

2015 ESC/ERS Ghidul pentru diagnosticul și tratamentul hipertensiunii pulmonare

Grupul de lucru pentru Diagnosticul și Tratamentul Hipertensiunii pulmonare al Societății Europene de Cardiologie (ESC) și al Societății Europene pentru Probleme Respiratorii (SEPR)

Sprijit de: Asociația Europeană de Cardiologie Pediatrică și Congenitală (AEPC), Societatea Internațională de Transplant de Cord și de Plămâni (ISHLT)

Autorii/ Membrii Grupului de Lucru: Nazzareno Galie* (Conducătorul Grupului ESC) (Italia), Marc Humbert*^{ka} (Conducătorul ERS) (Franța), Jean-Luc Vachier^c (Belgia), Simon Gibbs (Marea Britanie), Irene Lang (Austria), Adam Torbicki (Polonia), Gérald Simonneau (Franța), Andrew Peacock^a (Marea Britanie), Anton Vonk Noordegraaf^a (Olanda), Maurice Beghetti^b (Elveția), Ardeschir Ghofrani^a (Germania), Miguel Angel Gomez Sanchez (Spania), Georg Hansmann^b (Germania), Walter Klepetko^c (Austria), Patrizio Lancellotti (Belgia), Marco Matucci^d (Italia), Theresa McDonough (Marea Britanie), Luc A. Pierard (Belgia), Pedro T. Trindade (Elveția), Maurizio Zompatori^e (Italia) și Marius Hoepfer^a (Germania).

*Adresa pentru corespondență: Nazzareno Galie, Departamentul de Medicină Experimentală, Diagnostic și de Specialitate-DIMES, Universitatea din Bologna, Via Massarenti, 9, 40138 Bologna, Italia. Tel: +39 051 349 858, Fax: +39 051 344 859, Email: nazzareno.galie@unibo.it

Marc Humbert, Secția de Pneumologie, Spitalul Bicêtre, Universitatea Paris-Sud, Asistență a Spitalului Public din Paris, strada Général Leclerc 78, 94270 Le Kremlin-Bicêtre, Franța; Tel: +33 145217972, Fax: +33 145217971, Email: marc.humbert@aphp.fr

Comitetul ESC pentru Ghiduri Practice (CGP) și documentul Societății Naționale de Cardiologie: se regăsește în Appendix.

^aReprezentând European Respiratory Society; ^bReprezentând Asociația Europeană de Cardiologie Pediatrică și Congenitală; ^cReprezentând Societatea Internațională de Transplant de Cord și de Plămâni; ^dReprezentând Liga Europeană de Luptă împotriva Reumatismului; și ^eReprezentând Societatea Europeană de Radiologie.

Entitățile ESC care au participat la elaborarea prezentului document:

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

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

Grupurile de Lucru ESC: Cardiovascular Pharmacotherapy, Cardiovascular Surgery, Grown-up Congenital Heart Disease, Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function, Valvular Heart Disease

Conținutul acestor ghiduri ale European Society of Cardiology (ESC) a fost publicat pentru uz personal și educațional. Nu este autorizată utilizarea comercială. Nicio parte a ghidurilor ESC nu poate fi tradusă sau reprodusă sub nici o formă fără permisiunea scrisă a ESC. Permisuniunea poate fi obținută pe baza prezentării unei cereri scrise la Oxford University Press, editorul European Heart Journal sau de la European Respiratory Journal și părții autorizate să se ocupe de astfel de permisiuni în numele ESC.

Declarație. Ghidurile ESC/ERS reprezintă punctul de vedere al ESC și al ERS și au fost realizate după o analiză atentă a dovezilor științifice și medicale disponibile în momentul în care au fost scrise. ESC și ERS nu sunt responsabile în eventualitatea unei contradicții, discrepanțe și/sau ambiguități între ghidurile ESC/ERS și alte recomandări oficiale sau ghiduri elaborate de alte autorități în sănătate, mai ales cu privire la îngrijirile medicale și la strategiile terapeutice. Medicii sunt încurajați să ia în considerare pe deplin ghidurile ESC/ERS atunci când își exercită judecata lor clinică, ca de altfel și în cursul implementării programelor de prevenție, de diagnostic și de terapie; cu toate acestea, ghidurile nu se suprapun peste responsabilitatea individuală a profesioniștilor din domeniul sănătății de a lua decizii adecvate în circumstanțe individuale în consultarea pacienților. De asemenea, ESC/ERS recomandă profesioniștilor în sănătate de a lua în considerare recomandările oficiale și ghidurile elaborate de autoritatea publică competentă, pentru a judeca fiecare caz în parte conform datelor științifice disponibile, luând în considerare obligațiile morale și profesionale. Este, de asemenea, responsabilitatea medicilor de a verifica normele și reglementările aplicabile la medicamente și dispozitive în momentul prescripției.

Publicat cu suportul European Society of Cardiology. Toate drepturile rezervate. © 2015 European Society of Cardiology & European Respiratory Society.

Acest document este publicat concomitent în *European Heart Journal* (10.1093/eurheartj/ehv317) și în *European Respiratory Journal* (10.1183/13993003.01032-2015). Articolele sunt identice, cu excepția diferențelor minore de formulare și stil, în încercarea de a menține stilul fiecărei reviste în parte. Citațiile pot fi utilizate folosind acest articol.

Referenții documentului: Victor Aboyands (Coordonatorul CGP)(Franța), Antonio Vaz Carneiro (Coordonator CPG) (Portugalia), Stephan Achenbach (Germania), Stefan Agewall (Norvegia), Yannick Allanore^d (Franța), Riccardo Asteggiano (Italia), Luigi Paolo Badano (Italia), Joan Albert Barbera^a (Spania), Hélène Bouvaist (Franța), Héctor Bueno (Spania), Robert A. Byrne (Germania), Scipione Carerj (Italia), Graça Castro (Portugalia), Çetin Erol (Turcia), Volkmar Falk (Germania), Christian Funck-Brentano (Franța), Matthias Gorenflo^b (Germania), John Granton^c (Canada), Bernard Jung (Franța), David G. Kiely (Marea Britanie), Paulus Kirchhof (Germania/Marea Britanie), Barbro Kjellstrom (Suedia), Ulf Landmesser (Elveția), John Lekakis (Grecia), Christos Lionis (Grecia), Gregory Y.H. Lip (Marea Britanie), Stylianos E.Orfanos^a (Grecia), Myung H. Park (USA), Massimo F. Piepoli (Italia), Piotr Ponikowski (Polonia), Marie-Pierre Revel^e (Franța), David Rigau^a (metodologist ERS) (Olanda), Stephan Rosenkranz (Germania), Heinz Völler (Germania) și Jose Luis Zamorano (Spania).

Declarațiile tuturor experților implicați în realizarea acestui ghid sunt disponibile pe site-ul ESC <http://www.escardio.org/guidelines>

Cuvinte-cheie: Ghiduri • Hipertensiune pulmonară • Hipertensiune pulmonară arterială • Hipertensiunea pulmonară cronică post-tromboembolică • Boli cardiace congenitale • Boli de țesut conjunctiv • Insuficiență cardiacă • Insuficiență respiratorie • Antagoniști ai receptorilor de endotelină • Inhibitor de fosfodiesterază tip 5 • Analozi de prostacilină • Boli pulmonare • Boli ale cordului stâng

Traducerea a fost efectuată de către Daniela Peneș, Cristina Japie, Andreea Rachieru, Mihai Stancu, sub coordonarea Grupului de Lucru de Hipertensiune Arterială, Președinte Prof. Dr. Daniela Bartoș, Secretar Dr. Elisabeta Bădilă.

CUPRINS

Abrevieri și acronime	43
1. Preambul.....	44
2. Introducere	46
3. Definiții și clasificări	46
3.1 Definiții	46
3.2 Clasificări	47
4. Aspectele epidemiologice și genetice ale hipertensiunii pulmonare	49
4.1 Epidemiologia și factorii de risc.....	49
4.2 Genetica.....	51
5. Diagnosticarea hipertensiunii pulmonare.....	51
5.1 Diagnostic.....	51
5.1.1 Prezentarea clinică	51
5.1.2 Electrocardiograma.....	53
5.1.3 Radiografia toracică	53
5.1.4 Testele funcționale pulmonare și gazele arteriale	53
5.1.5 Ecocardiografia.....	54
5.1.6 Scintigrafia pulmonară de ventilație și perfuzie	56
5.1.7 Tomografia computerizată de înaltă rezoluție, tomografia computerizată cu substanță de contrast și angiografia pulmonară.....	56
5.1.8 Rezonanța magnetică cardiacă (RMC).....	57
5.1.9 Testele sanguine și imunologice.....	57
5.1.10 Ecografia abdominală.....	58
5.1.11 Cateterismul cardiac drept și vasoreactivitatea	58
5.1.12 Testarea genetică.....	60
5.1 Algoritmul de diagnostic	61
6. Hipertensiunea arterială pulmonară (grupul I).....	62
6.1 Caracteristici clinice.....	62
6.2 Evaluarea severității.....	62
6.2.1 Parametrii clinici, imagistici și hemodinamici...	62
6.2.2 Capacitatea de efort	63
6.2.3 Markerii biochimici.....	63
6.2.4 Evaluarea prognostică și stratificarea riscului..	64
6.2.5 Definierea statusului pacientului	66
6.2.6 Țintele terapeutice și strategia de urmărire....	66
6.3 Terapie.....	66
6.3.1 Teste generale	67
6.3.1.1 Activitatea fizică și reabilitarea supervizată	67
6.3.1.2 Sarcina, tratamentul hormonal contraceptiv și post-menopauza	67
6.3.1.3 Intervenția chirurgicală.....	68
6.3.1.4 Prevenirea infecțiilor.....	68
6.3.1.5 Sprijinul psihosocial.....	68
6.3.1.6 Aderența la tratament.....	68
6.3.1.7 Călătoriile.....	68
6.3.1.8 Consiliere genetică.....	69
6.3.2 Terapie de suport	69
6.3.2.1 Anticoagulatele orale	69
6.3.2.2 Diureticele	69
6.3.2.3 Oxigenul	69
6.3.2.4 Digoxinul și alte medicamente pentru afecțiuni cardiovasculare.....	70
6.3.2.5 Anemia și statusul fierului în organism....	70
6.3.3 Tratamentul cu medicamente specifice	70
6.3.3.1 Blocante de canale de calciu	70
6.3.3.2 Antagoniștii de receptor de endotelină...	71
6.3.3.3 Inhibitorii de fosfodiesteraza tip 5 și stimulatorii de guanilat-ciclaza.....	71
6.3.3.4 Analozi de prostacilina și agoniști de receptor de prostacilină.....	72
6.3.3.5 Compuși și strategii experimentale.....	74
6.3.4 Terapie combinată	75
6.3.5 Interacțiuni medicamentoase.....	76
6.3.6 Septostomia atrială cu balon.....	77
6.3.7 Insuficiența ventriculară dreaptă avansată.....	77
6.3.7.1 Managementul în secția de terapie intensivă.....	77
6.3.7.2 Asistarea ventriculului drept.....	77
6.3.8 Transplantul.....	78
6.3.9 Algoritmul de tratament	79
6.3.10 Diagnosticul și tratamentul complicațiilor hipertensiunii pulmonare arteriale	81

6.3.10.1 Aritmiile.....	81
6.3.10.2 Hemoptiziile.....	81
6.3.10.3 Complicațiile mecanice.....	81
6.3.11 Probleme etice și îngrijirea în stadiile terminale	81
7. Subgrupuri specifice de hipertensiune pulmonară (arterială).....	82
7.1 Hipertensiunea pulmonară arterială în populația pediatrică.....	82
7.1.1 Diagnostic	82
7.1.2 Tratament.....	82
7.2 Hipertensiunea pulmonară arterială asociată bolilor cardiace congenitale la adult.....	83
7.2.1 Diagnostic	84
7.2.2 Tratament.....	84
7.3 Hipertensiunea pulmonară arterială asociată bolilor de țesut conjunctiv.....	85
7.3.1 Diagnostic	86
7.3.2 Tratament.....	86
7.4 Hipertensiunea pulmonară arterială asociată hipertensiunii portale	87
7.4.1 Diagnostic	87
7.4.2 Tratament.....	87
7.5 Hipertensiunea pulmonară arterială asociată infecției cu virusul imunodeficienței umane.....	88
7.5.1 Diagnostic	88
7.5.2 Tratament.....	88
7.6 Boala veno-ocluzivă pulmonară și hemangiomatoza capilară pulmonară.....	89
7.6.1 Diagnostic	89
7.6.2 Tratament.....	90
8. Hipertensiunea pulmonară asociată afecțiunilor cordului stâng (grupul 2).....	91
8.1 Diagnostic.....	92
8.2 Tratament.....	92
9. Hipertensiunea pulmonară asociată bolilor pulmonare sau/și hipoxiei pulmonare (grupul 3).....	93
9.1 Diagnostic.....	94
9.2 Tratament.....	94
10. Hipertensiunea pulmonară cronică tromboembolică (grupul 4).....	95
10.1 Diagnostic.....	95
10.2 Tratament.....	96
10.2.1 Chirurgical.....	96
10.2.2 Medicamentos	97
10.2.3 Intervențional.....	98
11. Hipertensiunea pulmonară datorată unor mecanisme neclare sau / și multifactoriale (grupul 5).....	99
12. Definiția unui centru de referință pentru hipertensiunea pulmonară	99
12.1 Facilitățile și abilitățile ce trebuie îndeplinite de către un centru de referință.....	99
13. De reținut.....	100
14. Web addenda.....	101

15. Appendix.....	101
16. Bibliografie.....	102

ABREVIERI ȘI ACRONIME

ALAT	alanin aminotransferaza
AD	atriul drept
AP	artera pulmonară
APCT	angiografie pulmonară prin tomografie computerizată
ARE	antagoniști ai receptorilor de endotelină
AS	atriul stâng
ASAT	aspartat aminotransferază
BAS	septostomia atrială cu balon
BCC	blocante ale canalelor de calciu
BCS	bolile cordului stâng
BMPR2	receptorul-tip 2 proteic morfogenetic osos
BNP	peptid natriuretic cerebral
BPA	angioplastie cu balon
BPOC	bronhopneumopatie obstructivă cronică
BREATHE	Bosentan Randomised trial of EndothelinAntagonist THERapy
BȚC	boală de țesut conjunctiv
BVOP	boala veno-ocluzivă pulmonară
CAVI	caveolina-1
CCD	cateterism cardiac drept
CFC	clasă funcțională
CF-OMS	clasa funcțională stabilită de Organizația Mondială a Sănătății
CHD	boală cardiacă congenitală
CPFE	combinația fibroză și emfizem pulmonar
CT	computer tomografie
DC	debit cardiac
DLCO	capacitatea de difuzie a monoxidului de carbon
EACI	European Association of Cardiovascular Imaging
EAP	endarterectomie pulmonară
ECG	electrocardiogramă
EIF2AK4	factorul 2 de inițiere a translocăției eucariotice a alfa-kinazei 4
EMA	European Medicines Agency
EP	embolie pulmonară
FDA US	Food and Drug Administration
FPI	fibroză pulmonară idiopatică
GCs	guanilat ciclază solubilă
GMPc	guanozin monofosfat ciclic
GPD	gradientul presiunii diastolice (PAP diastolică – PAWP medie)

GPT	gradientul presional transpulmonar (PAPm-PCB medie)
HAPA	hipertensiunea arterială pulmonară asociată
HCP	hemangiomatoza capilară pulmonară
HIV	virusul imunodeficienței umane
HRCT	computer tomografie de înaltă rezoluție
HTP	hipertensiune pulmonară
HTPA	hipertensiune pulmonară arterială
HTPAI	hipertensiunea arterială pulmonară idiopatică
HTP-Cpc	hipertensiune pulmonară combinată pre- și post-capilară
HTPCT	hipertensiunea pulmonară cronică post-tromboembolică
HTPE	hipertensiunea arterială pulmonară ereditară
HTPIM	hipertensiunea pulmonară arterială indusă de medicamente
HTP-Ipc	hipertensiunea pulmonară izolată post-capilară
HTPoP	hipertensiune porto-pulmonară
HTPPN	hipertensiunea pulmonară persistentă a nou-născutului
i.v.	intravenos
IC	index cardiac
IC-FRp	insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție prezervată
INR	international normalized ratio
NO	oxid nitric
NT-proBNP	fragmentul N-terminal al pro-peptidului natriuretic cerebral
NYHA	New York Heart Association
OMEC	oxigenare prin membrană extracorporeală
PaCO ₂	presiunea arterială în dioxid de carbon
PAD	presiunea în atriul drept
PaO ₂	presiunea arterială în oxigen
PAP	presiunea arterială pulmonară
PAPm	presiunea arterială pulmonară medie
PAPs	presiunea arterială pulmonară sistolică
PASP	presiunea sistolică a arterei pulmonare
PAWP	presiunea capilară blocată
PDE-5i	inhibitor de fosfodiesterază tip 5
RM	rezonanță magnetică
RMC	rezonanță magnetică cardiacă
RVP	rezistența vasculară pulmonară
RVS	rezistența vasculară sistemică
SS	scleroză sistemică
SvO ₂	venoasă mixtă în oxigen

t.i.d.	de 3 ori pe zi
TAPSE	excursia sistolică a planului inelului tricuspidian
TARFA	tratamente antiretrovirale foarte active
TCR	trial clinic randomizat
TECP	test de efort cardiopulmonar
TFR	teste funcționale respiratorii
TGF-β	factorul de creștere β
TM6M	testul de mers de 6 minute
TRV	velocitatea maximă a jetului de regurgitare tricuspidian
UTI	unitatea de terapie intensivă
V/Q	ventilație/perfuzie
VCI	vena cavă inferioară
VD	ventricul drept
VE/VCO ₂	relația ventilație minut – producție dioxid de carbon
VS	ventricul stâng
WU	unități Wood

PREAMBUL

Ghidurile sumarizează și evaluează toate dovezile disponibile în acest moment cu privire o anumită patologie, cu scopul de a îndruma personalul medical în alegerea celei mai potrivite strategii de management pentru pacientul tipic prezentând patologia descrisă, luând în considerare atât impactul asupra prognosticului, cât și raportul risc-beneficiu al unui diagnostic sau al unei metode terapeutice. Ghidurile și recomandările sunt destinate să susțină personalul medical la luarea deciziilor în practica curentă. Oricum, concluzia finală cu privire la un pacient trebuie luată de către personalul medical responsabil, împreună cu pacientul sau cu îngrijitorii acestora.

Un număr important de Ghiduri a fost elaborat recent de către *European Society of Cardiology* (ESC) și de către *European Respiratory Society* (ERS), la fel ca și de alte societăți și organizații. Având în vedere impactul asupra practicii clinice, au fost stabilite criteriile de calitate privind alcătuirea ghidurilor, cu scopul de a permite decizii transparente ale celor care le respectă. Recomandările pentru formularea și emiterea ghidurilor ESC pot fi consultate pe site-ul omonim (<http://escardio.org/Guidelines-&Education/Clinical-Practice-Guidelines/Guidelines-development/Writing-ESC-Guidelines>). Ghidurile ESC reprezintă astfel poziția oficială a ESC cu privire la o anumită patologie și sunt periodic actualizate.

Membrii Grupului de Lucru au fost selectați de către ESC și de către ERS pentru a reprezenta profesioniștii implicați în îngrijirea pacienților cu această patologie.

Experții în acest domeniu au inițiat o analiză cuprinzătoare a dovezilor publicate cu privire la managementul (incluzând diagnosticul, tratamentul, prevenția și recuperarea) unei anumite afecțiuni, conform regulilor Comitetului ESC pentru Ghiduri Practice (CGP) și aprobate de ESC. A fost realizată o evaluare critică a metodelor de diagnostic și tratament, incluzând estimarea raportului risc-beneficiu. Acolo unde au existat dovezi, au fost realizate și estimări ale prognosticului stării de sănătate pe grupuri populaționale mari. Nivelul de evidență și puterea recomandării unei anumite conduite terapeutice au fost analizate și clasificate conform unor scale predefinite, așa cum este subliniat în Tabelele 1 și 2.

Experții din comisiile responsabile de redactare și revizuire au dat declarații privind interesele pe care le-ar putea avea și care ar putea fi interpretate ca reale sau potențiale conflicte de interese. Acestea au fost organizate într-un singur document, care poate fi regăsit pe site-ul ESC (<http://www.escardio.org/guidelines>). Orice schimbare apărută pe parcursul elaborării Ghidurilor privind declarațiile de interese trebuie semnalată ESC și ERS și actualizată. Membrii Grupului de Lucru au primit suport financiar integral din partea ESC și ERS, fără niciun fel de implicare a industriei sanitare.

Comitetul ESC de Ghiduri Practice (CGP) supravezează și coordonează realizarea noilor ghiduri de către Grupul de Lucru responsabil, ori de către grupurile de experți sau întrunirile de consens. De asemenea, CGP este responsabilă și de procesul de aprobare al Ghidurilor. Ghidul ESC a fost supus unei revizuirii detaliate de către CGP și de experți neimplicați, și, în acest caz, de către experții aprobați de către ERS. După o revizuire adecvată, documentul este aprobat, în final, de membrii Grupului de Lucru. Forma finală a documentului este înaintată spre publicare de către CGP în *European Heart Journal* și în *European Respiratory Journal*. Ghidurile

sunt formulate după o analiză atentă a dovezilor științifice și medicale, luând în considerare dovezile disponibile la acel moment.

Scopul elaborării Ghidurilor ESC este nu numai acela de a integra cele mai recente cercetări în domeniu, cât și acela de a crea un instrument educațional și programe de implementare ale recomandărilor. Pentru a pune în aplicare recomandările ghidurilor, sunt furnizate versiunile de ghid de buzunar, slide-urile de sinteză, broșurile ce conțin mesajele esențiale, cardurile pentru non-specialiști și o versiune electronică pentru acces digital (smartphone etc). Aceste variante reprezintă formele prescurtate, și, ori de câte ori este nevoie, este recomandată consultarea textului integral, disponibil gratuit pe site-ul ESC. Societățile Naționale membre ale ESC sunt încurajate să susțină, să traducă și să implementeze toate Ghidurile ESC. Sunt necesare programe de implementare deoarece s-a constatat că prognosticul afecțiunilor poate fi favorabil influențat de punerea în aplicare a recomandărilor clinice.

