, Ducolone A, Ehrhart M, Oswald-Mammoser M. “Natural history” of pulmonary hypertension in a series of 131 patients with chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;**164**:219–224.
400. Lettieri CJ, Nathan SD, Barnett SD, Ahmad S, Shorr AF. Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2006;**129**:746–752.
401. Thabut G, Dauriat G, Stern JB, Logeart D, Levy 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.
402. Chaouat A, Bugnet AS, Kadaoui N, Schott R, Enache I, Ducolone 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.
403. 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.
404. Fisher MR, Forfia PR, Chamera E, Hosten-Harris T, Champion HC, Girgis RE, Corretti MC, Hassoun PM. Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;**179**:615–621.
405. Nathan SD, Shlobin OA, Barnett SD, Sagar R, Belperio JA, Ross DJ, Ahmad S, Sagar R, Libre E, Lynch JP III, Zisman DA. Right ventricular systolic pressure by echocardiography as a predictor of pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2008;**102**:1305–1310.
406. Agusti AG, Barbera JA, Roca J, 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.
407. 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.
408. Simonneau G, Escourrou P, Duroux P, Lockhart A. Inhibition of hypoxic pulmonary vasoconstriction by nifedipine. *N Engl J Med* 1981;**304**:1582–1585.
409. Morrell NW, Higham MA, Phillips PG, Shakur BH, Robinson PJ, Beddoes RJ. Pilot study of losartan for pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* 2005;**6**:88–95.
410. Saadjan A, Philip-Joet F, Paganelli F, Arnaud A, Levy S. Long-term effects of cicle-tanine on secondary pulmonary hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998;**31**:364–371.
411. Stolz D, Rasch H, Linka A, Di Valentino M, Meyer A, Brutsche M, Tamm M. A randomised, controlled trial of bosentan in severe COPD. *Eur Respir J* 2008;**32**:619–628.
412. Blanco I, Gimeno E, Munoz PA, Pizarro S, Gistau C, Rodriguez-Roisin R, Roca J, Barbera JA. Hemodynamic and gas exchange effects of sildenafil in patients with chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;**181**:270–278.
413. Zisman DA, Schwarz M, Anstrom KJ, Collard HR, Flaherty KR, Hunninghake GW. A controlled trial of sildenafil in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2010;**363**:620–628.
414. Blanco I, Santos S, Gea J, Guell R, Torres F, Gimeno-Santos E, Rodriguez DA, Vilario J, Gomez B, Roca J, Barbera JA. Sildenafil to improve respiratory rehabilitation outcomes in COPD: a controlled trial. *Eur Respir J* 2013;**42**:982–992.
415. Lederer DJ, Bartels MN, Schluger NW, Brogan F, Jellen P, Thomashow BM, Kawut SM. Sildenafil for chronic obstructive pulmonary disease: a randomized crossover trial. *COPD* 2012;**9**:268–275.
416. Goudie AR, Lipworth BJ, Hopkinson PJ, Wei L, Struthers AD. Tadalafil in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2014;**2**:293–300.

417. Lang IM, Pesavento R, Bonderman D, Yuan JX. Risk factors and basic mechanisms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a current understanding. *Eur Respir J* 2013;**41**:462–468.
418. Guerin L, Couturaud F, Parent F, Revel MP, Gillaizeau F, Planquette B, Pontal D, Guegan M, Simonneau G, Meyer G, Sanchez O. Prevalence of chronic thrombo-embolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. Prevalence of CTEPH after pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2014;**112**:598–605.
419. Pepke-Zaba J, Jansa P, Kim NH, Naeije R, Simonneau G. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: role of medical therapy. *Eur Respir J* 2013;**41**:985–990.
420. Madani MM, Wittine LM, Auger WR, Fedullo PF, Kerr KM, Kim NH, Test VJ, Kriett JM, Jamieson SW. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension in pediatric patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;**141**:624–630.
421. Pepke-Zaba J, Hoepfer MM, Humbert M. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: advances from bench to patient management. *Eur Respir J* 2013;**41**:8–9.