Studiile și registrele sunt solicitate pentru a verifica dacă practica medicală curentă se realizează în concordanță cu recomandările ghidurilor, realizând astfel legătura dintre cercetarea clinică, elaborarea ghidurilor, răspândirea și punerea lor în practică.

Personalul medical este încurajat să ia în considerare recomandările ghidurilor ESC/ERS, atât în practica clinică, cât și în realizarea sau implementarea unor strategii medicale de prevenție, diagnostic sau tratament. Oricum, ghidurile ESC/ERS nu urmăresc să substituie responsabilitatea fiecărui medic de a lua cele mai potrivite și corecte decizii privind fiecare pacient în parte, ținând cont de opțiunea acestuia sau a celor ce îl au în îngrijire, atunci când se impune. De asemenea, este obligația personalului medical de a verifica reglementările legate de administrarea medicamentelor sau dispozitivelor la momentul utilizării acestora.

Tabel 1. Clase de recomandare

Clase de recomandare	Definiție	Termeni recomandați
Clasa I	Dovezi și/sau consens general că un anumit tratament sau procedură este benefic/ă, util/ă, eficient/ă.	Este recomandat/este indicat.
Clasa II	Dovezi contradictorii și/sau divergență de opinie privind utilitatea/eficacitatea unui tratament sau o procedură.	
Clasa IIa	Dovezile/opiniile pledează pentru utilitate/eficacitate.	Ar trebui luată în considerare.
Clasa IIb	Utilitatea/eficacitatea sunt mai puțin concludente.	Poate fi luată în considerare.
Clasa III	Dovezi sau consens general că un anumit tratament sau procedură nu este utilă/eficientă și în unele cazuri poate fi dăunătoare.	Nu se recomandă.

Tabel 2. Niveluri de evidență	
Nivel de evidență A	Datele provenite din multiple studii randomizate sau meta-analize.
Nivel de evidență B	Datele provenite dintr-un singur studiu randomizat sau din studii mari, nerandomizate.
Nivel de evidență C	Consens de opinie al experților și/sau studii mici, studii retrospective, registre.

2. INTRODUCERE

Hipertensiunea pulmonară (HTP) este o condiție fiziopatologică ce poate include multiple situații clinice și care poate complica majoritatea bolilor cardiovasculare și respiratorii. Diversitatea membrilor ce alcătuiesc Grupul de Lucru evidențiază latura multidisciplinară a HTP, incluzând membri din societăți medicale, asociații și echipe de lucru. Ghidul actual urmează celor două publicate în 2004 și 2009, punând accent pe conduita medicală în HTP. S-a realizat o analiză sistematică având ca sursă științifică MEDLINE®, cu scopul de a identifica noile studii publicate încă din 2009 privind HTP. Membrii Grupului de Lucru au selectat studiile cele mai relevante. Principalele modificări și adaptări, comparativ cu indicațiile cuprinse în ghidul de HP al ESC și ERS din 2009, sunt:

- Cuprinsul a fost structurat într-o formă simplificată, cu trei capitole generale, incluzând clasificări, aspecte de bază și diagnostic diferențial, două capitole dedicate hipertensiunii arteriale pulmonare (HTPA) și un capitol destinat hipertensiunii pulmonare din bolile cordului stâng (BCS), boli ale parenchimului pulmonar și/sau hipoxice, hipertensiunea pulmonară cronică tromboembolică (HTPCT) și legat de alte etiologii, actualmente neclare și/sau multifactoriale.
- Noi formulări și parametri privind definiția, din punct de vedere hemodinamic, a categoriilor de hipertensiune pulmonară post-capilară. Rezistența vasculară pulmonară (RVP) a fost inclusă în definiția hemodinamică a HTPA.
- Clasificarea clinică actualizată pentru populația adultă și pediatrică.
- Menționarea progreselor în patologie, biopatologie, genetică, epidemiologie și factorii de risc.
- Un algoritm de diagnostic actualizat, ce constituie un capitol separat, alături de noi metode de screening, menționate în sursele disponibile pe Web.
- A fost semnalată importanța centrelor de referință în managementul pacienților cu HTP, atât în algoritmul de diagnostic cât și în cel de tratament.
- Noi evaluări ale severității HTPA și ale răspunsului terapeutic, alături de noi ținte terapeutice incluzând terapia combinată și două noi medicamente recent aprobate. Algoritmul de tratament a fost actualizat conform noilor date.

- Capitolele legate de hipertensiunea pulmonară secundară bolilor cordului stâng și bolilor pulmonare au fost actualizate. Termenul HTP “depășită” a fost abandonat în ambele cazuri.
- În capitolul destinat HTPCT, se menționează un nou algoritm de diagnostic și tratament, incluzând criteriile generale de intervenție chirurgicală și de angioplastie pulmonară cu balon, alături de un nou medicament aprobat.
- A fost adăugat și un scurt capitol referitor la hipertensiunea pulmonară idiopatică și/sau multifactorială.

3. DEFINIȚII ȘI CLASIFICĂRI

3.1 Definiții

Hipertensiunea pulmonară se definește prin creșterea presiunii arteriale medii pulmonare (PAPm) ≥ 25 mmHg în repaus, evaluată prin cateterism cardiac drept (CCD)¹. Datele disponibile au subliniat faptul că PAPm normală în repaus este de 14 ± 3 mmHg, cu o limită superioară a normalului de 20 mmHg^{1,2}. Semnificația clinică a PAPm cu valori între 21 și 24 mmHg este neclară. Pacienții care prezintă o presiune arterială pulmonară între aceste valori trebuie să fie urmăriți atent, atunci când sunt susceptibili de a dezvolta hipertensiune arterială pulmonară [de exemplu, pacienții cu boală de țesut conjunctiv (BȚC) sau membrii unei familii cu hipertensiune arterială pulmonară ereditară (HTPE)]¹.

Din cauza lipsei de evidență care stabilește la ce valori modificările induse de exercițiu ale PAPm sau ale RVP au semnificație prognostică, termenul de “hipertensiune pulmonară indusă de efort” nu poate fi definit și nu ar trebui utilizat¹. Un studiu retrospectiv recent a propus o definiție a HTP induse de efort, incluzând date referitoare atât la PAPm cât și la RVP totală, dar nu a fost înregistrat niciun rezultat valid.

Termenul de hipertensiune arterială pulmonară include un grup de pacienți cu HTP care sunt caracterizați din punct de vedere hemodinamic de prezența hipertensiunii precapilare, definite prin presiunea arterială pulmonară blocată (PCB) ≤ 15 mmHg și o RVP > 3 unități Wood (WU) în absența altor cauze de hipertensiune pulmonară precapilară, precum HTP secundară afecțiunilor parenchimului pulmonar, HTPCT sau a altor boli rare¹.

Luând în considerare diversitatea parametrilor, de tipul: PAP, PCB, debitul cardiac (DC), gradientul de presiune diastolic (GPD) și RVP determinați în condiții clinice stabile au fost elaborate diverse definiții legate de parametrii hemodinamici ai hipertensiunii pulmona-

re, care se regăsesc în Tabelul 3, alături de clasificarea clinică corespunzătoare (Tabelul 4)^{1,4}. Motivul pentru care definițiile hipertensiunii postcapilare pulmonare au fost actualizate, este menționat în secțiunea corespunzătoare (8.0).

Tabel 3. Definițiile hemodinamice ale hipertensiunii pulmonare		
Definiție	Caracteristici^a	Grup(uri) clinic(e)^b
Hipertensiune pulmonară (HTP)	PAP medie ≥ 25 mmHg	Toate
HTP pre-capilară	PAP ≥ 25 mmHg PCB ≤ 15 mmHg	1. Hipertensiune arterială pulmonară 2. HTP secundară bolilor pulmonare 3. HTP cronică tromboembolică 5. HTP cu mecanisme neclare și/sau multifactoriale
HTP post-capilară	PAPm ≥ 25 mmHg PCB > 15 mmHg	2. HTP secundară afectării cordului stâng 5. HTP cu mecanisme neclare și/sau multifactoriale
HTP izolată post-capilară (HTP-lpc)	GPD < 7 mmHg și/sau RVP ≤ 3 WU ^c	
HTP combinată pre-capilară și post-capilară (HTP-Cpc)	GPD < 7 mmHg RVP > 3 WU ^c	

GPD = gradientul de presiune diastolic (PAPdiastolică-PCBmedie); PAPm = presiunea arterială pulmonară medie; PCB = presiunea pulmonară blocată; HTP = hipertensiunea pulmonară; RVP = rezistența vasculară pulmonară; WU = unități Wood.
^a Toate măsurătorile sunt efectuate în repaus; vezi și capitolul 8.0.
^b În conformitate cu Tabelul 4
^c Sunt preferate unitățile Wood în locul dynes.s.cm⁻⁵

3.2 Clasificări

Clasificarea clinică a hipertensiunii pulmonare își propune să împartă afecțiunile clinice care asociază HTP în cinci grupuri, conform prezentării clinice, aspectului patologic, caracteristicilor hemodinamice și strategiei terapeutice⁵. Clasificarea clinică poate fi reînnoită în

momentul în care sunt disponibile rezultate noi, sau atunci când sunt definite entități clinice adiționale. O versiune cuprinzătoare a clasificării clinice este redată în Tabelul 46. Forma prescurtată poate fi consultată pe platforma Web (Tabel Web 1).

Tabel 4. Clasificarea clinică a hipertensiunii pulmonare (după Simonneau et al.⁵)
I. Hipertensiunea arterială pulmonară
I.1. Idiopatică
I.2. Ereditară
I.2.1. Mutația BMPR2
I.2.2. Alte mutații
I.3. Indusă de medicamente și toxine
I.4. HTPA asociată cu:
I.4.1. Boli de țesut conjunctiv
I.4.2. Infecția HIV
I.4.3. Hipertensiunea portală
I.4.4. Boală congenitală de cord (Tabelul 6)
I.4.5. Schistosomiază
I'. Boala venoocluzivă pulmonară și/sau hemangiomasoza capilară pulmonară
I'.1. Idiopatică
I'.2. Ereditară
I'.2.1. Mutația EIF2AK4
I'.2.2. Alte mutații
I'.3. Indusă de medicamente, toxine și radiații
I'.4. Asociată cu:
I'.4.1. Boli de țesut conjunctiv
I'.4.2. Infecția HIV

2. Hipertensiunea pulmonară secundară bolilor cordului stâng
2.1. Disfuncție sistolică ventriculară stângă 2.2. Disfuncție diastolică ventriculară stângă 2.3. Boli valvulare 2.4. Obstrucția congenitală a tractului de intrare/ieșire a ventriculului stâng și cardiomiopatii congenitale 2.5. Stenoza venelor pulmonare congenitală/dobândită
3. Hipertensiunea pulmonară secundară bolilor parenchimului pulmonar și/sau hipoxiei
3.1. Bronhopneumopatia cronică obstructivă 3.2. Boală pulmonară interstițială 3.3. Alte boli pulmonare cu pattern mixt obstructiv și restrictive 3.4. Tulburare respiratorie legată de somn 3.5. Tulburări legate de hipoventilație alveolară 3.6. Expunerea cronică la altitudini mari 3.7. Anomalii de dezvoltare pulmonară (Tabel Web III)
4. Hipertensiunea pulmonară cronică tromboembolică și alte obstrucții arteriale pulmonare
4.1. Hipertensiunea pulmonară cronică tromboembolică 4.2. Alte obstrucții arteriale pulmonare: 4.2.1. Angiosarcom 4.2.2. Alte tumori intravasculare 4.2.3. Arterita 4.2.4. Stenoza congenitală a arterelor pulmonare 4.2.5. Parazitoze (hidatidoze)
5. HTP cu mecanisme neclare și/sau multifactoriale
5.1. Afecțiuni hematologice: anemia hemolitică cronică; boli mieloproliferative, splenectomia; 5.2. Afecțiuni sistemice: sarcoidoză, histiocitoza pulmonară; neurofibromatoză; limfangioleiomiomatoză; 5.3. Afecțiuni metabolice: boli cu depozitare de glicogen, boala Gaucher, afecțiuni tiroidiene; 5.4. Altele: microangiopatia trombotică tumorală pulmonară, mediastinită fibrozantă; boala renală cronică (cu/fără dializă), hipertensiunea pulmonară segmentară.
<small>BMPR2 = receptorul-tip 2 proteic morfogenetic osos; EIF2AK4 = factorul 2 de inițiere a translocăției eucariotice a alfa-kinazei 4; HIV = virusul imunodeficienței umane.</small>

Noutățile sunt următoarele:

- Condiții clinice noi, regăsite de regulă la populația pediatrică, au fost încadrate în grupurile clinice de HTP, ținând cont atât adulți, cât și de copiii, cu scopul de a oferi o clasificare cuprinzătoare cu privire la ambele categorii de pacienți.
- Mutații genetice, recent identificate, au fost incluse în grupul de HTP (hipertensiune pulmonară ereditară). Noile mutații sunt mai rare, comparativ cu mutațiile genei BMPR2 (Tabel 4).
- Hipertensiunea pulmonară precapilară, asociată anemiei hemolitice cronice, pare să se diferențieze semnificativ de alte forme de hipertensiune arterială pulmonară pe baza modificărilor patologice (absența leziunilor plexiforme), a parametrilor hemodinamici (RVP scăzută și DC crescut) și răspunsul la terapiile destinate hipertensiunii arteriale pulmonare (fără dovezi de eficiență). Așadar, aceste afecțiuni clinice au fost mutate din grupul 1 (HTPA) în grupul 5 (etiologie neclară și/sau multifactorială).
- Grupul 1 [(boala veno-ocluzivă pulmonară (BVOP) și/sau hemangiomatoza capilară pulmonară (HCP)] a fost extins, și include, astfel, forma idiopatică, forma moștenită, cea indusă de medicamente sau toxice, forma radioindusă și alte forme asociate.
- Hipertensiunea pulmonară persistentă a nou-născutului (HTPPN) include un grup heterogen de condiții, diferite de cele clasice de hipertensiune arterială pulmonară. În consecință, HTPPN a fost subclasificată în grupul 1⁷⁻⁹.
- Bolile cardiace pediatrice, de tipul obstrucției tractului de intrare/ieșire congenitală sau dobândită, ori cardiomiopatiile congenitale, au fost incluse în grupul 2 (HTP datorată BCS).
- Nu au fost propuse schimbări privind grupul 3 (HTP datorată bolilor parenchimului pulmonar și/sau hipoxice).
- Grupul 4 a fost redenumit sub forma “hipertensiune pulmonară cronică post-tromboembolică și alte obstrucții arteriale pulmonare”, care include: hipertensiunea pulmonară post-embolică, angiosarcomul pulmonar, alte tumori intravasculare, arterita, stenozele arteriale pulmonare congenitale și boli parazitare (Tabel 4).
- Hipertensiunea pulmonară segmentară regăsește, din punct de vedere fiziopatologic, arii de parenchim pulmonar perfuzat de circulație colaterală aorto-pulmonară, așa cum se întâmplă în cazul unor boli cardiace congenitale, de tipul atreziei pulmonare sau tricuspidiene. Această condiție hemodinamică rară a fost încadrată în grupul 5 (etiologie neclară și/sau multifactorială).

- Câteva dintre aspectele patologice și fiziopatologice ale grupurilor clinice sunt raportate în pagina Web.

În Tabelul 5 sunt menționate definiții clinice și fiziopatologice importante. Clasificarea clinică a hipertensiunii arteriale pulmonare asociată bolilor cardiace congenitale (CHD) se regăsește în Tabelul 6.

Clasificarea anatomo-patologică a shunt-urilor congenitale sistemico-pulmonare asociate HTPA poate fi consultată în Tabelul Web II. O listă cu bolile parenchimului pulmonar asociate cu hipertensiune pulmonară este prezentată în Tabelul Web III.

Tabel 5. Definiții clinice și fiziopatologice importante

Hipertensiunea pulmonară (HTP) este o stare hemodinamică și fiziopatologică definită ca o creștere în presiunea arterială pulmonară medie (PAP) ≥ 25 mmHg în repaus, evaluată prin cateterism cardiac drept (Tabelul 3). HTP poate exista în multiple afecțiuni clinice (Tabelul 4).

Hipertensiunea arterială pulmonară (HTPA, grupul I) este o stare clinică caracterizată de prezența HTP pre-capilare (Tabelul 3) și de o rezistență vasculară pulmonară >3 unități Wood, în absența altor cauze de HTP precapilară, cum ar fi HTP cauzată de afecțiuni pulmonare, HTP cronică tromboembolică sau alte boli rare (Tabelul 4). HTPA include forme diferite care împart un tablou clinic similar și modificări patologice practice identice ale microcirculației pulmonare (Tabelul 4).

Nu există date suficiente pentru a susține definiția HTP indusă de efort.

Tabel 6. Clasificarea clinică a hipertensiunii arteriale pulmonare asociată bolilor cardiace congenitale (după Simonneau et al.⁵)

1. Sindromul Eisenmenger

Sindromul Eisenmenger include toate shunt-urile sistemico-pulmonare cauzate de defecte mari intra- sau extracardiac care duc la o creștere severă a RVP și la inversarea acestora (pulmono-sistemic) sau shunt bidirecțional; cianoza, eritrocitoza secundară și afectarea multiplă de organ sunt, de regulă, prezente.

2. HTPA asociată cu shunturi sistemico-pulmonare

- Corectabile^a
- Necorectabile

În cazul acestor pacienți cu defecte moderate spre mari, creșterea RVP este ușoară spre moderată, shuntul sistemico-pulmonar este, de asemenea, în mare parte prezent, iar cianoza nu este prezentă în repaus.

3. HTPA cu defecte mici/incidentale^b

În prezența unor defecte mici (de obicei defecte septale ventriculare <1 cm și defecte septale atriale <2 cm ca diametru evaluat ecocardiografic) asociate cu o creștere marcată și nejustificată a RVP; tabloul clinic este foarte similar cu HTPAI. Închiderea defectului este contraindicată.

4. HTP după chirurgie cardiacă de corecție

Bolile cardiace congenitale au fost corectate, însă HTPA persistă imediat după corecție sau se instalează/reapare după mai multe luni sau ani după intervenția chirurgicală, în absența unor leziuni congenitale reziduale semnificative postoperatorii.

HTPA = hipertensiune arterială pulmonară; RVP = rezistența vasculară pulmonară.

^a Prin intervenție chirurgicală sau proceduri percutane.

^b Dimensiunea se aplică pacienților normali. În orice caz, la adulți, măsurarea dimensiunilor defectului poate să nu se coreleze foarte bine cu importanța hemodinamică a acestuia, astfel încât sunt necesare evaluări suplimentare de tipul gradientului de presiune, mărimea shunt-ului, direcția și raportul debitelor pulmono-sistemice (Tabel Web II).

4. ASPECTELE EPIDEMIOLOGICE ȘI GENETICE ALE HIPERTENSIUNII PULMONARE

4.1 Epidemiologia și factorii de risc

Datele din literatură cu privire la incidența hipertensiunii pulmonare la nivel global sunt deficitare. În Marea Britanie se menționează o prevalență de 97 cazuri la un milion, cu un raport femei:bărbați de 1.8. Rata de mortalitate pe grupe de vârstă în Statele Unite ale Americii variază între 4.5-12.3 la 100.000 locuitori. Nu sunt disponibile date epidemiologice comparative cu privire la prevalența diverselor grupuri de hipertensiune pulmonară, dar este evident faptul că bolile cordului stâng (grupul 2) constituie cea mai frecventă cauză de hipertensiune pulmonară, deși formele severe sunt

mai rare în acest caz. Cu toate că pacienții incluși în grupurile 2 și 3 alcătuiesc cea mai mare parte a practicii clinice, există o discrepanță cu privire la existența datelor demografice și a evoluției clinice ale acestora, sugerând astfel necesitatea unei metodologii cu privire la o bază de date. La nivel global, hipertensiunea pulmonară asociată schistostomiazei și hipertensiunea pulmonară asociată altitudinii ridicate reprezintă o pondere importantă.

- Grupul I (HTPA): Epidemiologia HTPA a fost descrisă în cadrul a câtorva registre¹⁰⁻¹². Cea mai redusă estimare, legată de prevalența HTPA și HTP idiopatică (HTPAI), este aceea de 15 cazuri, respectiv 5.9 cazuri la 1 milion de adulți. Cea mai mică incidență anuală a HTPA este de 2.4 cazuri la 1 milion de adulți. În Europa, prevalența și inci-

dența anuală este de 15-60 subiecți la 1 milion, respectiv 5-10 cazuri la 1 milion. În registre, aproape jumătate din formele de HTPA sunt idiopatice, ereditare sau iatrogene (indusă de medicamente). În subgrupul ce include HTP de etiologie mixtă, cauza cea mai frecventă este, de departe, boala de țesut conjunctiv, mai ales, scleroza sistemică.

- HTPA poate apărea în diferite circumstanțe, în funcție de condițiile clinice. Cazurile idiopatice de HTPA aparțin bolilor sporadice, fără a regăsi antecedente familiale de HTPA sau de a identifica un trigger. În timp ce vârsta medie a pacienților cu HAP idiopatică în registrul US National Institutes of Health, realizat în 1981, era aceea de 36 ani, în registrele actuale tot mai multe cazuri sunt diagnosticate la o medie de vârstă mai avansată, și anume între 50-65 ani. Mai mult, predominanța feminină este relativ variabilă în cadrul registrelor și, se pare că nu este înregistrată și în cazul populației vârstnice, iar supraviețuirea a crescut de-a lungul anilor.
- S-au identificat factorii de risc pentru dezvoltarea HTPA; aceștia se definesc drept orice condiție sau factor cu rol predispozant sau favorizant, pentru dezvoltarea HTPA. Factorii de risc au fost clasificați în cerți, probabili și posibili, luând în considerare asocierea cu HTP și posibilul rol cauzal¹³. O asociere certă este aceea în care, fie s-a constatat pe plan epidemiologic, așa cum este cazul inhibitorilor apetitului, fie, conform studiilor epidemiologice multicentrice, s-a demonstrat asocierea între condiția clinică sau medicamente și HTPA. Asocierea probabilă este recunoscută pe baza a unui singur studiu caz-control unicentric sau în multiple serii de cazuri care demonstrează o asociere, sau, dacă are loc recuperarea clinică și hemodinamică după oprirea expunerii, cum este cazul HTPA asociată administrării de Dasatinib. O asociere posibilă poate fi considerată, spre exemplu, în cazul medicamentelor cu mecanism de acțiune similar celor ce se încadrează printre factorii de risc cerți sau probabili, dar care nu au fost încă studiate, așa cum sunt cele care tratează deficitul de atenție. Asocieri clinice certe sunt enumerate în Tabelul 4, printre HAPA,

iar nivelul de risc al unor medicamente și toxice se regăsește în Tabelul 7^{6,14-16}.

- Grupul 2 (HTP datorată afectării cordului stâng): Prevalența hipertensiunii pulmonare la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică crește pe măsura progresiei clasei funcționale (CF). Mai mult de 60% dintre pacienții cu disfuncție sistolică severă de ventricul stâng (VS) și mai mult de 70% dintre pacienții cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejeecție păstrată, pot asocia hipertensiune pulmonară. În valvulopatiile cordului stâng, prevalența hipertensiunii pulmonare crește pe măsura severității valvulopatiei și simptomatologiei. Putem considera astfel că hipertensiunea pulmonară se regăsește în toate cazurile de afectare mitrală severă și în mai mult de 65% dintre cazurile de stenoză aortică severă¹⁷⁻¹⁹.
- Grupul 3 (HTP cauzată de boli ale parenchimului pulmonar și/sau hipoxiei): Formele moderate sunt comune în afectarea interstițială severă și în bronhopneumopatia cronică obstructivă (BPOC), în timp ce forma severă este rară²¹. Aceasta poate fi întâlnită în cazul formelor ce asociază atât emfizem, cât și fibroză, unde prevalența HTP este ridicată²².
- Grupul 4 (HTP post-tromboembolică și alte obstrucții ale AP): În Registrul Spaniol de HTP, prevalența și incidența anuală a hipertensiunii pulmonare este de 3,2 cazuri la 1 milion, respectiv 0,9 cazuri la 1 milion²³. Deși a fost raportată o prevalență a hipertensiunii pulmonare posttromboembolice de 3,8% după o embolie pulmonară acută, incidența reală a HTPCT după un episod acut a fost între 0,5-2%²⁴. În Registrul Internațional de HTP post-tromboembolică s-au regăsit antecedente de embolie pulmonară acută la 74,8% dintre pacienții înregistrați²⁵. Condițiile asociate, precum trombofiliile (anticoagulant lupic/anticorpi antifosfolipidici, deficit de proteină C sau S, rezistența la proteina C activată, incluzând și mutația factorului V Leiden, mutația genei protrombinei, deficitul de antitrombină III și valori crescute ale factorului VIII), au fost asociate la 31,9% dintre pacienți, iar splenectomia a fost regăsită în 3,5% din cazuri.

Tabel 7. Nivelul de risc actualizat al medicamentelor și toxinelor cunoscute ca inductoare de HTPA

Definit	Probabil	Posibil
<ul style="list-style-type: none"> • Aminorex • Fenfluramină • Dexfenfluramină • Ulei toxic de semințe de rapiță • Benfluorex • Inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei^a 	<ul style="list-style-type: none"> • Amfetamine • Dasatinib • L-Triptofan • Metamfetamine 	<ul style="list-style-type: none"> • Cocaină • Fenilpropranolamină • Sunătoare • Medicamente amfetamin-like • Interferon α și β • Agenți chimioteraputici de tipul agenților alchilanți (Mitomicin C, Ciclofosamidă)^b

^a Risc crescut de hipertensiune pulmonară persistentă la nou-născuții ai căror mame au urmt tratament cu inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei.
^b Agenți alchilanți reprezintă o posibilă cauză de boală pulmonară veno-ocluzivă.

4.2 Genetica

- Grupul 1 (HTPA): Mutații heterozigote ale genei BMPR2 însumează aproape 75% dintre cazurile de HTPA și mai mult de 25% dintre cazurile aparent sporadice²⁶. BMPR2 codifică tipul 2 al receptorului proteinei morfogenetice osoase, care este implicat în controlul proliferării celulelor vasculare. Mutațiile genelor ce codifică “activin receptor-like kinase 1” și a endoglinei au fost identificate în cazul HTPA la pacienții cu istoric personal sau familial de teleangiectazie hemoragică ereditară, la fel ca și BMPR1B sau SMAD9, subliniind un posibil rol dominant al factorului de creștere transformant β (TGF β) la membrii unei familii cu HTPA. Întreaga secvențiere a exomilor a identificat mutații heterozigote rare la nivelul genelor ce codifică proteine, de tipul caveolinei 1 (CAV 1) și membrul 3 al subfamiliei K al canalelor de potasiu (KCNK3)^{26,27}.
- Grupul 1: BVOP și HCP au fost identificate în familiile de co-sanguini, sugerând astfel transmiterea recesivă. Întreaga secvențiere a genomului a demonstrat că mutațiile bialelice ale factorului 2 alfa-kinazic 4 de inițiere al translației eucariote (EIF2AK4) au fost identificate în toate formele familiale ale BVOP/HCP și în 25% cazurile sporadice, confirmate histopatologic²⁸. EIF2AK4 codifică o kinază de tipul serin-treonină prezentă la toate eucariotele, care poate induce modificări la nivelul expresiei genelor, ca răspuns al deprivării de aminoacizi.
- Grupul 2 (HTP consecutivă afectării cordului stâng): Nu au fost identificate legături genetice¹⁸.
- Grupul 3 (HTP datorată bolilor parenchimului pulmonar și/sau hipoxiei): Polimorfismul genetic poate contribui la determinarea severității HTP la pacienții cu BPOC²⁹.
- Grupul 4 (HTPCT și alte obstrucții ale AP): Nu au fost identificate mutații genetice specifice privind dezvoltarea hipertensiunii pulmonare cronice

post-trombembolism pulmonar.

- Grupul 5 (HTP cu mecanism neclar și/sau multifactorial): Heterogenicitatea acestui grup presupune o descriere adecvată a geneticii, epidemiologiei și a factorilor de risc în cadrul acestor ghiduri.

5. DIAGNOSTICAREA HIPERTENSIUNII PULMONARE

5.1 Diagnostic

Diagnosticul hipertensiunii pulmonare presupune existența unei suspiciuni clinice bazate pe simptomatologie și pe examinarea fizică, alături de un rezumat al unui set complex de investigații pentru a confirma criteriul hemodinamic și pentru a descrie etiologia, severitatea funcțională și hemodinamică a acesteia. Interpretarea acestor teste necesită, într-un final, experiența unui cardiolog, al unui imagist și al unui pneumolog, optim, putând fi discutată în cadrul unei sedințe multidisciplinare. Acest lucru este foarte important, mai ales pentru selectarea acelor pacienți care prezintă mai mult de o cauză de hipertensiune pulmonară. Principala cauză a HTP trebuie identificată conform clasificării clinice din Tabelul 4. Un algoritm de diagnostic este ilustrat în Figura 1.

5.1.1 Prezentarea clinică

Simptomele hipertensiunii pulmonare nu sunt specifice și sunt legate, predominant, de disfuncția ventriculară dreaptă (VD). Simptomatologia inițială este indusă de efortul fizic și este de tipul: dispnee, fatigabilitate, senzația de slăbiciune, angină sau sincopă. Mai puțin frecvent, există pacienți care descriu tuse seacă sau greață/vărsături induse de efort. Simptomatologia de repaus survine doar în cazurile avansate. Distensia abdominală și edemele perimaleolare apar odată cu progresia disfuncției de VD. Simptomatologia hipertensiunii pulmonare poate fi diferită în funcție de cauza care generează HTP sau în funcție de patologia cu care aceasta se asociază.

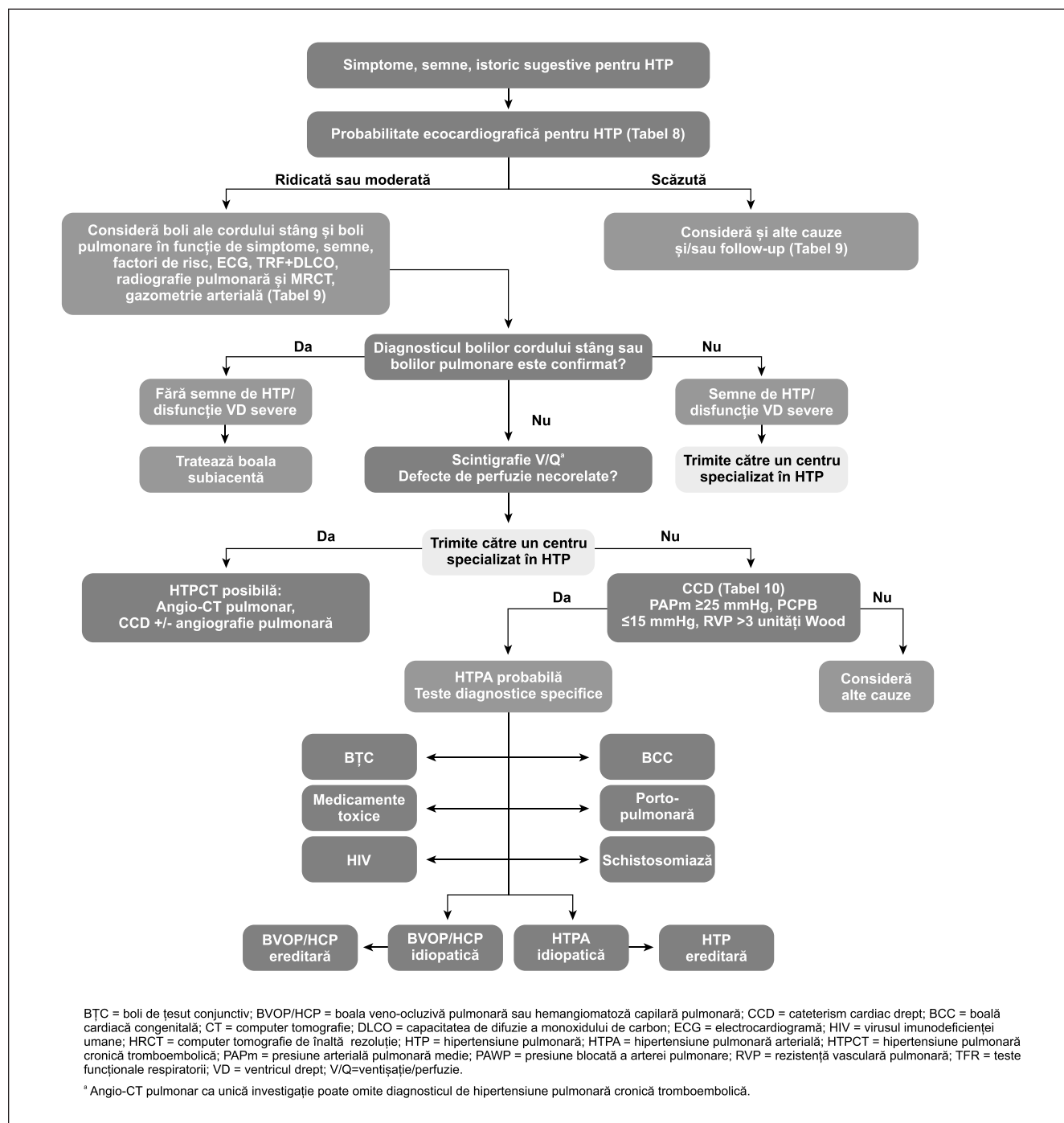


Figura 1. Algoritm diagnostic.

Pentru unii pacienți, prezentarea clinică poate fi sub forma complicațiilor mecanice ale hipertensiunii pulmonare și de distribuție anormală a fluxului sanguin în patul vascular pulmonar. Aceasta poate include atât hemoptizii legate de ruptura arteriolelor bronșice hipertrofiate, cât și simptomatologie atribuită dilatației arteriale pulmonare, așa cum este disfonia dată de compresia nervului laringeu recurent, wheezing dat de compresia unei căi aeriene mari sau angină, secundară

ischemiei miocardice cauzate de compresia trunchiului comun coronarian. Dilatarea semnificativă a AP poate conduce la ruptură sau disecție, și, secundar, la semne și simptome de tamponadă cardiacă.

Semnele fizice ale hipertensiunii pulmonare includ thrill parasternal stâng, accentuarea componentei pulmonare a zgomotului 2, zgomotul 3 aparținând VD, un murmur pansistolic de regurgitare tricuspidiană și un murmur diastolic de regurgitare pulmonară. Venele

jugulare turgescențe, hepatomegalia, ascita, edemele periferice și extremitățile reci caracterizează pacienții cu boală avansată. Wheezing-ul și crepitantele sunt, de regulă, absente.

Examinarea clinică poate sugera o cauză subiacentă de hipertensiune pulmonară. Telangiectaziile, ulceratiile digitale și sclerodactilia se întâlnesc în sclerodermie, ralurile crepitante pot orienta spre o boală interstițială pulmonară, iar steluțele vasculare, atrofia testiculară și eritemul palmar pot orienta spre o boală hepatică. Hipocratismul digital se întâlnește în boala veno-ocluzivă pulmonară, boala pulmonară interstițială sau în boli hepatice.

5.1.2 Electrocardiograma

Electrocardiograma poate orienta spre o posibilă hipertensiune pulmonară, însă un traseu ECG normal nu exclude diagnosticul. Un ECG anormal este întâlnit mai frecvent în formele severe de HTP. Anormalitățile ECG includ unda P pulmonară, devierea axială dreaptă, hipertrofie de ventricul drept, „strain” de ventricul drept, bloc de ramură dreaptă și prelungirea QTc. În timp ce hipertrofia de ventricul drept nu prezintă sensibilitate (55%) și specificitate (70%) bune pentru a fi utilizată drept metodă de screening, strain-ul de ventricul drept este cu mult mai sensibil³⁰. Prolungirea complexului QRS și QTc sugerează afectare severă^{31,32}. Diagnosticul diferențial din punct de vedere ECG include ischemia miocardică antero-septală. Comparativ cu aspectul din hipertensiunea pulmonară, modificările ECG din ischemie afectează mai des derivațiile laterale și inferioare, iar când sunt prezente modificări în derivațiile anterioare, acestea sunt, de regulă, însoțite de undă Q în VI-V3 și rar produc deviere axială dreaptă.

Aritmiile supraventriculare se pot întâlni în formele avansate, în special flutterul atrial, dar și fibrilația atrială, cu o incidență cumulativă de 25% dintre pacienți după 5 ani³³. Aritmiile atriale afectează debitul cardiac și, aproape invariabil, duc la deteriorare clinică suplimentară. Aritmiile ventriculare sunt rare.

5.1.3 Radiografia toracică

La 90% dintre pacienții cu HTPAI, radiografia toracică este anormală în momentul diagnosticului³⁴. Modificările radiologice în cazul acestor pacienți constau în dilatație arterială centrală, care contrastează cu aspectul de “amputare” al circulației la nivel periferic. Dilatarea atriului drept, alături de cea a ventriculului drept, pot fi observate în cazurile avansate de boală. O radiografie toracică poate contribui la diagnosticul diferențial al hipertensiunii pulmonare prin semne sugestive de afectare a parenchimului pulmonar (grupul 3, Tabel 4)

sau semne de congestie venoasă pulmonară, secundară afectării cordului stâng (grupul 2, Tabel 4). De asemenea, poate ajuta la diferențierea între hipertensiunea arterială pulmonară și cea venoasă prin modificări ale raportului arteră:venă.

În ansamblu, gradul hipertensiunii pulmonare în cazul unui pacient nu se corelează cu existența anomaliilor radiologice. La fel ca și pentru ECG, o radiografie toracică normală nu poate exclude o hipertensiune pulmonară.

5.1.4 Testele funcționale pulmonare și gazele arteriale

Testele funcționale pulmonare și evaluarea gazelor arteriale au rolul de a identifica substratul unei boli ce afectează calea respiratorie sau parenchimul pulmonar. Pacienții cu hipertensiune arterială pulmonară (HTPA) înregistrează o reducere ușoară spre moderată a volumelor pulmonare, legate de severitatea bolii^{36,37}. Deși capacitatea de difuziune poate fi normală în hipertensiunea pulmonară, majoritatea pacienților înregistrează o scădere a capacității de difuziune pulmonară pentru monoxidul de carbon (DLCO). Un DLCO anormal de redus, definit ca <45% din cel estimat, este asociat cu un prognostic nefavorabil^{36,37}. Diagnosticul diferențial al unui DLCO scăzut în HTPA include BVOP, HTPA asociată sclerodermiei și bolilor parenchimului pulmonar. Deși obstrucția căilor aeriene este neobișnuită, se poate decela obstrucția căilor aeriene în periferie. Din cauza hiperventilației alveolare în repaus, presiunea arterială a oxigenului (PaO_2) se menține la valori normale sau este discret scăzută, iar presiunea dioxidului de carbon ($PaCO_2$) este scăzută³⁸.

BPOC reprezintă o cauză de hipertensiune pulmonară hipoxică și se definește prin obstrucția ireversibilă la nivelul căilor aeriene, alături de creșterea volumului rezidual și de reducerea DLCO³⁹. Analiza gazelor arteriale la pacienții cu BPOC indică valori scăzute ale PaO_2 , pe lângă o valoare normală sau crescută a $PaCO_2$ ⁴⁰. O scădere a volumelor pulmonare, împreună cu scăderea capacității de difuziune a monoxidului de carbon, poate indica o boală interstițială³⁹. Severitatea unui emfizem și a unei boli interstițiale se poate aprecia pe baza examinării computer-tomografice (CT) de rezoluție înaltă. Asocierea emfizemului cu fibroza pulmonară poate da un aspect pseudonormal al spirometriei, deși DLCO este în mod constant scăzut, subliniind importanța interpretării funcției pulmonare având la dispoziție și imagistica pulmonară.

Prevalența hipoxemiei nocturne și a apneei de somn de origine centrală sunt crescute în HTPA (70-80%)^{41,42}.

Oximetria nocturnă sau polisomnografia poate fi realizată atunci când se are în vedere fie sindromul de apnee de somn obstructiv, fie hipoventilația.

5.1.5 Ecocardiografia

Ecografia transtoracică este utilizată pentru aprecierea răsunetului hipertensiunii pulmonare asupra cordului și pentru a estima presiunea arterială pulmonară (PAP) prin măsurători Doppler continuu. Ecocardiografia ar trebui întotdeauna realizată în cazul oricărei suspiciuni de hipertensiune pulmonară și este utilă în confirmarea HTP în cazurile în care modificările electrocardiografice sugerează acest lucru. Când se impune tratamentul HTP, ecocardiografia nu este suficientă pentru a argumenta opțiunea terapeutică, astfel încât este necesară o evaluare a HTP prin cateterism cardiac. Datele referitoare la modalitatea de evaluare ecografică a cordului drept se regăsesc în documentele realizate și/sau aprobate de Asociația Europeană de Imagistică Cardiovasculară (EACVI), o subramură a ESC, iar cititorul acestui ghid este îndrumat să le consulte pentru detalii suplimentare^{43,44}.

Estimarea PAP sistolice se bazează pe viteza maximă a jetului de regurgitare tricuspidiană (TRV), luând în considerare presiunea de la nivelul atriului drept (PAD), așa cum este descrisă în ecuația Bernoulli simplificată. Presiunea atrială dreaptă poate fi estimată ecocardiografic, bazându-ne pe măsurarea diametrelor și variațiilor respiratorii a diametrului venei cave inferioare (VCI): un diametru al VCI <2,1 cm care prezintă colaps >50% cu respirația sugerează o presiune atrială dreaptă normală de 3 mmHg (interval 0-5 mmHg), pe când un diametru >2,1 cm care prezintă colaps <50% cu variație respiratorie sau <20% cu minimă variație în inspir, sugerează o presiune crescută la acest nivel, peste 15 mmHg (interval 10-20 mmHg). În cazurile în care modificările diametrului VCI și colapsul venos nu sunt concordante, poate fi utilizată o valoare intermediară de 8 mmHg (interval de 5-10 mmHg). EACVI recomandă folosirea valorii aproximative, în schimbul valorilor fixe de 5 sau de 10 mmHg pentru estimarea presiunii arteriale sistolice pulmonare (PAPs). Ținând cont de neconcordanțele dintre estimările presiunii de la nivelul atriului drept și erorile de măsurare folosind variabilele derivate, se recomandă folosirea metodei Doppler continuu pentru a măsura viteza maximă a jetului de regurgitare tricuspidiană (TRV) (și nu a

PAPs estimate) ca principală variabilă pentru a aprecia probabilitatea ecografică de hipertensiune pulmonară.

Atunci când viteza maximă a jetului de regurgitare tricuspidiană (TRV) este dificil de evaluat (regurgitare tricuspidiană minimă sau ușoară), unele laboratoare de ecocardiografie folosesc metoda ecocardiografiei cu contrast (ex: soluție salină barbotată și administrată intravenos (i.v.)) care poate amplifica semnalul Doppler, permițând realizarea măsurătorilor vitezei maxime a jetului de regurgitare tricuspidiană. Din păcate, în pofida unei strânse corelații a TRV cu gradientul de presiune al regurgitării tricuspidiene, estimările de presiune evaluate prin tehnica Doppler pot fi incorecte la unii pacienți. La cei cu regurgitare tricuspidiană severă, TRV poate fi mult subevaluată, astfel că nu poate fi utilizată pentru a exclude hipertensiunea pulmonară. Supraestimarea este și ea prezentă⁴⁴. Hipertensiunea pulmonară nu poate fi clar definită pe baza unei valori cut-off a TRV. În consecință, estimarea PAP bazată doar pe măsurătorile Doppler la ecocardiografia transtoracică nu este adecvată pentru screening-ul hipertensiunii pulmonare ușoare, asimptomatice. Trebuie evaluați permanent alți parametri ecocardiografici care pot ridica sau întări suspiciunea de HTP, independenți de TRV.