422. Lang IM, Simonneau G, Pepke-Zaba JW, Mayer E, Ambroz D, Blanco I, Torbicki A, Mellemkjaer S, Yaici A, Delcroix M. Factors associated with diagnosis and operability of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. A case-control study. *Thromb Haemost* 2013;**110**:83–91.
423. Lang IM, Plank C, Sadushi-Kolici R, Jakowitsch J, Klepetko W, Maurer G. Imaging in pulmonary hypertension. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010;**3**:1287–1295.
424. Hoepfer MM, Mayer E, Simonneau G, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2006;**113**:2011–2020.
425. Sherrick AD, Swensen SJ, Hartman TE. Mosaic pattern of lung attenuation on CT scans: frequency among patients with pulmonary artery hypertension of different causes. *Am J Roentgenol* 1997;**169**:79–82.
426. Ley S, Ley-Zaporozhan J, Pitton MB, Schneider J, Wirth GM, Mayer E, Duber C, Kreitner KF. Diagnostic performance of state-of-the-art imaging techniques for morphological assessment of vascular abnormalities in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). *Eur Radiol* 2012;**22**:607–616.
427. Sugiyama M, Fukuda T, Sanda Y, Morita Y, Higashi M, Ogo T, Tsuji A, Demachi J, Nakanishi N, Naito H. Organized thrombus in pulmonary arteries in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: imaging with cone beam computed tomography. *Jpn J Radiol* 2014;**32**:375–382.
428. Shure D, Gregoratos G, Moser KM. Fiberoptic angioscopy: role in the diagnosis of chronic pulmonary arterial obstruction. *Ann Intern Med* 1985;**103**:844–850.
429. Skoro-Sajer N, Marta G, Gerges C, Hlavin G, Nierlich P, Taghavi S, Sadushi-Kolici R, Klepetko W, Lang IM. Surgical specimens, haemodynamics and long-term outcomes after pulmonary endarterectomy. *Thorax* 2014;**69**:116–122.
430. Mayer E, Jenkins D, Lindner J, D'Armini A, Kloek J, Meyns B, Ilkjaer LB, Klepetko W, Delcroix M, Lang I, Pepke-Zaba J, Simonneau G, Dartevelle P. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;**141**:702–710.
431. Madani MM, Auger WR, Pretorius V, Sakakibara N, Kerr KM, Kim NH, Fedullo PF, Jamieson SW. Pulmonary endarterectomy: recent changes in a single institution's experience of more than 2,700 patients. *Ann Thorac Surg* 2012;**94**:97–103.
432. Jenkins D, Mayer E, Sreanot N, Madani M. State-of-the-art chronic thrombo-embolic pulmonary hypertension diagnosis and management. *Eur Respir Rev* 2012;**21**:32–39.
433. Vuylsteke A, Sharples L, Charman G, Kneeshaw J, Tsui S, Dunning J, Wheaton E, Klein A, Arrowsmith J, Hall R, Jenkins D. Circulatory arrest versus cerebral perfusion during pulmonary endarterectomy surgery (PEACOG): a randomised controlled trial. *Lancet* 2011;**378**:1379–1387.
434. Thistlethwaite PA, Madani MM, Kemp AD, Hartley M, Auger WR, Jamieson SW. Venovenous extracorporeal life support after pulmonary endarterectomy: indications, techniques, and outcomes. *Ann Thorac Surg* 2006;**82**:2139–2145.
435. Berman M, Tsui S, Vuylsteke A, Snell A, Colah S, Latimer R, Hall R, Arrowsmith JE, Kneeshaw J, Klein AA, Jenkins DP. Successful extracorporeal membrane oxygenation support after pulmonary thromboendarterectomy. *Ann Thorac Surg* 2008;**86**:1261–1267.
436. Mydin M, Berman M, Klein A, Tsui S, Dunning J, Valchanov K, Vuylsteke A, Jenkins DP. Extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to pulmonary end-arterectomy. *Ann Thorac Surg* 2011;**92**:e101–e103.
437. Hughes RJ, Jais X, Bonderman D, Suntharalingam J, Humbert M, Lang I, Simonneau G, Pepke-Zaba J. The efficacy of bosentan in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a 1-year follow-up study. *Eur Respir J* 2006;**28**:138–143.