Concluziile care survin în urma unei evaluări ecocardiografice trebuie să contribuie la estimarea unui grad de probabilitate al HTP. Prezentul ghid ESC sugerează clasificarea probabilității de HTP pe baza evaluării TRV în condiții de repaus și pe prezența unor parametri ecocardiografici adiționali prestabiliți, sugestivi pentru HTP (Tabel 8A). Probabilitatea hipertensiunii pulmonare poate fi astfel evaluată drept una ridicată, intermediară sau joasă. În momentul în care interpretarea se realizează în context clinic, evaluarea ecocardiografică este necesară pentru a aprecia necesitatea unui cateterism cardiac la pacienții selectați. Pentru a facilita și a standardiza încadrarea într-un anumit nivel de probabilitate al HTP, au fost propuse mai multe semne ecocardiografice, alături de evaluarea TRV (Tabel 8B). Acestea evaluează dimensiunile ventriculului drept și supraîncărcarea de presiune, aspectul vitezei fluxului în tractul de eiecție al VD, diametrul arterei pulmonare (AP) și estimarea presiunilor atriale drepte (PAD)⁴³⁻⁴⁵. Parametrii ecocardiografici au fost definiți în cadrul recomandărilor aprobate de EACVI^{43,44}.

Tabel 8A. Probabilitatea ecocardiografică de hipertensiune pulmonară la pacienții simptomatici cu suspiciune de hipertensiune pulmonară

Velocitatea regurgitării tricuspidiene (m/s)	Prezența altor semne ecocardiografice de HTP ^a	Probabilitatea ecocardiografică de hipertensiune pulmonară
≤2,8 sau nedeterminabil	Nu	Scăzută
≤2,8 sau nedeterminabil	Da	Intermediară
2,9-3,4	Nu	
2,9-3,4	Da	Crescută
>3,4	Nu constituie cerință	

HTP = hipertensiune pulmonară
^a Vezi Tabelul 8B.

Tabel 8B. Semnele sugestive pentru hipertensiune pulmonară utilizate în evaluarea probabilității ecocardiografice, alături de măsurarea velocității regurgitării tricuspidiene, descrise în Tabelul 8A.

A: Ventruculi ^a	B: Artera pulmonară ^a	C: Vena cavă inferioară și atriu drept ^a
Ventriculul drept/raportul bazal al diametrelor ventriculului stâng >1,0	Timpu de accelerare la pulmonară <105 msec și/sau notching mediosistolic	Vena cavă inferioară >21 mm cu colaps inspirator redus (<50% în inspir profund sau <20% în repaus)
Aplatizarea septului interventricular (indexul de excentricitate >1,1 în sistolă și/sau diastolă)	Velocitatea regurgitării pulmonare protodiastolice >2,2 m/sec	Aria atrului drept (end-sistolică) >18 cm ²
	Diametrul AP >25 mm	

AP = artera pulmonară;
^a Semne ecocardiografice din cel puțin două categorii diferite (A/B/C) din listă trebuie să fie prezente pentru a influența nivelul de probabilitate ecocardiografic al hipertensiunii pulmonare.

Planul de urmat privind investigațiile suplimentare în cazul pacienților simptomatici ia în considerare probabilitatea hipertensiunii pulmonare estimată ecografic, așa cum este indicată în Tabelul 9. Pe platforma Web figurează un tabel similar (Tabel Web IX) pentru screening-ul pacienților asimptomatici care prezintă factori de risc pentru HTPA sau cu descoperiri accidentale care sugerează posibilitatea de HTP pe ECG sau pe imagistica pulmonară.

Ecocardiografia poate fi utilă în decelarea cauzei HTP suspectate sau confirmate. Evaluările bidimensională (2D), Doppler și cu contrast pot fi utilizate pentru a depista bolile cardiace congenitale. Fluxul crescut la nivelul arterei pulmonare, decelat la evaluarea Doppler pulsant, în absența unui shunt sau a unei dila-

tări a segmentului proximal al AP, în pofida unei HTP moderate, poate necesita o evaluare trans-esofagiană, alături de rezonanță magnetică cardiacă (RMC) pentru a exclude un defect septal atrial de tip sinus venos și/sau drenaj pulmonar aberant. În cazurile de suspiciune de disfuncție diastolică de VS, semnalele Doppler ecocardiografice trebuie să fie evaluate, chiar dacă nu sunt foarte fiabile. Cateterismul cardiac drept trebuie luat în considerare atunci când diagnosticul rămâne incert, în ciuda investigațiilor non-invazive (vezi capitolul 8.1). Evaluarea clinică prin ecocardiografie Doppler de efort pentru a identifica acele cazuri de HTP indusă de efort este încă neclară, deoarece nu au fost validate criteriile de evaluare și nu sunt confirmate de evaluări prospective.

Tabel 9. Managementul diagnostic în concordanță cu probabilitatea ecocardiografică de hipertensiune pulmonară la pacienți cu simptomatologie de hipertensiune pulmonară, cu sau fără factori de risc pentru a dezvolta hipertensiune arterială pulmonară sau hipertensiune pulmonară cronică post-tromboembolică.

Probabilitatea ecocardiografică de HTP	Fără factori de risc sau condiții asociate pentru dezvoltarea HTPA sau HTPCT ^d	Clasa ^a	Nivel ^b	Cu factori de risc asociați pentru HTPA sau HTPCT	Clasa ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
Scăzută	Ar trebui să fie luat în considerare un diagnostic alternativ	Ila	C	Urmărire ecografică	Ila	C	
Intermediară	Diagnostic alternativ, evaluare ecografică	Ila	C	Evaluarea HTP prin CCD	Ila	B	45,46
	Evaluări ale HTP suplimentare	Ilb					
Înaltă	Evaluări suplimentare ale HTP (incluzând CCDa)	I	C	Evaluări suplimentare ale HTP ^e incluzând CCD	I	C	

HTPCT = hipertensiunea pulmonară cronică post-tromboembolică; HTPA = hipertensiunea arterială pulmonară; HTP = hipertensiunea pulmonară; CCD = cateterism cardiac drept.
^a Clasa de recomandări.
^b Nivelul de dovezi.
^c Referințe ce susțin recomandările.
^d Recomandările nu se aplică pacienților cu boli parenchimoase pulmonare difuze sau boli ale cordului stâng.
^e Depinde de prezența factorilor de risc pentru HTP grupul 2, 3 sau 5.

Investigațiile suplimentare depind în funcție de asocierea sau nu a factorilor de risc/condițiilor asociate care sugerează o probabilitate ridicată de HTPA sau HTPCT - vezi algoritmul diagnostic.

5.1.6 Scintigrafia pulmonară de ventilație și perfuzie

Scintigrafia pulmonară de ventilație și perfuzie (V/Q) trebuie realizată în momentul suspiciunii clinice de hipertensiune pulmonară cronică post-tromboembolică. Aceasta a reprezentat o metodă de screening de elecție, mai ales în centrele fără experiență, având o mai mare sensibilitate comparativ cu angio-CT pulmonar (CTPA)⁴⁷. Un rezultat normal sau puțin probabil al scintigrafiei V/Q poate exclude hipertensiunea pulmonară post-tromboembolică, atribuindu-i-se o sensibilitate de 90-100% și o specificitate între 94-100%; în orice caz, multe dintre examinări nu sunt diagnostice. În HTPA, scintigrafia V/Q poate fi normală sau poate indica defecte de perfuzie mici discrepante față de ventilație și defecte non-segmentare. La polul opus se află defectele de perfuzie întâlnite în alte afecțiuni vasculare pulmonare, de tipul bolii venoocluzive pulmonare. În timp ce scintigrafia V/Q este recomandată drept metoda de elecție, scintigrafia de ventilație este înlocuită adeseori cu o radiografie toracică recentă, ori cu o examinare CT pulmonar de înaltă rezoluție, cu toate că metodele nu sunt bazate pe evidențe clinice. De asemenea, CT-ul este preferat în multe dintre centre, din moment ce prezintă o mai mare disponibilitate. Puține studii sugerează faptul că tomografia cu emisie de

fotoni, o altă tehnică a medicinei nucleare, ar fi superioară scintigrafiei V/Q pe un singur plan și angio-CT-ului pulmonar (CTPA), însă aceste rezultate necesită evaluări suplimentare⁴⁸. Recent, tehnici noi de tipul rezonanței magnetice tridimensionale de perfuzie, s-au dovedit a fi la fel de sensibile ca și scintigrafia de perfuzie în decelarea hipertensiunii pulmonare post-tromboembolice; RM poate fi utilizată și ca o metodă neiradiantă pentru a evalua atât ventilația, cât și perfuzia, în hipertensiunea pulmonară post-tromboembolică⁴⁹.

5.1.7 Tomografia computerizată de înaltă rezoluție, tomografia computerizată cu substanță de contrast și angiografia pulmonară

Tomografia computerizată (CT) este disponibilă pe scară largă și poate oferi detalii asupra anomaliilor vasculare, cardiace, parenchimoase și mediastinale. Poate sugera diagnosticul de hipertensiune pulmonară (dilatarea arterei pulmonare sau a ventriculului drept), poate identifica o cauză de HTP, cum este cazul celei post-tromboembolice sau boală pulmonară subiacentă, poate oferi indicii asupra etiologiei hipertensiunii arteriale pulmonare (de exemplu: dilatație esofagiană în sclerodermie sau defect cardiac congenital, de tipul drenaj venos pulmonar aberant) sau poate oferi informații prognostice⁵⁰.

Evaluarea tomografică poate ridica suspiciunea de HTP la pacienții simptomatici sau la cei evaluați pentru alte patologii, prin evidențierea unui diametru al AP crescut (≥ 2.9 cm) și un raport între artera pulmonară: aortă ascendentă (≥ 1.0). Un raport la nivelul unei ar-

tere segmentare: bronhie >1:1 în trei sau 4 lobuli este considerat a avea o specificitate înaltă pentru hipertensiunea pulmonară^{51,52}.

CT de înaltă rezoluție oferă secțiuni detaliate asupra parenchimului pulmonar și ușurează diagnosticul unei afectări interstițiale pulmonare sau al unui emfizem. De asemenea, poate fi de mare ajutor atunci când există suspiciune clinică de BVOP. Modificările caracteristice, ce constau în edem interstițial cu aspect "în geam mat" și îngroșarea septurilor interlobulare, vin să susțină diagnosticul; alte modificări pot exista sub formă de adenopatii, opacități pleurale sau pleurezie⁵³. HCP este sugerată de îngroșarea bilaterală difuză a septurilor interlobulare și de prezența unor opacități centrolobulare, de mici dimensiuni, slab delimitate. Oricum, aspectul "în geam mat" este, de asemenea, prezent în hipertensiunea arterială pulmonară, fiind întâlnit la mai mult de 1/3 din pacienți⁵⁰.

Tomografia computerizată cu substanță de contrast la nivelul arterelor pulmonare este utilă în aprecierea indicației chirurgicale a hipertensiunii pulmonare post-tromboembolice. Poate pune în evidență aspecte tipice, de tipul obstrucției complete de arteră pulmonară, opacități în bandă sau aspect de "pânză de paijen" ori neregularități intinale, la fel de bine ca și angiografia cu substrație digitală^{54,55}. Cu aceasta metodă, pot fi identificate colateralele ce derivă din arterele bronșice.

Angiografia pulmonară tradițională este solicitată în cele mai multe cazuri din pacienții cu HTPCT pentru a identifica pe cei ce pot avea beneficii în urma endarterectomiei pulmonare (EAP) sau angioplastiei pulmonare cu balon (BPA)^{56,57}. Angiografia poate fi realizată în condiții de siguranță de către o echipă experimentată la pacienții cu HTP severă, folosind injecții cu substanțe de contrast moderne și selective. Angiografia poate fi de asemenea utilă pentru evaluarea unei vasculite sau a unei malformații arterio-venoase, însă angio-CT are precizie similară sau superioară în diagnosticul ambelor patologii, fiind mai puțin invazivă^{58,59}.

5.1.8 Rezonanța magnetică cardiacă (RMC)

RMC este o metodă de diagnostic precisă și reproductibilă, utilizată în evaluarea dimensiunilor VD, a morfologiei și a funcției, permițând și examinarea non-invazivă a fluxului sangvin, inclusiv volumul-bătaie, debitul cardiac (DC), distensia arterială pulmonară și masa VD.

La pacienții cu suspiciune de HTP, prezența contrastului tardiv la examinarea cu gadolinium, distensibilitatea arterială pulmonară redusă și fluxul retrograde constituie parametrii cu puternică valoare predictivă pentru identificarea HTP; oricum, numai prin evaluarea

RMC izolată nu se poate exclude diagnosticul de HTP⁶⁰⁻⁶². La pacienții cu HTP, RMC este utilă pentru cazurile în care se ia în considerare o boală cardiacă congenitală, la care ecocardiografia nu este concludentă.

Angio-RM cu contrast și fără contrast prezintă o importanță aparte în studiul vascularizației pulmonare la pacienții cu suspiciune de HTPCT, mai ales în scenariile clinice de tipul emboliei pulmonare cronice la gravidă, la pacienții tineri sau atunci când este contraindicată evaluarea imagistică ce presupune administrarea substanțelor de contrast iodate⁶³.

RMC oferă informații prognostice asupra pacienților cu hipertensiune arterială pulmonară, atât în momentul diagnosticului, cât și în cursul evaluărilor periodice⁶⁴⁻⁶⁶.

5.1.9 Testele sanguine și imunologice

Testele sanguine nu sunt utile în diagnosticul hipertensiunii pulmonare, însă sunt necesare pentru a identifica atât etiologia unor forme de HTP, cât și în diagnosticul unor afectări de organ-țintă. Testele biochimice, hematologice și evaluarea funcției tiroidiene sunt necesare la toți pacienții, la fel de mult ca și alte teste specifice. Testele funcției hepatice pot fi modificate de presiunea venoasă crescută de la acest nivel, de o boală hepatică subiacentă și/sau de terapia cu antagoniști ai receptorilor de endotelină (ARE). Serologia pentru hepatita virală trebuie evaluată dacă se constată și aspect clinic sugestiv. Afectiunile tiroidiene sunt des întâlnite în hipertensiunea arterială pulmonară și se pot dezvolta pe parcursul evoluției bolii. Acest aspect trebuie luat în considerare ori de câte ori se produce o deteriorare rapidă a bolii.

Testele serologice sunt necesare pentru a depista boli ale țesutului conjunctiv, afecțiuni hepatice sau HIV. Mai mult de 40% dintre pacienții cu hipertensiune arterială pulmonară idiopatică prezintă creșteri ale anticorpilor antinucleari, de obicei în titru scăzut (1:80). Diagnosticul unei posibile sclerodermii este foarte important, mai ales că această boală prezintă o prevalență destul de ridicată printre cazurile de HTPA. Forma limitată prezintă serologie pozitivă pentru anticorpi antinucleari, incluzând anticorpii anticentromer, anti-DNAc, anti-Ro, U3-RNP, B23, Th/To și U1-RNP. Forma difuză se asociază în mod tipic cu anticorpi anti U3-RNP. Pacienții cu lupus eritematos sistemic pot avea anticorpi anticardioliipinici pozitivi.

Pacienții cu hipertensiune pulmonară post-tromboembolică ar trebui evaluați pentru trombofilie, incluzând anticorpii antifosfolipidici, anticorpii anticardioliipinici și anticoagulantul lupic. Testarea HIV este necesară în HTPA. Nivelul seric de NT-pro BNP poate fi

crescut la pacienții cu HTP și reprezintă un factor de predicție independent.

5.1.10 Ecografia abdominală

La fel ca și testele sanguine, ecografia abdominală poate fi utilă pentru identificarea unor condiții clinice asociate HTPA. Ecografia abdominală poate confirma, dar nu poate exclude diagnosticul de hipertensiune portală. Folosirea agenților de contrast și evaluarea Doppler poate contribui la precizia diagnostică⁶⁷. Hipertensiunea portală poate fi confirmată sau infirmată pe baza măsurării gradientului dintre presiunea de vârf de la nivelul venei hepatice (atât cea liberă, cât și cea de ocluzie) în momentul efectuării cateterismului cardiac drept⁶⁸.

5.1.11 Cateterismul cardiac drept și vasoreactivitatea

Cateterismul cardiac drept (CCD) este necesar atât pentru a confirma diagnosticul hipertensiunii arteriale pulmonare și al hipertensiunii pulmonare post-tromboembolice, pentru a evalua severitatea disfuncției hemodinamice, cât și pentru a testa vasoreactivitatea la nivelul circulației pulmonare la pacienții selectați (Tabelul 10). În centrele cu experiență, procedurile au o rată scăzută de morbiditate (1,1%) și de mortalitate (0,55%)⁶⁹. Situațiile în care este necesară și asocierea cateterismului cardiac stâng sunt reprezentate de pacienți cu factori de risc clinici pentru boală coronariană sau insuficiență cardiacă cu fracție prezervată, de asemenea de pacienți la care sunt decelate semne ecocardiografice de disfuncție sistolică și/sau diastolică de VS. Recomandările specifice pentru cateterism cardiac la pacienții cu boli ale cordului stâng sau boli pulmonare, pe lângă cele enumerate în Tabelul 10, sunt descrise și în Tabelul 31, respectiv 33. Măsurarea presiunii end-diastolice de la nivelul VS este de asemenea importantă pentru a evita încadrarea necorespunzătoare a pacienților cu presiunea arterială pulmonară blocată (PCB) ridicată, atunci când este descoperită accidental și poate fi neconcordantă (în absența factorilor de risc, dimensiuni ale atriului normale, absența semnelor ecocardiografice de presiuni de umplere crescute la nivelul VS).

Interpretarea parametrilor hemodinamici mășurați în urma evaluărilor invazive trebuie realizată în context clinic, luând în considerare investigațiile imagistice, în special ecocardiografia. Cateterismul cardiac ar trebui realizat după efectuarea altor investigații, astfel încât să poată răspunde la întrebările care decurg din acestea și pentru a evita realizarea unei astfel de proceduri atunci când se descoperă un diagnostic alternativ.

Cateterismul cardiac drept reprezintă o tehnică ce necesită atenție sporită la detalii pentru a obține informații utilizabile din punct de vedere clinic. Pentru a obține rezultate de calitate și pentru ca pacientul să nu fie expus inutil la proceduri riscante, procedurile trebuie să fie realizate în centrele cu experiență. Subliniem astfel importanța următoarelor indicații practice:

- Transductorul de măsurare a presiunii externe trebuie să fie poziționat pe linie mediotoracică, cu pacientul în decubit dorsal, la jumătatea distanței dintre stern și suprafața patului⁷⁰. Acesta reprezintă nivelul atriului stâng.
- Măsurătorile de presiune trebuie să se realizeze la nivelul arterei pulmonare, în poziția măsurării presiunii arterei pulmonare blocate, la nivelul VD și AD. Atunci când se folosește un cateter cu balon, trebuie să fie umflat la nivelul atriului drept, poziție din care urmează să fie avansat până la poziția de măsurare a presiunii arteriale pulmonare blocate (PCB). Umflarea și dezumflarea balonului la nivelul arteriolelor pulmonare ar trebui evitată, deoarece această manevră a fost asociată cu ruptură arterială. PCB este un parametru surogat al presiunii de la nivelul AD și reprezintă media a trei măsurători. Trebuie luată probă de sânge în momentul umflării balonului în poziția de măsurare a presiunii arteriale blocate, pentru a avea siguranța unei evaluări corecte, iar saturația în O₂ din această probă trebuie să aibă aceeași valoare cu cea sistemică. Toate măsurătorile de presiune trebuie să fie determinate la sfârșitul expirului (nu se recomandă apneea). Pe de altă parte, ținând cont de faptul că presiunile intratoracice postinspir și postexpir se anulează reciproc, sunt valabile și măsurători ale presiunilor pulmonare în cursul a mai multor cicluri respiratorii, cu excepția statusului de hiperinflație⁷⁰. În momentul evaluării parametrilor hemodinamici se recomandă măsurarea non-invazivă a presiunii arteriale, dacă nu se practică și cateterismul cardiac stâng concomitent.
- Este necesară recoltarea probelor sanguine cel puțin de la nivelul venei cave superioare, venei cave inferioare și arterei pulmonare pentru determinarea oximetriei. Saturația în O₂ a sângelui arterial trebuie de asemenea determinată. Este necesară o analiză atentă a saturației în O₂ la fiecare pacient la care saturația în O₂ la nivelul arterei pulmonare este >75% și ori de câte ori se suspicionează un shunt stânga-dreapta.

- Debitul cardiac trebuie determinat prin metoda termodiluției sau prin metoda directă Fick. Termodiluția evaluată în triplicate reprezintă metoda de elecție pentru că oferă măsurători sigure, chiar și în cazul pacienților cu debit cardiac scăzut și/sau regurgitare tricuspidiană severă⁷¹. La pacienții cu shunt intracardiac, termodiluția nu reprezintă o metodă convenabilă deoarece contrastul este rapid recirculat. Metoda directă Fick necesită măsurători directe ale absorbției O_2 , ceea ce presupune o tehnică indisponibilă pe scară largă. Metoda indirectă Fick, ce utilizează valoarea absorbției O_2 estimată, este acceptată, însă nu oferă siguranță.
- Testarea vasoreactivității pulmonare cu scopul de a identifica pacienții potențiali responderi la terapia cu calciu-blocante (BCC) este recomandată în cazul HTPAI, a formei ereditare sau în cea indusă de medicamente. Trebuie efectuată în momentul realizării cateterismului cardiac drept. În alte forme de HTPA și HTP, rezultatele pot fi înșelătoare și responderii sunt rari. Metoda standard în evaluarea vasoreactivității pulmonare constă în inhalarea de oxid nitric 10-20 părți per million (ppm), însă se mai poate utiliza administrarea intravenoasă a epoprostenol, adenozină sau utilizarea inhalatorie a iloprost (Tabel Web IV). Un răspuns acut pozitiv se definește prin reducerea PAPm ≥ 10 mmHg pentru a atinge o valoare absolută a PAPm ≤ 40 mmHg, cu creșterea sau menținerea la același nivel a debitului cardiac. Doar 10% din pacienți cu HTPAI îndeplinesc aceste criterii. Utilizarea calciu-blocantelor, a oxigenoterapiei, a inhibitorilor de 5-fosfodiesterază sau utilizarea altor vasodilatatori pentru evaluarea vasoreactivității de fază acută nu este recomandată.
- Interpretarea PCB determinată într-un anumit moment în timp necesită corelarea cu contextul clinic. În cazul unui număr crescut de pacienți cu boală de cord stâng, PCB poate fi redusă la < 15 mmHg cu ajutorul diureticelor⁷²⁻⁷⁴. Din acest motiv, s-a luat în considerare efectul unei schimbări

bruște de volum asupra presiunilor de umplere⁷⁵. Puține studii sugerează faptul că un bolus intravenos de 500 ml fluid pare să fie sigur și să facă diferența între pacienții cu HTPA și cei cu disfuncție diastolică de VS^{76,77}. Sunt necesare evaluări suplimentare legate de administrarea de fluide în acest sens, înainte de a considera procedeul drept o rutină în practica clinică. Similar, evaluarea hemodinamicii în timpul efortului poate fi utilă în identificarea disfuncției diastolice de VS^{2,78,79}, însă nu constituie o metodă standardizată și necesită testări suplimentare¹⁷. Adicional, PCB poate subestima presiunea end-diastolică a VS⁸⁰.