438. Skoro-Sajer N, Bonderman D, Wiesbauer F, Harja E, Jakowitsch J, Klepetko W, Kneussl MP, Lang IM. Treprostinil for severe inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb Haemost* 2007;**5**:483–489.
439. 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 thrombo-embolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2007;**30**:922–927.
440. Jais X, D'Armini AM, Jansa P, Torbicki A, Delcroix M, Ghofrani HA, Hoepfer 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 iNopEtable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;**52**:2127–2134.
441. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, Hoepfer MM, Jansa P, Kim NH, Mayer E, Simonneau G, Wilkins MR, Fritsch A, Neuser D, Weimann G, Wang C. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2013;**369**:319–329.
442. Reesink HJ, Surie S, Kloek JJ, Tan HL, Tepaske R, Fedullo PF, Bresser P. Bosentan as a bridge to pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;**139**:85–91.
443. Feinstein JA, Goldhaber SZ, Lock JE, Ferndandes SM, Landzberg MJ. Balloon pulmonary angioplasty for treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2001;**103**:10–13.
444. Kataoka M, Inami T, Hayashida K, Shimura N, Ishiguro H, Abe T, Tamura Y, Ando M, Fukuda K, Yoshino H, Satoh T. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv* 2012;**5**:756–762.
445. Mizoguchi H, Ogawa A, Munemasa M, Mikouchi H, Ito H, Matsubara H. Refined balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thrombo-embolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv* 2012;**5**:748–755.
446. Sugimura K, Fukumoto Y, Satoh K, Nochioka K, Miura Y, Aoki T, Tatebe S, Miyamichi-Yamamoto S, Shimokawa H. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty markedly improves pulmonary hemodynamics and long-term prognosis in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J* 2012;**76**:485–488.
447. Inami T, Kataoka M, Shimura N, Ishiguro H, Yanagisawa R, Taguchi H, Fukuda K, Yoshino H, Satoh T. Pulmonary edema predictive scoring index (PEPSI), a new index to predict risk of reperfusion pulmonary edema and improvement of hemodynamics in percutaneous transluminal pulmonary angioplasty. *JACC Cardiovasc Interv* 2013;**6**:725–736.
448. Andreassen AK, Ragnarsson A, Gude E, Geiran O, Andersen R. Balloon pulmonary angioplasty in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Heart* 2013;**99**:1415–1420.
449. Rubin LJ, Hoepfer 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.
450. Peacock A. Pulmonary hypertension due to chronic hypoxia. *BMJ* 1990;**300**:763.
451. Recommendations on the management of pulmonary hypertension in clinical practice. *Heart* 2001;**86**(Suppl 1):i1–i13.
452. Consensus statement on the management of pulmonary hypertension in clinical practice in the UK and Ireland. *Thorax* 2008;**63**(Suppl 2):ii1–ii41.
453. Barbera JA, Escribano P, Morales P, Gomez MA, Oribe M, Martinez A, Roman A, Segovia J, Santos F, Subirana MT. [Standards of care in pulmonary hypertension. Consensus statement of the Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR) and the Spanish Society of Cardiology (SEC)]. *Rev Esp Cardiol* 2008;**61**:170–184.
454. Armstrong I, Rochnia N, Harries C, Bundock S, Yorke J. The trajectory to diagnosis with pulmonary arterial hypertension: a qualitative study. *BMJ Open* 2012;**2**:e000806.
455. Ghofrani HA, Distler O, Gerhardt F, Gorenflo M, Grunig E, Haefeli WE, Held M, Hoepfer MM, Kahler CM, Kaemmerer H, Klose H, Kollner V, Kopp B, Mebus S, Meyer A, Miera O, Pittrow D, Riemekasten G, Rosenkranz S, Schranz D, Voswinckel R, Olschewski H. Treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH): updated Recommendations of the Cologne Consensus Conference 2011. *Int J Cardiol* 2011;**154**(Suppl 1):S20–S33.
456. Vachieri JL, Gaine S. Challenges in the diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev* 2012;**21**:313–320.