- Variabilele determinate în urma cateterismului cardiac drept trebuie să includă gradientul de presiune transpulmonar (GPT) și rezistența vasculară pulmonară (RVP). O valoare a RVP > 3 WU este necesară pentru diagnosticul de HTPA I. RVP este utilizată pe scară largă, însă prezintă dezavantajul unei variabile compuse, care este puternic influențată atât de schimbările de flux cât și de presiuni de umplere, și poate să nu evidențieze modificări ale circulației pulmonare în repaus^{81,82}. Gradientul de presiune diastolic (GPD), dintre PCB medie și PAP diastolică, este mai puțin afectat de flux și de presiunile de umplere⁸¹, însă se pare că nu prezintă semnificație prognostică⁸³. Gradientul de presiune diastolic poate juca un rol la pacienții suspecți de HP secundară afectării cordului stâng, așa cum se va discuta în secțiunea⁸⁴.
- Coronarografia poate fi utilă în prezența anginei, a factorilor de risc pentru boală coronariană și la pacienții candidați la endarterectomie pulmonară sau la transplant pulmonar. Se pot identifica atât fenomene de compresie la nivelul trunchiului comun determinate de dilatarea AP, cât și boala coronariană ca atare.

Recomandările privind cateterismul cardiac drept și stâng, precum și testarea vasoreactivității sunt redată în Tabelele 10 și 11.

Tabel 10. Recomandări pentru efectuarea cateterismului cardiac drept în hipertensiunea pulmonară			
Recomandări	Clasa^a	Nivel^b	Ref.^c
CCD este recomandat pentru confirmarea diagnosticului de HTPA (grupul 1) și pentru a sprijini decizia terapeutică	I	C	
La pacienții cu HTP, se recomandă practicarea CCD în centrele de referință (vezi capitolul 12) cu respectarea cerințelor tehnice, putându-se asocia cu complicații importante	I	B	69
CCD ar trebui luat în considerare la pacienții cu HTPA (grupul 1) pentru a confirma eficacitatea terapiei (Tabelul 16)	IIa	C	
CCD este recomandat pentru pacienții cu shunt-uri intracardiace pentru aprecierea corectă a necesității corecției (Tabelul 24)	I	C	
CCD este recomandat la pacienți cu HTP secundară bolilor cordului stâng (grupul 2) sau bolilor pulmonare (grupul 3) dacă se ia în discuție necesitatea unui transplant	I	C	
Când nu se poate realiza măsurarea PCB, cateterismul cardiac stâng trebuie luat în considerare pentru a măsura presiunea end-diastolică a VS	IIa	C	
CCD poate fi considerat la pacienții cu HTP suspectată și afectare de cord stâng sau boală pulmonară pentru a ajuta la diagnosticul diferențial și a oferi sprijin în exprimarea deciziei terapeutice	IIb	C	
CCD este recomandat la pacienți cu HTPCT (grupul 4) pentru a confirma diagnosticul și a oferi sprijin în decizia terapeutică	I	C	

HTPCT = hipertensiunea pulmonară cronică post-tromboembolică; PCB = presiunea capilară blocată; HTP = hipertensiunea pulmonară; CCD = cateterism cardiac drept.

^a Clasa de recomandări.
^b Nivelul de dovezi.
^c Referințe ce susțin recomandările.

Tabel 11. Recomandări pentru testarea vasoreactivității			
Recomandări	Clasa^a	Nivel^b	Ref.^c
Testarea vasoreactivității este indicată a fi efectuată doar în centrele cu experiență	I	C	69
Testarea vasoreactivității este recomandată la pacienții cu HTPI, HTPE și HTPA asociată cu medicamente, pentru a identifica pacienții cu răspuns la doze crescute de BCC	I	C	84, 85
Un răspuns pozitiv al testării vasoreactivității se definește ca o reducere a PAPm ≥ 10 mmHg pentru a atinge valoarea absolută de PAPm ≤ 40 mmHg cu un debit cardiac crescut sau nemodificat	I	C	85, 86
Oxidul nitric este recomandat pentru a testa vasoreactivitatea pulmonară	I	C	85, 86
Epoprostenol cu administrare intravenoasă este recomandat ca alternativă la testarea vasoreactivității pulmonare	I	C	85, 86
Adenozina ar trebui considerată drept alternativă pentru testarea vasoreactivității pulmonare	IIa	C	87, 88
Iloprost inhalator poate fi considerat drept alternativă la testarea vasoreactivității pulmonare	IIb	C	89, 90
Folosirea BCC oral sau intravenos în reactivitatea de fază acută nu este recomandată	III	C	
Testarea vasoreactivității pentru a decela pacienții care pot fi tratați cu doze crescute de BCC nu se recomandă la cei cu HTP alta decât HTPI, HTPE sau HTPA asociată cu medicamente și nu se recomandă în HTP aparținând grupurilor 2, 3, 4 și 5	III	C	

BCC = blocante de canale de calciu; HTPE = hipertensiunea pulmonară ereditară; HTPI = hipertensiunea arterială pulmonară idiopatică; PAP = presiunea arterială pulmonară; HTPA = hipertensiunea arterială pulmonară.

^a Clasa de recomandări.
^b Nivelul de dovezi.
^c Referințe ce susțin recomandările.

5.1.12 Testarea genetică

Disponibilitatea diagnosticului genetic molecular a deschis apetitul spre un nou domeniu de interes pentru evaluarea pacienților, luând în considerare și sfatul genetic în cazul HTPA (descriș în capitolul 6.3.1.8)²⁶. Testarea genetică și consilierea respectă reguli care definesc ce tip de afectare presupune explorări suplimentare și studiul caracteristicilor genetice ale pacientului. Principiile de etică presupun informarea pacientului, pentru a evita producerea unui eveniment negativ, presupun acordarea autonomiei pacientului (informare asupra procesului de cercetare, asupra riscurilor și beneficiilor testării genetice, fără presiune din exterior) și acordarea unui acces, în mod echivalent, atât la sfatul genetic, cât și la testare. Pacienții cu HTPA sporadică sau familială sau cei cu BVOP/HCP trebuie avertizați asupra disponibilității testelor genetice și asupra sfatului genetic, deoarece există o probabilitate

înalță ca aceștia să prezinte mutația responsabilă de boală. Profesioniștii antrenati în astfel de cazuri trebuie să ofere consiliere și posibilitatea de testare genetică pentru acest tip de pacienți. Sfatul genetic și screening-ul mutației BMPR 2 (mutații punctiforme și rearanjări semnificative) ar trebui să se realizeze în centrele de referință la pacienții cu HTPA idiopatică, considerată ca formă sporadică sau indusă de anorexigeni, și la pacienții cu istoric familial de HTPA. Când nu se identifică nicio mutație de tipul BMPR2 în formele familiale de HTPA sau la pacienții cu HTPI cu vârsta <40 ani sau când HTPA este decelată la pacienți cu istoric personal sau familial de teleangiectazie hemoragică ereditară, se recomandă screening-ul genelor ACVRL 1 și ENG ori screening-ul mutațiilor rare (de tipul KCNK 3, CAV 1 etc). Pacienții cu forme sporadice sau familiale de BVOP/HCP trebuie testați pentru mutațiile genei EIF2AK4²⁸. Prezența unei mutații bialelice a EIF2AK4

este suficientă pentru a confirma diagnosticul acestor 2 afecțiuni, fără a mai fi necesară biopsia pulmonară pentru diagnosticul histologic.

5.1 Algoritmul de diagnostic

Algoritmul de diagnostic este prezentat în Figura 1: acesta debutează din momentul suspiciunii HTP și pe baza indicilor ecocardiografici compatibili cu HTP (în concordanță cu nivelul de probabilitate, așa cum sunt definite în Tabelele 8 și 9) și continuă cu identificarea celui mai comun grup de HTP (grupul 2-HTP datorată bolilor cordului stâng; grupul 3-boli ale parenchimului pulmonar), apoi face diagnosticul diferențial cu HTPCT, iar într-un final, se realizează diagnosticul și încadrarea în grupul 1 (HTPA) și în condițiile rare ale grupului 5.

HTPA trebuie luată în considerare drept diagnostic diferențial în contextul apariției dispneei de efort, a sincopei, anginei și/sau limitarea progresivă a capacității de efort, în special la pacienții fără factori de risc prezenți, fără semne și simptome de afectare cardiovasculară sau pulmonară. O atenție deosebită trebuie acordată pacienților cu condiții asociate și/sau celor ce prezintă factori de risc pentru dezvoltarea HTPA, așa cum este istoricul familial, bolile de țesut conjunctiv, boli cardiace congenitale, infecția HIV, hipertensiunea portală sau antecedentele de medicație sau toxice cu potențial de a induce HTPA (Tabel 7). În practica curentă, aceste cazuri sunt rare. Majoritatea cazurilor de HTP sunt diagnosticate întâmplător în cadrul unei examinări ecocardiografice efectuate pentru cu totul altă indicație.

Dacă ecocardiografia transtoracică este compatibilă cu un nivel crescut sau moderat de probabilitate a HTP (Tabel 9), istoricul clinic, simptomatologia, semnele clinice, ECG, radiografia toracică, testele funcționale pulmonare (TFR, incluzând DLCO, analiza gazelor arteriale, oximetria nocturnă dacă se impune) și CT toracic de înaltă rezoluție sunt necesare pentru a identifica HP aparținând grupului 2 (boli ale cordului stâng) sau 3 (bolile parenchimului pulmonar). În cazul unei probabilități scăzute de HTP estimată ecografic

(Tabelul 9), nu sunt necesare investigații suplimentare și se recomandă identificarea altor cauze pentru manifestările clinice. Dacă este confirmată afectarea cordului stâng sau boala pulmonară, trebuie avut în vedere tratamentul specific al bolii de bază. În prezența HTP severe și/sau a disfuncției de VD, pacientul trebuie să se adreseze unui centru de referință, în cadrul căruia se pot identifica și alte cauze de HTP. Dacă diagnosticul de mai sus nu este însă confirmat, se recomandă efectuarea unei scintigrafii pulmonare V/Q pentru diagnosticul diferențial dintre HTPCT și HTPA. Ulterior, se recomandă ca pacientul să se adreseze unui centru de referință în domeniu.

Dacă scintigrafia V/Q indică multiple defecte segmentare de perfuzie, trebuie suspionată o HTP aparținând grupului 4 (HTPCT)⁹¹. Diagnosticul final al acesteia (și evaluarea posibilității unei endarterectomii pulmonare) va necesita realizarea unui angio-CT pulmonar, a unui cateterism cardiac drept sau a unei arteriografii pulmonare selective. CT-ul poate, de asemenea, indica semne sugestive pentru grupul 1 (BVOP). Dacă scintigrafia V/Q este normală sau indică defect de perfuzie subsegmentar, sub forma unei "pete", trebuie luată în considerare încadrarea în grupul 1 (HTPA) sau în grupul 5 de afecțiuni rare. În Tabelul 9 este ilustrat protocolul de investigații, în concordanță cu gradul de probabilitate al HTP, incluzând indicațiile pentru cateterism cardiac drept. Testele diagnostice specifice adiționale, printre care cele hematologice, biochimice, imunologice, serologice, ultrasonografice și genetice au rolul de a susține diagnosticul final.

Biopsia pulmonară deschisă sau prin toracoscopie comportă un risc ridicat de morbiditate și mortalitate⁹². Deoarece este puțin probabil ca rezultatul acesteia să modifice diagnosticul și atitudinea terapeutică, biopsia nu se recomandă la pacienții cu HTPA.

Recomandările privind strategia diagnostică se regăsesc în Tabelul 12.

Programul de screening pentru HTPA este raportat în cadrul platformei Web.

Tabel 12. Recomandări privind strategia diagnostică			
Recomandări	Clasa^a	Nivel^b	Ref.^c
Ecocardiografia este recomandată ca primă linie de diagnostic non-invaziv în cazul suspiciunii de HTP	I	C	
Scintigrafia V/Q sau computer-tomografia pulmonară se recomandă la pacienții cu HTP ne-explicată, pentru a exclude HTPCT	I	C	47
AngioCT cu contrast la nivelul AP se recomandă în cadrul evaluării pacienților cu HTPCT	I	C	93
Testele biochimice, hematologice, imunologice, testarea HIV și evaluarea funcției tiroidiene se recomandă la toți pacienții cu HTPA pentru a identifica afecțiuni specifice asociate	I	C	
Ecografia abdominală se recomandă pentru screening-ul hipertensiunii portale	I	C	67
Testarea funcției pulmonare prin măsurarea DLCO se recomandă în evaluarea inițială la pacienții cu HTP	I	C	36
CT de înaltă rezoluție trebuie luat în considerare în evaluarea tuturor pacienților cu HTP	Ila	C	94
Angiografia pulmonară ar trebui luată în considerare în evaluarea pacienților cu HTPCT	Ila	C	
Biopsia pulmonară deschisă sau prin toracoscopie nu este recomandată la pacienții cu HTPA	III	C	

CT = computer tomografie; HTPCT = hipertensiunea pulmonară cronică post-tromboembolică; DLCO = capacitatea de difuziune a monoxidului de carbon; HTPA = hipertensiune arterială pulmonară;
HTP = hipertensiune pulmonară;
^a Clasa de recomandări.
^b Nivelul de dovezi.
^c Referințe ce susțin recomandările.

6. HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ PULMONARĂ (GRUPUL I)

6.1 Caracteristici clinice

Clinica HTPA nu este specifică și este, în general, concordantă cu cea descrisă în capitolul 5.1.1. Mai multe detalii privind cazurile individuale de pacienți cu HTPA se regăsesc în Capitolul 7.

6.2 Evaluarea severității

6.2.1 Parametrii clinici, imagistici și hemodinamici

Examinarea clinică rămâne un aspect fundamental al evaluării pacienților cu HTP, deoarece oferă informații prețioase legate de severitatea afectării, ameliorarea, deteriorarea sau stabilizarea bolii. Aspectele anamnestice care trebuie urmărite între vizitele medicale sunt reprezentate de capacitatea de efort, episoadele de durere toracică, prezența aritmiilor, a hemoptiziilor sau a sincopelor, schimbări ale terapiei ori aderența la tratamentul prescris. Examinarea fizică oferă detalii legate de prezența sau absența cianozei centrale, a turgescenței jugularelor, edemelor, ascitei sau revărsatului pleural, și asupra frecvenței cardiace, ritmului și tensiunii arteriale.

Clasa funcțională OMS (Tabel Web V), în pofida variabilității inter-observator⁹⁵, rămâne unul dintre cei mai puternici predictorii ai supraviețuirii, nu doar în momentul diagnosticului, ci și în perioada de urmărire⁹⁶⁻⁹⁸. Evoluția clasei funcționale reprezintă unul dintre indicatorii de alarmă pentru progresia bolii, aspect ce presupune identificarea factorilor care au condus la deteriorarea stării clinice⁹⁷⁻⁹⁹.

Având în vedere faptul că funcția VD joacă un rol determinant pentru capacitatea de efort și pentru evoluția pacientului cu hipertensiune pulmonară, este

de subliniat importanța ecocardiografiei în planul de urmărire al acestuia. În opoziție cu ceea ce se considera până acum, PAP sistolică estimată în repaus nu are, de regulă, valoare prognostică și nu este relevantă în cadrul deciziei terapeutice^{96,97,100}. O creștere a PAPs nu reflectă obligatoriu o progresie a bolii, așa cum o scădere a acesteia nu semnifică ameliorare. O evaluare ecocardiografică amănunțită include dimensiuni ale cavităților, în mod special ale AD și a VD, amplitudinea jetului de regurgitare tricuspidiană, indexul de excentricitate al VS și contractilitatea VD, care poate fi determinată cu ajutorul mai multor variabile de tipul strain-ului longitudinal sistolic al VD/ rata de scurtare și modificarea ariei fracționată a VD, indicele de performanță miocardică Tei și indicele TAPSE (excursia sistolică a planului inelului tricuspidian)¹⁰¹⁻¹⁰⁸.

Ecocardiografia tridimensională poate obține o estimare a parametrilor mult mai precisă, comparativ cu metoda standard bidimensională, însă, au fost raportate și subestimări ale volumelor și fracțiilor de ejeție¹⁰⁹.

Metoda speckle-tracking oferă oportunitatea unei mai bune aprecieri a funcției VD¹¹⁰. Ținând cont de complexitatea geometrică a VD, niciuna dintre aceste variabile nu e suficientă pentru a evalua funcția VD, iar impresia generală a medicului cu experiență este mult mai importantă decât variabilele ca atare. Ecocardiografia de efort oferă informații suplimentare referitoare la funcția VD. Spre exemplu, o creștere semnificativă (>30 mmHg) a PAPs în timpul efortului semnifică o funcție mai bună a VD și este asociată cu un prognostic mult mai bun pe termen lung, față de o creștere modestă sau absența ei¹¹¹. S-a demonstrat recent faptul că așa-numita rezervă contractilă reprezintă un indice prognostic independent la pacienții cu HTP severă¹¹¹.

Rezonanța magnetică cardiacă este mult mai precisă în evaluarea morfologiei și funcției VD, comparativ cu

ecocardiografia, și permite, de asemenea, măsurători ale volumului bătaie și ale debitului cardiac. S-au identificat markeri de prognostic ai RMC, dintre care volumul crescut al VD, reducerea volumului VS, reducerea fracției de ejeție a VD și reducerea volumului bătaie. Sunt câteva studii care atestă faptul că RMC ar juca un rol important în urmărirea pe termen lung a pacienților cu HTPA, prin decelarea insuficienței VD anterior apariției simptomatologiei^{64,66,112,113}.

Evaluarea aspectelor hemodinamice prin cateterism cardiac drept oferă informații cu rol prognostic, atât la momentul diagnosticului, cât și pe decursul urmăririi pe termen lung. Presiunea de la nivelul atriului drept, indexul cardiac și saturația în oxigen a sângelui venos (SvO₂) reprezintă cei mai puternici indicatori ai funcției VD și ai prognosticului, în timp ce PAPm oferă puține informații cu rol prognostic (exceptând pe cei cu răspuns la CCB)^{96,97,99,100,114}. Evaluarea non-invazivă a debitului cardiac prin tehnici de respirație⁷¹ sau bio-reactanță¹¹⁵ nu au fost încă suficiente de evaluate, astfel încât să între în practica clinică și să contribuie la decizia terapeutică.

Mai există câteva aspecte neclare cu privire la momentul oportun de efectuare a cateterismului cardiac drept în cursul supravegherii evoluției pe termen lung. Atitudinea variază între centre, de la evaluări hemodinamice periodice invazive, la atitudine noninvazivă. Nu există evidențe care să ateste faptul că realizarea regulată a cateterismului cardiac drept se asociază cu un prognostic mai bun, comparativ cu strategia de urmărire noninvazivă. Oricum există un consens al experților privind efectuarea cateterismului cardiac drept în momentul în care se impun decizii terapeutice, care pot implica și schimbări în medicație și/sau necesitatea unui transplant.

6.2.2 Capacitatea de efort

Testul de mers de 6 minute (TM6M), un test de efort submaximal, rămâne cea mai utilizată metodă de exercițiu în centrele dedicate HTP. Testul de mers este simplu ca tehnică, prezintă costuri inexistente și este cunoscut atât de către pacienți, cât și la nivel de centru. La fel ca toate celelalte evaluări paraclinice ale HTP, testul de mers trebuie interpretat în context clinic. Acesta este influențat de o serie de factori, incluzând sexul, vârsta, înălțimea, greutatea, prezența comorbidităților, necesitatea oxigenoterapiei, curba de învățare și de motivație. Nu în ultimul rând, rezultatele testului constau în valori absolute și nu în valori procentuale. Valorile absolute, în absența modificărilor la testul de mers de 6 minute, oferă informații cu rol prognostic,

însă nu există un nivel prag care să fie aplicabil la toți pacienții (vezi mai jos)^{96,99,116-118}. Se recomandă folosirea scalei Borg la finalul testului pentru a determina nivelul de efort. Pe lângă aceasta sunt câteva studii care recomandă folosirea măsurătorilor O₂ periferic și a frecvenței cardiace pentru îmbunătățirea semnificației prognostice, însă aceste aspect necesită confirmare independentă^{119,120}.

Testul de efort cardiopulmonar (TECP) este, de regulă, utilizat drept un test de efort maximal și oferă informații prețioase cu privire atât la capacitatea de efort, cât și asupra schimbului de gaze, eficacității ventilației și funcției cardiace pe parcursul exercițiului. Cele mai multe centre de HTP utilizează un protocol ce presupune o scală gradată, deși testul nu a fost standardizat pentru acest grup de pacienți. Pacienții cu HTPA prezintă un pattern tipic, cu o presiune parțială a dioxidului de carbon end-expiratorie scăzută (pCO₂), ventilație minut crescută pentru CO₂ (VE/VCO₂), puls de oxigen scăzut (VO₂/HR) și consum maxim de oxigen scăzut (peak VO₂)¹²¹. Câteva dintre variabilele determinate prin TECP oferă informații cu rol prognostic, deși consumul maxim de oxigen (peak VO₂) este folosit pe scară largă în stabilirea deciziei terapeutice^{106,122-125}. Informația diagnostică și prognostică oferită de TECP se adaugă celei obținute prin realizarea testului de mers de 6 minute¹²².

6.2.3 Markerii biochimici

Nu există un marker specific HTPA sau specific remodelării vasculare pulmonare, deși mulți dintre aceștia au fost evaluați în acest sens. Aceștia pot fi grupați în markeri de disfuncție vasculară (asymmetric dimethylarginine ADMA, endotelina-1, angiotensina, factorul Von Willebrand)¹²⁶⁻¹³¹, markeri inflamatori (proteina C reactivă, interleukina 6, chemokine)¹³²⁻¹³⁵, markeri ai stresului miocardic [peptidul natriuretic atrial, peptidul natriuretic cerebral (BNP), NT-proBNP, troponine]^{97,118,136-139}, markeri ai debitului cardiac scăzut și/sau ai hipoxiei tisulare (pCO₂, acid uric, factorul de creștere diferențiat 15 (GDF15), osteopontina)^{38,140-142} și markeri care apar secundar afectării de organ țintă (creatinina, bilirubina)^{97,103}. Lista este în continuă dezvoltare, însă până în acest moment, BNP și NT-proBNP rămân cei doi markeri folosiți pe scară largă în practică, în centrele de HTP și în cadrul studiilor clinice. Valorile BNP/NT-proBNP corespund gradului de disfuncție miocardică și oferă informații cu rol prognostic în momentul diagnosticului și în cadrul urmăririi pe termen lung¹⁴³. Nu sunt markeri specifici pentru HTP, pot fi crescuți în orice afectare cardiacă. Nivelul seric

al BNP/NT-proBNP tinde să aibă o variabilitate crescută și trebuie interpretat în context clinic. Nu sunt beneficii clare legate de folosirea BNP mai mult decât a NT-proBNP. BNP pare să aibă o mai strânsă corelație cu statusul hemodinamic de la nivel pulmonar și este mai puțin afectat de funcția renală, în timp ce NT-proBNP pare să joace mai degrabă un rol important în prognostic¹³⁷.

6.2.4 Evaluarea prognostică și stratificarea riscului

Se recomandă urmărirea periodică a pacienților cu HTPA în centrele dedicate. O evaluare atentă este necesară, din moment ce nu există doar o singură variabilă care să ofere suficient suport diagnostic și prognostic. Cele mai importante întrebări de pus la fiecare vizită a pacientului sunt: (i) există vreo agravare a stării clinice de la ultima vizită?; (ii) dacă este, deteriorarea clinică este cauzată de progresia HTP sau de o boală concomitentă?; (iii) funcția VD este menținută și este suficientă?; (iv) starea curentă a pacientului coincide cu un prognostic bun pe termen lung, adică pacientul îndeplinește criteriile de risc scăzut? (vezi mai jos).

Pentru a răspunde la întrebările de mai sus, este necesară o evaluare multidimensională. Tabelul 13 cuprinde cele mai frecvente variabile folosite în centrele de HTP. Nu este obligatoriu ca toate să fie cercetate la fiecare vizită. În orice caz, evaluarea trebuie să includă stabilirea clasei funcționale și realizarea unui test de efort (de exemplu testul de mers de 6 minute sau testul de efort cardiopulmonar). Se recomandă, de asemenea, evaluarea funcției VD, fie prin măsurarea BNP/NT-proBNP, fie prin ecocardiografie. Majoritatea variabilelor și valorile limită ale acestora se bazează pe opinia experților. Acestea pot oferi informații cu rol prognostic și pot fi folosite în ghidarea deciziei terapeutice, însă aplicarea lor în fiecare caz în parte tre-

buie să se facă atent. Rata de mortalitate estimată este crescută considerabil și majoritatea variabilelor au fost studiate la pacienții cu HTPAI. Nu toate variabilele trebuie clasificate în același grup de risc, astfel încât evaluarea individuală a pacientului trebuie să ghideze decizia terapeutică. Riscul individual este modificat și de alte elemente, cum este rata de progresie a bolii, prezența sau absența semnelor de insuficiență cardiacă dreaptă, a sincopelor, și, de asemenea, a comorbidităților, a vârstei, a sexului, a tratamentului de fond și de tipul de HTPA.

În fine, evaluarea pacienților cu HTPA trebuie să ofere informații asupra existenței comorbidităților și complicațiilor bolii. ECG-ul trebuie realizat la fiecare vizită, cu scopul de a identifica aritmiile relevante din punct de vedere clinic, care se regăsesc frecvent la acest grup de pacienți³³. Pacienții cu HTPA prezintă ocazional hipoxemie progresivă și pot fi candidați la oxigenoterapia de lungă durată. În plus, PaCO₂ scăzută se asociază cu un flux sanguin pulmonar redus și are semnificație prognostică³⁸. Atât evaluarea gazelor arteriale, cât și a celor capilare oferă date valoroase și trebuie să reprezinte parte din evaluarea periodică, mai ales în cazurile în care există deteriorare clinică. Saturația în O₂ a sângelui periferic poate fi utilizată, dar este mai puțin fiabilă și nu oferă informații asupra PaCO₂. Analizele uzuale recomandate (alături de BNP/NT-proBNP) trebuie să includă hemograma completă, INR, (la pacienții aflați în tratament cu antagoniști ai vitaminei K), ca de altfel și sodiul seric, potasiul, creatinina, acidul uric, aspartat-aminotransferaza (ASAT), alanin-aminotransferaza (ALAT) (la pacienții care primesc antagoniști ai receptorilor de endotelină) și bilirubina. În plus, troponina, acidul uric, sideremia și funcția tiroidiană ar trebui controlate cel puțin anual sau în orice moment în care starea clinică a pacientului se agravează. Tabelele 14 și 15 oferă informații detaliate asupra evaluării periodice a pacienților cu HAP.

Tabel 13. Evaluarea riscului în hipertensiunea arterială pulmonară			
Determinanți ai prognosticului^a (mortalitatea estimată la 1 an)	Risc scăzut <5%	Risc intermediar 5-10%	Risc înalt >10%
Semne clinice de insuficiență cardiacă dreaptă	Absente	Absente	Prezente
Simptomatologie progresivă	Nu	Lent	Rapid
Sincopă	Nu	Sincopă ocazională	Sincopă repetată
Clasa funcțională OMS	I,II	III	IV
TM6M	>440 m	165-440 m	<165 m
Testul de efort cardiopulmonar	Peak VO ₂ >15 ml/min/kg (>65% din cel prezis) panta VE/VCO ₂ <36	Peak VO ₂ 11-15 ml/min/kg (35-65% din cel prezis) panta VE/VCO ₂ 36-44,9	Peak VO ₂ <11 ml/min/kg (>35% din cel prezis) panta VE/VCO ₂ ≥45
Nivelul plasmatic al NT proBNP	BNP <50 ng/l NT proBNP <300 ng/l	BNP 50-300 ng/l NT pro-BNP 300-1400 ng/l	BNP >300 ng/l NT proBNP >1400 ng/l
Imagistica (ecocardiografie, RMC)	Aria AD <18 cm ² Fără lichid pericardic	Aria AD 18-26cm ² Fără lichid pericardic sau în cantitate minimă	Aria AD >26 cm ² Lichid pericardic
Hemodinamica	PAD <8 mmHg IC ≥2,5 l/min/m ² SvO ₂ >65%	PAD 8-14 mmHg IC ≥2,0-2,4 l/min/m ² SvO ₂ 60-65%	PAD >14 mmHg IC <2 l/min/m ² SvO ₂ <60%

TM6M = testul de mers de 6 minute; BNP = peptidul natriuretic cerebral; IC = indexul cardiac; RMC = rezonanță magnetică cardiacă; NT pro-BNP = fragmentul N-terminal al pro-peptidului natriuretic cerebral; AD = atriul drept; PAD = presiunea la nivelul atriului drept; SvO₂ = saturația în oxigen a sângelui amestecat; VE/VCO₂ = echivalenții de ventilație ai dioxidului de carbon; VO₂ = consumul de oxigen; OMS = Organizația Mondială a Sănătății

^a Majoritatea variabilelor propuse și valorile cut-off sunt bazate pe opiniile experților. Pot oferi informație prognostică și poate ajuta la decizia terapeutică, însă aplicarea acestora în mod individual trebuie să fie însoțită de precauție. Un alt aspect important este acela că variabilele au fost validate predominant pentru HTPAI și nivelele cut-off de mai sus pot să nu se aplice pentru alte forme de HTPA. Folosirea terapiei aprobate și influența acestora asupra variabilelor trebuie luată în considerare în evaluarea riscului.

^b Sincopă ocazională în timpul exercițiilor energice sau grele, sau sincopă ortostatică ocazională la pacientul stabil.

^c Episoade repetate de sincopă, chiar și în prezența unui nivel de dificultate scăzut al exercițiului fizic.

Tabel 14. Teste recomandate și intervalele de timp de urmărire pentru pacienții cu HTPA					
	Evaluarea de bază	La fiecare 3-6 luni^a	La fiecare 6-12 luni^a	La 3-6 luni după schimbarea tratamentului^a	În caz de agravare clinică
Evaluare clinică și determinarea clasei funcționale	+	+	+	+	+
ECG	+	+	+	+	+
TM6M/Scala Borg	+	+	+	+	+
TECP	+		+		+
Eco	+		+	+	+
Analize uzuale ^b	+	+	+	+	+
Analize extinse ^c	+		+		+
Analiza gazelor ^d sanguine	+		+	+	+
CCD	+		+ ^f	+ ^e	+ ^e

TM6M = testul de mers de 6 minute; TECP = test de efort cardiopulmonar.

^a Intervalele de urmărire trebuie adaptate fiecărui pacient în parte.

^b Analizele uzuale includ hemoleucograma, INR (la pacienții aflați în tratament cu antagoniști de vitamină K), creatinina serică, sodiu, potasiu, ASAT/ALAT (la pacienți care primesc antagoniști de receptori de endotelină), bilirubina și BNP/NT proBNP.

^c Analize extinse ce include TSH, troponina, acid uric, depozitele de fier (sideremie, feritină, receptorul solubil al transferinei) și alte teste, adaptate nevoilor pacientului.

^d Din sânge arterial sau capilar; poate fi înlocuită cu măsurarea saturației în oxigen a sângelui periferic la pacienții stabili, dacă analiza gazelor sanguine nu este disponibilă.

^e Ar trebui luată în considerare.

^f Unele centre practică CCD la interval regulate pe parcursul urmăririi pacienților.

Tabel 15. Recomandări pentru evaluarea severității hipertensiunii arteriale pulmonare și a răspunsului terapeutic			
Recomandări	Clasa^a	Nivel^b	Ref.^c
Este recomandată aprecierea severității HTPA la pacienții evaluați prin examinare clinică, teste de efort, markeri biochimici și evaluări ecocardiografice și hemodinamice (Tabelele 13 și 14)	I	C	96,97,99
La pacienții stabili, se recomandă efectuarea follow-up la fiecare 3-6 luni (Tabelul 14)	I	C	98
Menținerea/ atingerea unui nivel de risc scăzut (Tabelul 13) se recomandă la pacienții cu HTPA cu răspuns terapeutic	I	C	96-99
Menținerea/atingerea unui nivel de risc intermediar (Tabelul 13) se recomandă la pacienții cu HTPA fără răspuns terapeutic	Ila	C	96-99

HTPA = hipertensiune arterială pulmonară;
^a Clasa de recomandări.
^b Nivelul de dovezi.
^c Referințe ce susțin recomandările.

6.2.5 Definierea statusului pacientului

Bazându-ne pe evaluarea detaliată descrisă în capitolul anterior, pacientul poate fi încadrat în grupul de risc scăzut, intermediar sau crescut de deteriorare clinică sau deces (Tabelul 13). Bineînțeles, există mulți alți factori cu impact asupra manifestărilor bolii și asupra prognosticului, care nu pot fi influențați de terapia HTPA, incluzând vârsta, sexul, afecțiunea de bază și comorbiditățile. Deși sunt relativ greu de realizat estimări sigure ale riscului individual, pacienții încadrați în grupul de risc scăzut prezintă un risc de mortalitate estimat la 1 an <5%. Practic, acești pacienți se încadrează în clasa funcțională I sau II OMS, cu un test de mers de 6 minute >440 m și fără semne clinice relevante pentru disfuncție de VD. Procentul de mortalitate la 1 an pentru grupul de risc intermediar este 5-10%. Acești pacienți aparțin, în mod tipic, clasei funcționale III OMS, cu capacitate de efort moderat redusă și semne de disfuncție de VD, însă nu specifice insuficienței. Pacienții încadrați în grupul de risc înalt prezintă riscul de mortalitate la 1 an >10%. Acești pacienți aparțin clasei funcționale III sau IV OMS, cu boală progresivă și cu semne de disfuncție severă de VD, sau cu insuficiență ventriculară dreaptă ori cu disfuncție multiplă de organ.

Parametrii de mai sus, care se regăsesc în Tabelul 13, pot să nu coexiste, astfel încât să poată fi încadrați în mai multe categorii concomitent. Din nou, se recomandă ca evaluarea pacientului în ansamblu să conducă la decizia diagnostică și terapeutică.

6.2.6 Țintele terapeutice și strategia de urmărire

Ținta tratamentului la pacienții cu HTPA este aceea de a-i încadra în grupul de risc scăzut (Tabel 13), care este, de regulă, asociat unei bune capacități de efort, unei bune calități a vieții, având o funcție a VD bună și un risc de mortalitate scăzut. Concret, aceasta presupune menținerea și/sau aducerea pacientului în clasa funcțională II OMS ori de câte ori este posibil. La cei

mai mulți pacienți, acest lucru se va însoți de un test de mers de 6 minute normal sau aproape de normal. Au fost propuse mai multe ținte ale tratamentului, printre care >380 m, >440 m și >500 m^{96,99,116-118,144}. Toți acești parametri au fost stabiliți în urma analizelor de supraviețuire ale cohortelor selectate sau sunt bazate pe opinia experților. Ghidurile actuale adoptă o limită superioară de >440 m, așa cum s-a sugerat în cadrul celui de-al 5-lea Simpozion Mondial al Hipertensiunii Pulmonare¹⁴⁵, deoarece acest prag coincide cu cel al celei mai mari cohorte investigate până acum⁹⁹. Nu în ultimul rând, trebuie luați în considerare factorii individuali și adoptate valori mai mici la pacienții vârstnici sau la cei cu comorbidități, în timp ce pragul de >440 m poate să nu este suficient pentru tineri, altfel sănătoși. La această categorie de pacienți, este indicată folosirea regulată a testului de efort cardiopulmonar, oferind în acest sens mai multe informații obiective asupra capacității de efort și asupra funcției VD.

Merită subliniat faptul că țintele terapeutice nu sunt întotdeauna cele reale și pot să nu fie obținute niciodată la pacienții cu boală avansată, la pacienții cu comorbidități severe sau la cei foarte în vârstă.

6.3 Terapie

Terapia pacienților cu HTPA a evoluat în ultima decadă, complexitatea și dovezile eficacității acesteia crescând progresiv¹⁴⁶⁻¹⁴⁸.

Gestul de a trata pacienții cu HTPA nu poate fi redus la o simplă prescriere de medicamente, ci trebuie să se bazeze pe o strategie complexă care să includă evaluarea inițială a severității și răspunsul terapeutic corespunzător.

Strategia actuală pentru tratarea pacienților cu HTPA poate fi împărțită în trei mari etape¹⁴⁹:

- 1) Abordarea inițială include măsuri generale (activitate fizică și reabilitare supervizată, sarcină, tratamente hormonale contraceptive și post-menopauză, intervenții chirurgicale electivă, prevenția infecțiilor, sprijin psihosocial, aderență la trata-

ment, consiliere genetică și călătorii), terapie de susținere (anticoagulante orale, diuretice, O₂, digoxin), îndrumarea către centre specializate și testarea vasoreactivității în vederea inițierii terapiei cu BCC.

2) A doua etapă cuprinde terapia inițială cu doze mari de BCC pentru pacienții cu test de vasoreactivitate pozitiv sau cu medicamente aprobate în cazul pacienților cu HTPA și test de vasoreacti-

vitate negativ, luând totodată în calcul riscul prognosticului pacientului (Tabelul 13), clasa de recomandare și nivelul de evidență pentru fiecare compus individual sau combinații de compuși.

3) A treia etapă este legată de răspunsul la strategia terapeutică inițială; în cazul unui răspuns inadecvat, se propun asocieri de medicamente aprobate și transplant pulmonar.

Tabel 16. Recomandări privind măsurile generale

Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
Se recomandă evitarea sarcinii de către pacientele cu HTPA.	I	C	160-161
Se recomandă vaccinarea antigripală și antipneumococică a pacienților cu HTPA.	I	C	
Se recomandă suportul psihosocial în cazul pacienților cu HTPA.	I	C	168
Se recomandă supravegherea exercițiilor fizice la pacienții cu HTPA deteriorați fizic și aflați sub terapiei medicamentoasă.	IIa	B	153-157
Oxygenoterapia se recomandă la pacienții cu clasă funcțională OMS III sau IV și în cazul celor care presiunea parțială a oxigenului <8 kPa (<60 mmHg).	IIa	C	
În intervențiile chirurgicale electivă, se preferă anestezia epidurală și nu cea generală, ori de câte ori este posibil.	IIa	C	
Exercițiile fizice care pot duce la agravarea simptomatologiei pacienților cu HTPA nu sunt recomandate.	III	C	

HTPA = hipertensiune pulmonară arterială; OMS = Organizația Mondială a Sănătății.
^a Clasa de recomandări.
^b Nivelul de dovezi.
^c Referințe ce susțin recomandările.

6.3.1 Teste generale

Pacienții cu HTPA necesită consiliere în ceea ce privește activitățile obișnuite ale vieții cotidiene și trebuie să se adapteze incertitudinii asociate unei boli cronice și severe posibil amenințătoare de viață. Diagnosticul generează, de obicei, un grad de izolare socială¹⁵⁰. Încurajarea pacienților și a familiilor acestora să adere la grupuri specializate ce acordă suport poate avea un efect pozitiv asupra complianței, încrederii și a imaginii de sine. Recomandările privind măsurile generale se află în Tabelul 16.

6.3.1.1 Activitatea fizică și reabilitarea supervizată

Ghidul HTP din 2009 a sugerat ca pacienții cu HTPA să fie activi fizic, însă în limita toleranței proprii¹⁵¹. De asemenea, s-a recomandat ca pacienții să evite activitatea fizică excesivă ce ar putea duce la extenuare, iar în cazul pacienților cu condiție fizică precară s-au recomandat exerciții de reabilitare supervizată. Această indicație a avut la bază un TCR ce a demonstrat o îmbunătățire a toleranței la efort, a capacității funcționale și a calității vieții pacienților cu HTP ce au urmat programe de antrenament, comparativ cu grupul control neantrenat¹⁵². De atunci, experimente necontrolate suplimentare au sprijinit aceste date folosind tipuri diferite de antrenament¹⁵³⁻¹⁵⁷. Au fost publicate două alte TCR ce evidențiază că pacienții cu HTPA antrenați

au prezentat îmbunătățirea activității fizice, calității vieții autoevaluate, funcției cardiorespiratorii și a TM6M, precum și reducerea fatigabilității, comparativ cu grupul control neantrenat^{158,159}. Mărimea eşantioanelor acestor studii sunt relativ mici (de la 19 la 183 pacienți) și întregul antrenament sau doar inițierea acestuia a fost supravegheat îndeaproape și, în anumite situații, a fost aplicat și în clinică în cazul pacienților internați.

Această recomandare este limitată în contextul unor lacune în cunoașterea unei metode optime de exerciții de reabilitare, de intensitatea și durata antrenamentului. De asemenea, caracteristicile supravegherii și a mecanismelor pentru ameliorarea simptomelor, exercițiului fizic, capacității funcționale și posibilele efecte asupra prognosticului sunt încă neelucidate. Ar trebui implementate programe de training privind exercițiile fizice și reabilitarea pacienților cu HTPA severă în cadrul unor centre specializate în tratarea acestei categorii de pacienți. În plus, pacienții trebuie tratați cu cel mai bun tratament farmacologic standard și să fie stabili din punct de vedere clinic înaintea începerii unui program de reabilitare supervizat.

6.3.1.2 Sarcina, tratamentul hormonal contraceptiv și post-menopauza

Sarcina este în continuare asociată cu o rată mare a mortalității în cazul pacientelor cu HTPA. Cu toate

acestea, un studiu recent evidențiază că prognosticul sarcinilor asociate HTPA s-a îmbunătățit, în special când HTPA este bine controlată și, în mod particular, la pacientele ce răspund la BCC administrate pe termen lung¹⁶⁰. Într-un studiu desfășurat pe o perioadă de 3 ani, 13 centre participante au raportat 26 de sarcini. Trei femei (12%) au decedat și una (4%) a dezvoltat insuficiență cardiacă dreaptă și a necesitat transplant cardiopulmonar de urgență. S-au raportat opt avorturi: două spontane și 6 provocate. 16 sarcini (62%) au fost duse la termen cu succes - femeile au născut copii sănătoși și nu s-au înregistrat complicații. Un studiu din SUA ce a inclus 5 centre și care s-a desfășurat între 1999 și 2009 a gestionat 18 sarcini cu trei decese (17%)¹⁶¹. Însă aceste date trebuie confirmate în cadrul unor studii mai mari înainte de a formula recomandarea generală că pacientele cu HTPA să evite sarcina. Există mai puțin consens în ceea ce privește cea mai adecvată metodă contraceptivă. Contraceptivele de barieră sunt sigure pentru pacientă, dar au un efect imprevizibil. Preparatele ce conțin doar progesteron, spre exemplu medroxiprogesteron acetat sau etonogestrelul reprezintă o metodă eficientă de contracepție, putându-se astfel evita potențialele probleme ridicate de estrogeni, precum cele asociate cu mini-pilula din generația veche¹⁶². Trebuie amintit că bosentanul poate reduce eficacitatea contraceptivelor orale. Dispozitivul intrauterin cu spirală ce eliberează levonorgestrel este de asemenea eficient, dar rar, în timpul procedurii de implantare, se poate declanșa o reacție vagală care uneori nu este bine tolerată în cazurile de HTPA severă¹⁶². Combinarea a două metode poate fi de asemenea utilizată. Pacientele ce rămân însărcinate trebuie informate cu privire la riscurile aferente sarcinii și trebuie discutată posibilitatea întreruperii sarcinii. Pentru acele paciente care aleg să mențină sarcina, tratamentul cu terapii specifice trebuie instituit, nașterea trebuie planificată și ar trebui să existe o strânsă colaborare între medicul obstetrician și echipa de HTPA¹⁶³⁻¹⁶⁴.

Nu este clar dacă utilizarea terapiilor hormonale la femeile cu HTPA aflate în post-menopauză este recomandabilă sau nu. Poate fi luată în considerare în contextul unor simptome intolerabile asociate menopauzei împreună cu anticoagularea orală.

6.3.1.3 Intervenția chirurgicală

Chirurgia electivă poate avea un risc crescut la pacienții cu HTPA. Nu este clar ce tip de anestezie este de preferat, dar anestezia epidurală este probabil mai bine tolerată decât cea generală¹⁶⁵⁻¹⁶⁷. Pacienții aflați sub terapie orală pot necesita o conversie temporară

la tratament i.v. sau prin nebulizare până în momentul în care sunt capabili să înghită și să absoarbă medicamentele administrate oral.

6.3.1.4 Prevenirea infecțiilor

Pacienții cu HTPA sunt predispuși să dezvolte pneumonii care sunt responsabile de 7% din decese³⁴. Deși nu există studii controlate, se recomandă vaccinarea antigripală și antipneumococică.

6.3.1.5 Sprijinul psihosocial

HTP reprezintă o patologie cu un impact major asupra funcției psihologice, sociale (inclusiv financiare), emoționale și spirituale a pacienților și familiilor acestora¹⁶⁸. Echipele care îngrijesc acești pacienți trebuie să aibă competențele și expertiza necesară să evalueze și să gestioneze problemele în toate aceste domenii, în strânsă legătură cu colegii din disciplinele relevante în cazurile grave, ex. psihiatrie, psihologie clinică, asistență socială. De asemenea grupurile de suport pot juca un rol important în acest sens și pacienții ar trebui încurajați să se înscrie în astfel de grupuri.

HTP este o boală ce poate limita supraviețuirea astfel că pe lângă suportul psihologic și social, trebuie să existe o planificare proactivă și să se implice inclusiv specialistul de îngrijire paliativă atunci când este indicat.

6.3.1.6 Aderența la tratament

Aderența la tratamentul medical trebuie verificată periodic, datorită complexității terapiei specific HTPA și a posibilelor reduceri ale dozelor medicamentoase sau schimbări ale regimului de tratament induse fie spontan de către pacienți, fie de medicii cu alte specialități.

6.3.1.7 Călătoriile

Nu există studii de simulare a zborului care să determine un necesar de O₂ suplimentar în timpul zborurilor prelungite în cazul pacienților cu HTPA. Efectele fiziologice cunoscute ale hipoxiei sugerează că administrarea O₂ pe parcursul zborului ar trebui luată în considerare la pacienții aflați cu CF-OMS III și IV și a celor cu presiune arterială a O₂ constant < 8 kPa (60 mmHg)¹⁶⁹. O rată de administrare de 2 L/min va crește presiunea O₂ inspirat comparativ cu cea de la nivelul mării. În plus, acești pacienți ar trebui să evite altitudini peste 1500-2000 m fără supliment de O₂. Pacienții trebuie sfătuiți să aibă în călătorii documente legate de afecțiunea lor și detalii legate de modul în care să contacteze clinicile de HTP din zona în care se deplasează.

6.3.1.8 Consiliere genetică

Consilierea genetică trebuie acordată pacienților selectați cu HTPA (aspect detaliat în secțiunea 5.1.12)²⁶. Datorită impactului psihologic ale rezultatelor pozitive sau negative, testarea și consilierea genetică ar trebui realizate respectând regulamentele locale privind înființarea unei echipe multidisciplinare alcătuită din specialiști în HTP, consilieri geneticieni, psihologi și asistente medicale. Pacienții cu HTP și familiile acestora aflate la risc pot face demersurile pentru a-și cunoaște statusul mutațional, la baza acestei dorințe stând plan-

ning-ul familial. Metodele de reproducere curente pentru cuplurile cu o mutație a purtătorului BMPR2 sunt limitate și în consecință aceste cupluri pot rămâne fără copii, pot opta pentru renunțarea la testarea genetică prenatală¹⁷⁰, pot face demersurile pentru diagnosticarea genetică prenatală sau pre-implantațională, folosirea gametelor donatoare sau adopția.

6.3.2 Terapie de suport

Recomandările privind terapia de suport sunt rezumate în Tabelul 17.

Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
Tratamentul diuretic este recomandat pacienților cu HTPA și semne de insuficiență de VD și retenție de fluide.	I	C	178
Oxygenoterapia continuă de lungă durată este recomandată pacienților cu HTPA când presiunea arterială a O ₂ este în mod constant ≤8 kPa (60 mmHg)d.	I	C	179
Tratamentul anticoagulant oral poate fi luat în considerare la pacienții cu HTPAI, HTPE și HTPA datorată folosirii anorexigenelor.	IIb	C	84, 171, 175-177
Corecția anemiei și/sau statusului fierului poate fi luat în considerare la pacienții cu HTPA.	IIb	C	184
Tratamentul cu IECA, antagoniști de receptori ai angiotensinei 2, beta-blocante și ivabradină este recomandat pacienților cu HTPA doar în prezența altor comorbidități (ex. HTA, boala coronariană ischemică, insuficiență de VS).	III	C	

HTPA = hipertensiune pulmonară arterială; VD = ventricul drept; HTPAI = hipertensiune pulmonară arterială idiopatică; HTPE = hipertensiune pulmonară ereditară; IECA = inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei; HTA = hipertensiune arterială; VS = ventricul stâng.
^a Clasa de recomandări.
^b Nivelul de dovezi.
^c Referințe ce susțin recomandările.
^d Vezi și recomandările pentru HTPA asociată bolilor cardiace congenitale cu shunt.

6.3.2.1 Anticoagulatele orale

Există o prevalență crescută a leziunilor trombotice vasculare în studiile post-mortem efectuate pe pacienți cu HTPAI¹⁷¹. Au fost de asemenea raportate anomalii ale coagulării și fibrinolizei¹⁷²⁻¹⁷⁴. Acestea, alături de o posibilă prezență a factorilor de risc non-specifici pentru tromboembolism venos, incluzând insuficiența cardiacă și mobilitatea redusă, reprezintă motivele pentru administrarea terapiei anticoagulante orale în HTPA. Dovezi ce susțin anticoagularea orală există doar la pacienții cu HTPAI, HTPE și HTPA secundară anorexigenilor; acestea sunt de obicei retrospective și bazate pe experiența singulară a unor centre medicale^{84,171}. Datele din registre și TCR sunt heterogene și neconcludente¹⁷⁵⁻¹⁷⁷. Potențialele beneficii ale anticoagulării orale în HAPA sunt și mai neclare. În general, pacienții cu HTPA ce primesc terapie îndelungată cu prostaglandine i.v. sunt anticoagulați în absența contraindicațiilor datorită riscului adițional de tromboză a cateterului. Rolul anticoagulantelor din noua generație în HTPA este necunoscut. Informații suplimentare legate de HAPA sunt furnizate în capitolele individuale.

6.3.2.2 Diureticele

Insuficiența cardiacă dreaptă decompensată determină retenție lichidiană, creșterea presiunii venoase centrale, congestie hepatică și edeme periferice. Deși nu există TCR legate de administrarea diureticelor în HTPA, experiența clinică arată un beneficiu simptomatic evident la pacienții cu încărcare volemică și tratați cu această medicație. Tipul și doza de diuretic sunt lăsate la latitudinea medicului specialist în HTPA¹⁷⁸. Asocierea de antagoniști de aldosteron ar trebui de asemenea luată în considerare împreună cu evaluarea sistematizată a nivelurilor electroliților plasmatici. Este importantă monitorizarea funcției renale și a testelor biochimice sangvine la acești pacienți pentru evitarea hipokaliemiei și a insuficienței prerenale determinată de depleția volemică intravasculară.

6.3.2.3 Oxigenul

Deși a fost demonstrat că administrarea de O₂ reduce RVP la pacienții cu HTPA nu există date din TCR care să sugereze un beneficiu pe termen lung a terapiei cu O₂. Majoritatea pacienților cu HTPA, cu excepția celor cu CHD și shunt-uri sistemico-pulmonare au

niveluri reduse ale hipoxemiei arteriale în repaus, cu excepția cazurilor când un foramen ovale patent este prezent. Există dovezi că terapia nocturnă cu O₂ nu modifică prognosticul pacienților cu sindrom Eisenmenger¹⁷⁹. Recomandările se pot face pe baza dovezilor existente la pacienții cu BPOC; atunci când presiunea arterială a O₂-ului este în mod constant mai mică de 8 kPa (60 mmHg sau <91% în saturația în oxigen arterial) este recomandată administrarea O₂-ului pentru atingerea unui nivel a presiunii O₂-ului arterial >8 kPa¹⁶⁹. Administrarea O₂-ului în ambulator poate fi luată în considerare în contextul unui beneficiu simptomatic și corectării desaturării din timpul efortului fizic.

6.3.2.4 Digoxinul și alte medicamente pentru afecțiuni cardiovasculare

Există dovezi că digoxinul îmbunătățește debitul cardiac în situațiile acute la pacienții cu HTPA, însă eficiența lui în administrarea cronică lor nu este cunoscută¹⁸⁰. Poate fi administrat pentru scăderea frecvenței ventriculare la pacienții cu HTPA ce dezvoltă tahiaritmii atriale.

Nu există date convingătoare disponibile în legătură cu siguranța și utilitatea IECA, antagoniștilor de receptori ai angiotensinei II, beta-blocanților sau ivabradinei la pacienții cu HTPA.

6.3.2.5 Anemia și statusul fierului în organism

Deficitul de fier este des întâlnit la pacienții cu HTPA și a fost raportat la 43% din pacienții cu HTPAI, 46% din pacienții cu SS-HTPA și 56% din pacienții cu sindrom Eisenmenger¹⁸¹⁻¹⁸³. În cazul tuturor acestor entități clinice, datele preliminare indică faptul că deficitul de fier poate fi asociat cu o toleranță redusă la efort și cu o mortalitate ridicată, independente de prezența sau severitatea anemiei^{181,182,184,185}. Pe baza acestor date, ar putea fi luată în considerare o monitorizare regulată a statusului fierului în organism pentru pacienții cu HTPA și detectarea deficitului de fier ar trebui să demareze căutarea potențialelor cauze. În cazul pacienților cu deficit de fier trebuie luată în considerare substituția. Unele studii sugerează că absorbția orală de fier este alterată la pacienții cu HTPA, deci administrarea de fier i.v. ar fi de preferat^{181,184,186}. Totuși, studii controlate lipsesc.

6.3.3 Tratamentul cu medicamente specifice

6.3.3.1 Blocante de canale de calciu

Este recunoscut că numai un număr redus dintre pacienții cu HTPAI, cu un răspuns favorabil la testarea vasodilatatorie acută în momentul cateterismului cardiac drept (Tabel 11), răspund la terapia cu BCC^{84,85}. BCC cel mai frecvent utilizate în studii sunt nifedipina, diltiazemul și amlodipina, cu un accent pe primele două. Alegerea BCC depinde frecvența cardiacă bazală a pacientului, prezența bradicardiei favorizează administrarea nifedipinei și amlodipinei, iar prezența tahicardiei favorizează administrarea diltiazemului^{84,85}. Dozele zilnice ale acestor medicamente dovedite eficiente sunt relativ crescute, 120-240 mg nifedipină, 240-720 mg diltiazem și până la 20 mg pentru amlodipină. Este recomandat să se înceapă cu o doză mică, de ex. 30 mg de nifedipină retard de două ori pe zi, 60 mg diltiazem de trei ori pe zi sau 2,5 mg amlodipina o dată pe zi și să se crească dozele cu grijă și progresiv până la doza maximă tolerată. Factorii limitanți pentru creșterea dozei sunt de obicei hipotensiunea sistemică și edemele la nivelul membrelor inferioare. Pacienții cu HTPAI care îndeplinesc criteriile pentru un răspuns vasodilatator pozitiv și sunt tratați cu BCC trebuie monitorizați atent atât pentru siguranța cât și pentru eficiența terapiei, cu o primă re-evaluare care să includă și cateterism cardiac drept la 3-4 luni de la debutul terapiei.

Dacă pacienții nu prezintă un răspuns adecvat, definit drept CF-OMS I sau II și o îmbunătățire hemodinamică marcată (aproape de normalizare), trebuie instituită terapie adițională pentru HTPA. În unele cazuri este necesară administrarea de BCC în asociere cu medicamente aprobate pentru HTPA din cauza deteriorării clinice secundare tentativelor de retragere a BCC. Pacienții ce nu au beneficiat de testarea vaso-reactivității sau cei cu studiu negativ nu ar trebui să primească BCC din cauza potențialelor reacții adverse severe (de ex. hipotensiune, sincopă și insuficiență ventriculară dreaptă)¹⁸⁷.

Răspunsul pozitiv la testul de vasodilatație pare să nu prezică un răspuns pe termen lung la terapia cu BCC la pacienții cu HTPA asociată BȚC, infecției cu HIV, hipertensiunii porto-pulmonare și a BVOP^{188,189}.

Recomandările privind terapia cu BCC sunt rezumate în Tabelul 18. Pentru dozele specifice aprobate ale medicamentelor, vă rugăm să consultați informațiile oficiale actualizate ale producătorilor.

Tabel 18. Recomandările privind terapia cu blocante de canale de calciu la pacienții care răspund la testul de vasoreactivitate acută			
Recomandări	Clasa^a	Nivel^b	Ref.^c
Nu sunt recomandate doze mari de BCC la pacienții cu HTPAI, HTPE și HTPIM care răspund la testul de vasoreactivitate acută.	I	C	84, 85
Se recomandă urmărirea atentă cu re-evaluare completă după 3-4 luni de tratament (inclusiv CCD) la pacienții cu HTPAI, HTPE și HTPIM tratați cu doze mari de BCC.	I	C	84, 85
Se recomandă doze mari de BCC administrate în mod continuu la pacienții cu HTPAI, HTPE sau HTPIM și CF-OMS I sau II alături de îmbunătățirea funcției hemodinamice (chiar normalizare).	I	C	84, 85
Se recomandă inițierea terapiei specifice HTPA la pacienții cu CF-OMS III sau IV sau cei fără de îmbunătățirea funcției hemodinamice chiar după administrarea unor doze mari de BCC.	I	C	84, 85
Nu sunt indicate doze mari de BCC la pacienții fără studiu al vasoreactivității sau non-responderi decât dacă dozele standard sunt prescrise pentru alte indicații (ex. fenomene Raynaud)	III	C	

BCC = blocante de canale de calciu; HTPA = hipertensiune pulmonară arterială; HTPAI = hipertensiune pulmonară arterială idiopatică; HTPE = hipertensiune pulmonară ereditară; HTPIM = hipertensiune pulmonară arterială indusă de medicamente; CF-OMS = clasa funcțională stabilită de Organizația Mondială a Sănătății.

^a Clasa de recomandări.
^b Nivelul de dovezi.
^c Referințe ce susțin recomandările.

6.3.3.2 Antagoniști ai receptorilor de endotelină

Activarea sistemului endotelinei a fost evidențiată atât în plasma cât și în țesutul pulmonar al pacienților cu HTPA¹⁹⁰. Deși este neclar dacă creșterea nivelului endotelinei-I plasmatic reprezintă o cauză sau o consecință a HTP¹⁹¹, aceste date susțin rolul important al sistemului endotelinei în patogenia HTPA¹⁹². Endotelina-I exercită efecte vasoconstrictoare și mitogenice prin legarea a două forme distincte de receptori în celulele mușchiului neted vascular pulmonar, respectiv receptorii endotelinei tipul A și B. Caracteristicile TCR ce au la bază medicamente pentru HTPA care interferează cu sistemul căii endotelinei sunt prezentate în Tabelul Web VIA.

Ambrisentan

Ambrisentanul este un ERA care se leagă preferențial de receptorul de endotelină de tipul A. Ambrisentanul a fost evaluat într-un studiu pilot și în două mari TCR¹⁹³ care au demonstrat eficacitatea acestuia asupra simptomelor, toleranței la efort, hemodinamicii și timpului până la deteriorarea stării pacienților cu HTPAI și HTPA asociată BȚC și infecției cu HIV¹⁹⁴. Incidența modificărilor testelor funcției hepatice variază de la 0.8 la 3%. Evaluarea hepatică lunară nu este necesară în SUA¹⁹⁵. A fost raportată o incidență crescută a edemelor periferice în cazul utilizării ambrisentanului.

Bosentan

Bosentanul este un antagonist oral dual al receptorilor de tip A și B și prima moleculă sintetizată din această clasă. Bosentanul a fost evaluat în HTPA (idiopatică, asociată cu BȚC și sindromul Eisenmenger) în 6TCR (Study-351, BREATHE-1, BREATHE-2, BREATHE-5, EARLY și COMPASS 2), ce au evidențiat o îmbunătățire a toleranței la efort, clasei funcționale, hemodina-

micii, variabilelor ecocardiografice și Doppler, precum și a timpului de deteriorare a stării clinice¹⁹⁶⁻²⁰⁰. Creșterea transaminazelor a fost raportată la aproximativ 10% din pacienți, fiind dependentă de doză și reversibilă după reducerea dozei sau întreruperea completă. În consecință, funcția hepatică trebuie evaluată lunar la pacienții care primesc bosentan.

Macitentan

Macitentan, un ERA dual, a fost evaluat într-un TCR bazat pe evenimente: 742 pacienți cu HTPA au fost tratați cu 3 mg sau 10 mg macitentan sau cu placebo pe o perioadă medie de 100 săptămâni. Obiectivul primar a fost timpul de la inițierea tratamentului până la primul indicator compozit de deces, septostomie atrială, transplant pulmonar, inițierea tratamentului prostanoizelor administrate i.v. sau subcutanat sau agravarea HTPA¹⁹⁶⁻²⁰⁰. Macitentanul a redus semnificativ endpoint-ul compozit de morbiditate și mortalitate în rândul pacienților cu HTPA și a mărit toleranța la efort. Beneficiile acestei terapii au fost demonstrate atât pentru pacienții ce nu au primit anterior tratament cât și pentru cei care primeau o terapie adițională pentru HTPA. Nu a fost evidențiată toxicitate hepatică, dar o hemoglobină mai mică sau egală cu 8g/dl a fost observată în 4,3% din pacienții ce primeau 10 mg de macitentan.

6.3.3.3 Inhibitorii de fosfodiesterază tip 5 și stimulatorii de guanilat-ciclază

Inhibarea guanozin-monofosfatului ciclic (cGMP) care degradează fosfodiesteraza tip 5 determină vasodilatație pe calea NO/cGMP în teritoriile în care această enzimă este exprimată²⁰¹. Deoarece teritoriul vascular pulmonar prezintă concentrații substanțiale de fosfodiesterază-5 beneficiul clinic potențial al PDE-

Si a fost explorat în HTPA. În plus, PDE-5i exercită și un efect antiproliferativ^{202,203}. Toți cei 3 PDE-5i aprobați pentru tratamentul disfuncției erectile: sildenafil, tadalafil și verdenafil determină vasodilatație pulmonară semnificativă cu un efect maxim observat după 60, 75-90 și respectiv 40-45 minute²⁰⁴. Caracteristicile TCR cu medicația HTPA ce interferează cu sistemul căii NO [stimulatorii GCs, PDE-5i] sunt raportate în Tabelul Web VIB.

Sildenafil

Sildenafil este un inhibitor potent, selectiv al fosfodiesterazei-5 cu administrare orală. Patru studii clinice randomizate controlate cu pacienți cu HTPA tratați cu sildenafil au raportat efecte favorabile în ceea ce privește toleranța la efort, simptome sau/și hemodinamică²⁰⁵⁻²⁰⁸. Un TCR despre efectele adăugării sildenafil la terapia preexistentă cu epoprostenol a arătat ameliorarea TM6M după 12 săptămâni precum și a timpului până la degradarea stării clinice. Este important de menționat faptul că în acest trial au avut loc 7 decese, toate în grupul placebo²⁰⁹. Doza aprobată de sildenafil este de 20 mg de trei ori pe zi. Majoritatea efectelor adverse ale sildenafilului sunt ușoare până la moderate și sunt în principal legate de vasodilatație (cefalee, flushing, epistaxis). Pe baza datelor farmacocinetice, a fost propusă o formulă i.v. de sildenafil²¹⁰ ca punte pentru pacienții cu HTPA cu tratament oral de lungă durată incapabili să ingere comprimate orale.

Tadalafil

Tadalafil este un PDE-5i selectiv cu administrare zilnică în doză unică. Un TCR pe 406 pacienți cu HTPA (53% pe terapie de fond cu bosentan) tratați cu tadalafil 2,5, 10, 20 sau 40 mg o dată pe zi a arătat rezultate favorabile asupra capacității funcționale, simptomatologiei, statusului hemodinamic și timpului până la agravarea clinică la doza cea mai mare²¹¹. Reacțiile adverse sunt similare sildenafilului.

Vardenafil

Vardenafil este un PDE-5i administrat de două ori pe zi. Un TCR pe 66 de pacienți cu HTPA, fără tratament de fond, tratați cu vardenafil 5 mg de două ori pe zi a arătat rezultate favorabile asupra capacității funcționale, hemodinamice și timpului până la agravarea stării clinice²¹². Reacțiile adverse sunt similare sildenafilului.

Riociguat

În timp ce PDE-5i precum sildenafil, tadalafil și vardenafil stimulează calea NO-GMPc, încetinind degra-

darea GMPc, activatorii de guanilat ciclaza solubilă (GCs) cresc producția de GMPc²¹³. În plus, studiile preclinice cu activatori de GCs au evidențiat proprietăți anti-proliferative și anti-remodelare în multiple modele animale.

Un TCR²¹⁴ pe 443 de pacienți cu HTPA (44% și 6% cu tratament de fond cu ARE și respectiv cu prostanoizi) tratați cu riociguat până la 2,5 mg de trei ori pe zi a evidențiat rezultate favorabile asupra capacității funcționale, hemodinamicii, CF-OMS și timpului până la deteriorarea stării clinice. Creșterea toleranței la efort a fost demonstrată și la pacienții care primeau tratament de fond. Cea mai frecventă reacție adversă, atât în grupul placebo, cât și în grupul care primea 2,5 mg de riociguat a fost sincopa (4% și, respectiv 1%). Combinația riociguat și PDE-5i este contraindicată datorită iminenței apariției hipotensiunii și a altor efecte adverse semnificative detectate încă din faza open-label a unui TCR²¹⁵.

6.3.3.4 Analogi de prostaciclina și agoniști de receptor de prostaciclina

Prostaciclina este sintetizată predominant la nivelul celulelor endoteliale și induce răspunsuri vasodilatatoare potente la nivelul tuturor paturilor vasculare. Acest compus este cel mai potent inhibitor endogen al agregării plachetare și pare, de asemenea, să aibă proprietăți citoprotectoare și antiproliferative²¹⁶. La pacienții cu HTPA a fost evidențiată o dereglare a metabolismului prostaciclina exprimată printr-o reducere a expresiei prostaciclina sintetazei la nivelul patului pulmonar arterial și a metaboliților urinari ai prostaciclina²¹⁷. Utilizarea clinică a prostaciclina la pacienții cu HTPA a fost extinsă prin sinteza de analogi stabili care posedă proprietăți farmacocinetice diferite, dar împart efecte farmacodinamice similare.

Caracteristicile TCR cu medicamente pentru HTPA care interferează cu calea prostaciclina (prostanoizi și agoniști de receptori de prostaciclina IP) sunt prezentate în Tabelul Web VIC.

Beraprost

Beraprost este primul analog de prostaciclina stabil chimic și activ prin administrare orală. Un TCR²¹⁸ din Europa și un altul din SUA²¹⁹ au arătat o îmbunătățire a capacității de efort care persistă însă doar până la 3-6 luni. Nu există îmbunătățiri hemodinamice sau beneficii pe termen lung. Cele mai frecvente reacții adverse au fost cefaleea, flushing-ul, durerile mandibulare și diareea.

Epoprostenol

Epoprostenol (prostaciclina sintetică) are un timp de înjumătățire scurt (3-5 minute) și este stabil la temperatura camerei pentru doar 8 ore; necesită refrigerare, administrare continuă pe injectomat și un cateter permanent. Eficacitatea administrării continue de epoprostenol i.v. a fost testată în 3 TCR deschise la pacienți cu HTPA - CF-OMS III și IV^{220,221} și la pacienți cu HTPA asociată sclerodermiei²²². Epoprostenolul îmbunătățește simptomatologia, capacitatea de efort și statusul hemodinamic în ambele condiții clinice și este singura terapie care a arătat o îmbunătățire a supraviețuirii într-un TCR²²¹. Meta-analiza privind mortalitatea în 3 TCR cu epoprostenol arată o reducere a riscului mortalității cu aproximativ 70%²²⁰⁻²²². Menținerea pe termen lung a eficienței a fost de asemenea dovedită în HTPA^{196,107}, în subtipuri de HAPA²²³⁻²²⁵ precum și în HTPCT inoperabilă²²⁶.

Tratamentul cu epoprostenol este inițiat la o doză de 2-4 ng/kg/min, cu o rată de creștere a dozei limitată de simptome (flushing, cefalee, diaree, dureri la nivelul membrelor). Doza optimă variază de la pacient la pacient, fiind cuprinsă la majoritatea pacienților între 20-40 ng/kg/min^{96,107}.

Reacții adverse severe legate de modul de administrare includ defecțiunea pompei, infecție locală, obstrucția cateterului și sepsis. Au fost propuse recent ghiduri pentru prevenția infecțiilor la nivelul cateterelelor venoase centrale²²⁷. Sistarea bruscă a administrării epoprostenolului trebuie evitată deoarece, la anumiți pacienți, aceasta poate duce la un rebound al HTP cu deteriorare simptomatică și chiar deces. O formulă termostabilă a epoprostenolului este de asemenea disponibilă și de obicei nu necesită refrigerare pentru a-i păstra stabilitatea mai mult de 8-12 ore²²⁸.

Iloprost

Iloprostul este un analog de prostaciclina stabil chimic cu administrare orală, i.v sau inhalatorie. Iloprostul inhalator a fost evaluat într-un TCR în care doze zilnice repetitive inhalatorii (de 6-9 ori pe zi, 2,5-5 μg/inhalatie, cu o medie de 30 μg/zi) au fost comparate cu placebo la pacienții cu HTPA și HTPCT²²⁹. Studiul a arătat o îmbunătățire a capacității de efort și a simptomatologiei, RVP și evenimentelor clinice la pacienții înrolați. Un al TCR efectuat pe 60 de pacienți aflați deja pe tratament cu bosentan a arătat o îmbunătățire a capacității de efort (p <0,051) la subiecții ce au primit adițional terapiei cu bosentan iloprost inhalator comparativ cu placebo²³⁰. Un studiu similar a fost încheiat prematur din motive de inutilitate²³¹. În general, iloprostul inhala-

tor a fost bine tolerat, flushing-ul și durerile mandibulare fiind cele mai frecvente efecte adverse raportate. Administrarea continuă de iloprost i.v. pare la fel de eficientă ca epoprostenolul așa cum arată o serie mică de pacienți cu HTPA și HTPCT²³². Efectele iloprostului administrat oral nu au fost evaluate în HTPA.

Treprostinil

Treprostinilul este un analog benzidinic triciclic al epoprostenolului, cu suficientă stabilitate chimică astfel încât poate fi utilizat la temperatura ambientală. Aceste caracteristici permit administrarea substanței intravenos sau subcutanat. Administrarea subcutană a treprostinilului poate fi realizată prin intermediul unei pompe de microinfuzie și un mic cateter subcutan. Efectele administrării treprostinilului în HTPA au fost studiate într-un trial clinic randomizat controlat, cu dovezi asupra creșterii toleranței la efort, ameliorarea hemodinamicii și a simptomatologiei²³³. Cea mai mare îmbunătățire a toleranței la efort a fost observată în rândul pacienților cu stare generală mai gravă de fond, precum și în cazul celor ce au tolerat doze mai mari (>13,8 ng/kg/min). Cel mai des raportat efect advers al administrării de treprostinil a fost durerea la locul de administrare, ducând la întreruperea tratamentului în 8% din cazuri și la limitarea creșterii dozelor la o proporție adițională de pacienți²³³. Tratamentul cu treprostinil subcutan este inițiat în doze de 1-2 ng/kg/min, cu creșterea dozelor în funcție de efectele adverse (durere locală la locul injectării, eritem facial - flush, cefalee). Doza optimă variază în funcție de pacient, cu o medie între 20-80 ng/kg/min.

A fost inițiat un studiu clinic randomizat controlat cu scopul evaluării tratamentului cu treprostinil intravenos la pacienții cu HTPA, dar înrolarea în acest trial a fost oprită din motive de siguranță, după ce 45 (36%) de pacienți au fost randomizați, din cei 126 propuși²³⁴. Datele provenind de la cei 31 (25%) de supraviețuitori, după faza de randomizare (23 activi, 8 placebo), nu sunt considerate relevante. Doza i.v. de treprostinil este de două-trei ori mai mare decât doza de epoprostenol i.v.^{235,236}.

Un trial randomizat controlat, cu administrare de treprostinil inhalator la pacienții cu HTPA tratați fie cu bosentan, fie cu sildenafil, a demonstrat îmbunătățirea testului de mers timp de 6 minute, cu 20 metri la doza maximă și cu 12 metri la doze intermediare, cuantificând NT pro-BNP-ul și calitatea vieții²³⁷.

Administrarea treprostinilului oral a fost studiată în cadrul a două trialuri controlate randomizate, la pacienți cu HTPA în tratament de fond cu bosentan și/sau

sildenafil; în ambele studii, end-pointul primar (testul de mers timp de 6 minute) nu a avut semnificație statistică^{238,239}.

Un trial randomizat controlat efectuat în rândul pacienților cu HTPA – fără tratament de fond, a demonstrat îmbunătățirea cu 26 de metri la testul de mers 6 minute la doza maximă, respectiv cu 17 metri la doze intermediare²⁴⁰.

Selexipag

Selexipagul este o substanță cu administrare orală, agonist selectiv al receptorului de prostaciclina IP. Chiar dacă selexipagul și metaboliții săi au moduri de acțiune similare prostaciclinelor endogene (agonist al receptorului IP), sunt distincte din punct de vedere chimic față de prostaciline, cu o farmacologie diferită. Într-

un studiu pilot cu pacienți diagnosticați cu HTPA (în tratament stabil cu ARE și/sau PDE-5i), s-a dovedit că selexipagul reduce RVP după 17 săptămâni²⁴¹. Un trial randomizat controlat de faza 3 în care au fost înrolați 1156 pacienți²⁴⁸ a demonstrat ca selexipagul administrat singur sau în combinație cu ARE și/sau PDE-5i, a redus cu 40% (HR 0,60, p <0,001) obiectivul compozit de mortalitate și morbiditate (inclusiv deces de alte cauze, spitalizare datorată înrăutățirii HTPA, agravarea HTPA cu necesitatea transplantului pulmonar sau septostomie atrială, inițierea prostanoizilor parenteral sau a oxigenoterapiei cronice pentru agravarea HTPA și a progresiei bolii).

Recomandările privind eficacitatea monoterapiei cu substanțe specifice sunt rezumate în Tabelul 19.

Tabel 19. Recomandările privind eficacitatea monoterapiei în hipertensiunea pulmonară arterială (grupul I) conform claselor funcționale stabilite de Organizația Mondială a Sănătății. Secvența este stabilită în funcție de grupul farmacologic, rating și în ordine alfabetică.

Măsuri/Tratament CF-OMS II		Clasa ^a – Nivel ^b						Ref. ^c	
		CF-OMS III		CF-OMS IV					
Blocante de canale de calciu		I	Cd	I	Cd	-	-	84, 85	
Antagoniști de receptori de endotelină	Ambrisentan	I	A	I	A	IIb	C	194	
	Bosentan	I	A	I	A	IIb	C	196-200	
	Macitentan	I	B	I	B	IIb	C	201	
Inhibitori de fosfodiesterază de tip 5	Sildenafil	I	A	I	A	IIb	C	205-208	
	Tadalafil	I	B	I	B	IIb	C	211	
	Vardenafil	IIb	B	IIb	B	IIb	C	212	
Stimulatori de guanilat ciclază	Riociguat		I	B	I	B	IIb	C	214
Analogi de prostaglandină	Epoprostenol	Intravenos ^e	-	-	I	A	I	A	220-222
		Iloprost	-	-	I	B	IIb	C	229-231
	Treprostinil	Intravenos ^g	-	-	IIa	C	IIb	C	232
		Subcutanat	-	-	I	B	IIb	C	233
		Inhalator ^g	-	-	I	B	IIb	C	237
		Intravenos ^f	-	-	IIa	C	IIb	C	234
	Oral ^g	-	-	IIb	B	-	-	238-240	
Beraprostg	-	-	IIb	B	-	-	218		
Agoniști de receptori IP	Selexipag (oral) ^g		I	B	I	B	-	-	241-248

CF-OMS = clasa funcțională stabilită de Organizația Mondială a Sănătății; HTPA = hipertensiune pulmonară arterială.

^a Clasa de recomandări.

^b Nivelul de dovezi.

^c Referințe ce susțin recomandările.

^d Doar la pacienții care răspund la testul de vasoreactivitate acută = clasă I, în HTPA idiopatică, HTPA ereditară și o HTPA indusă de medicamente, pentru alte condiții asociate HTPA.

^e Timpul până la degradarea clinică considerat endpoint primar în studii clinice randomizate sau medicamente care reduc mortalitatea de orice cauză.

^f În cazul pacienților care nu tolerează forma subcutanată.

^g Acest medicament nu este aprobat de EMA la momentul publicării ghidului.

6.3.3.5 Compuși și strategii experimentale

În ciuda progreselor în ceea ce privește tratamentul HTPA, limitările funcționale și supraviețuirea acestor pacienți rămân nesatisfăcătoare. Se cunosc trei factori contributivi la fiziopatologia HTPA: endotelina, oxidul nitric și prostaciclina. Terapiile ce vizează aceste căi fiziopatologice sunt bine stabilite în practică, precum antagoniști de receptori de endotelină, inhibitori de fosfodiesterază 5 și prostanoizii. Pentru îmbunătățirea

simptomatologiei și a prognosticului sunt explorate strategii terapeutice adiționale, la diverse nivele fiziopatologice. Au fost explorate trei căi, dar cu rezultate nesatisfăcătoare, utilizând următorii compuși: peptid vaso-activ intestinal administrat inhalator, inhibitori de tirozin kinază (inhibitor de PDGF – factor de creștere derivat din plachete) și antagoniști de serotonină. Următorii compuși adiționali sunt în faza incipientă de dezvoltare: inhibitori de rho-kinază, inhibitori de VEGF,

inhibitori de angiotensină-II și inhibitori de elastază. Strategii terapeutice genetice au fost testate pe animale. Terapia cu celule stem s-a dovedit a fi eficientă pe șobolanul monocrotalin testat, și este actualmente evaluată (dovedirea eficienței și a dozelor necesare) într-un studiu efectuat pe pacienți cu HTPA. Un studiu controversat a relevat un efect favorabil preliminar al denervării arterei pulmonare prin cateter de ablație cu radiofrecvență^{242,243}.

6.3.4 Terapia combinată

Terapia combinată – utilizând simultan două sau mai multe clase de medicamente – a fost utilizată cu succes în tratamentul hipertensiunii sistemice și a insuficienței cardiace. De asemenea, reprezintă o opțiune atractivă și în cazul managementului HTPA, datorită acțiunii pe căi diferite (cele trei căi fiziopatologice implicate în etiologia HTPA) a unor substanțe specifice: prostanoizii pentru calea prostaciclinelor; ARE pentru calea endotelinei și inhibitorii de fosfo-diesterază 5 și guanilat ciclaza solubilă pentru calea oxidului nitric.

Experiența în utilizarea terapiei combinate crește, o meta-analiză realizată pe 6 TCR în care s-a utilizat terapia combinată pe 858 de pacienți fiind recent publicată²⁴⁴; în comparație cu grupul de control, terapia combinată a redus riscul de agravare clinică [risic relativ 0,48 (95% interval de încredere 0,26, 0,91)], p= 0,023], a îmbunătățit rezultatul testului de efort la mers timp de 6 minute cu 22 de metri și a redus presiunea arterială pulmonară medie, rezistența vasculară pulmonară și presiunea medie din atriul drept. Incidența reacțiilor adverse grave a fost similară în cele două grupuri [RR 1,17 (95% interval de încredere 0,40, 3,42), p=0,77].

Reducerea mortalității de toate cauzele nu a fost statistic relevantă. Totuși, mortalitatea în TCR cu medicamente pentru tratamentul HTPA este relativ mică și pentru a căpăta valoare statistică trebuie să existe un lot de câteva mii de pacienți²⁴⁴.

Terapia combinată poate fi utilizată secvențial sau direct, inițial.

Terapia combinată secvențială este cel mai des utilizată atât în TCR cât și în clinică: pornind de la monoterapie se adaugă un al doilea și apoi un al treilea medicament, în caz de rezultate clinice inadecvate sau deteriorare clinică. Un program prospectiv structurat pentru evaluarea rezultatelor clinice este cunoscut sub denumirea de terapie orientată de scop; aceasta este o strategie de tratament care utilizează indicatorii de prognostic drept ținte terapeutice. Răspunsul terapeutic este considerat adecvat doar dacă țintele sunt atinse. Diferența principală între terapia orientată de scop și terapiile non structurate este aceea că pacienții stabili sau chiar cei doar cu îmbunătățiri ușoare pot să primească în continuare terapie adițională, dacă scopurile tratamentului nu au fost atinse. Terapia orientată de scop utilizează diferite ținte terapeutice, incluzând CF-OMS I sau II și normalizarea nivelului plasmatic al NT-proBNP sau/și a IC de repaus. Un studiu recent a confirmat un prognostic mai bun în cazul pacienților care atingeau aceste ținte terapeutice față de cei care nu reușeau să le atingă⁹⁷.

Recomandările și dovezile pentru utilizarea medicamentelor specifice pentru HTP în terapia combinată inițială sau pentru terapia combinată secvențială, conform CF-OMS sunt prezentate în Tabelul 20, respectiv Tabelul 21.

Tabel 20. Recomandările privind eficacitatea combinațiilor de medicamente de primă intenție administrate pentru hipertensiune pulmonară arterială (grupul I) conform claselor funcționale stabilite de Organizația Mondială a Sănătății. Secvența este stabilită în funcție de rating.

Măsuri/Tratament	Clasa ^a – Nivel ^b						Ref. ^c
	CF-OMS II		CF-OMS III		CF-OMS IV		
Ambrisetan+adalafild	I	B	I	B	IIb	C	247
Alt ARE+ PDE-5i	IIa	C	IIa	C	IIb	C	-
Bosentan+sildenafil+epoprostenol i.v.	-	-	IIa	C	IIa	C	246
Bosentan + epoprostenol i.v.	-	-	IIa	C	IIa	C	198,245
Alt ARE sau PDE-5i +treprostnil s.c.	-	-	IIb	C	IIb	C	-
Alt ARE sau PDE-5i+ alt analog de prostaciclina i.v.	-	-	IIb	C	IIb	C	-

ARE = antagoniști ai receptorilor de endotelină; i.v. = intravenos; PDE-5i = inhibitor de fosfodiesterază tip 5; s.c. = subcutanat; CF-OMS = clasa funcțională stabilită de Organizația Mondială a Sănătății.
^a Clasa de recomandări.
^b Nivelul de dovezi.
^c Referințe ce susțin recomandările.
^d Timpul până la degradarea clinică considerat endpoint primar în studii clinice randomizate sau medicamente care reduc mortalitatea de orice cauză (definit prospectiv).

Tabel 21. Recomandările privind eficacitatea combinațiilor de medicamente administrate secvențial pentru hipertensiune pulmonară arterială (grupul I) conform claselor funcționale stabilite de Organizației Mondiale a Sănătății. Secvența este stabilită în funcție de rating și în ordine alfabetică.

Măsurii/Tratament	Clasa ^a – Nivel ^b						Ref ^c
	CF-OMS II		CF-OMS III		CF-OMS IV		
Macitentan adăugat la sildenafil	I	B	I	B	IIa	C	201
Riociguat adăugat la bosentan	I	B	I	B	IIa	C	214
Selexipag ^e adăugat la ARE sau/și PDE-5i ^d	I	B	I	B	IIa	C	241,248
Sildenafil adăugat la epoprostenol	-	-	I	B	IIa	B	209
Treprostinal inhalator adăugat la sildenafil sau bosentan	IIa	B	IIa	B	IIa	C	237
Iloprost inhalator adăugat la bosentan	IIb	B	IIb	B	IIb	C	230,231
Tadalafil adăugat la bosentan	IIa	C	IIa	C	IIa	C	211
Ambrisentan adăugat la sildenafil	IIb	C	IIb	C	IIb	C	249
Bosentan adăugat la epoprostenol	-	-	IIb	C	IIb	C	250
Bosentan adăugat la sildenafil	IIb	C	IIb	C	IIb	C	251,252
Sildenafil adăugat la bosentan	IIb	C	IIb	C	IIb	C	252
Alte combinații duble	IIb	C	IIb	C	IIb	C	-
Alte combinații triple	IIb	C	IIb	C	IIb	C	-
Riociguat adăugat la sildenafil sau alt PDE-5i	III	B	III	B	III	B	215

ARE = antagoniști ai receptorilor de endotelină; HTPA = hipertensiune pulmonară arterială; PDE-5i = inhibitor de fosfodiesterază tip 5; CF-OMS = clasa funcțională stabilită de Organizația Mondială a Sănătății.
^a Clasa de recomandări.
^b Nivelul de dovezi.
^c Referințe ce susțin recomandările.
^d Timpul până la degradarea clinică considerat endpoint primar în studii clinice randomizate sau medicamente care reduc mortalitatea de orice cauză (definit prospectiv).
^e Acest medicament nu este aprobat de Agenția Medicilor Europeni la momentul publicării ghidului.

Rațiunea pentru alegerea inițială/directă a terapiei combinate se bazează pe mortalitatea cunoscută a HTPA, comparativă cu malignitățile și faptul că neoplaziile și alte boli grave (insuficiența cardiacă, hipertensiunea malignă) nu sunt abordate utilizând o terapie secvențială, în trepte, ci, mai degrabă, o terapie combinată pre-emptivă. Experiența din TCR referitoare la terapia combinată inițială a început cu un mic studiu numit BREATHE-2 (Tabelul Web VID) care a eșuat în a demonstra vreo diferență semnificativă între pacienții tratați inițial cu combinația epoprostenol și bosentan, și pacienții tratați doar cu epoprostenol¹⁹⁸. Într-un studiu mai nou, 23 de pacienți cu HTPA, netratați anterior, au primit inițial o combinație de epoprostenol și bosentan, cu rezultate comparate cu un grup de control istoric, tratat cu epoprostenol. Studiul a arătat o scădere semnificativă statistic mai mare în rezistența vasculară pulmonară în grupul cu terapia combinată inițială, dar acest beneficiu hemodinamic nu s-a transpus într-o creștere semnificativă statistic a supraviețuirii sau a duratei de timp până la transplant. Un studiu pilot, utilizând o triplă terapie combinată inițială la 19 pacienți CF-OMS III sau clasa IV, a oferit primele dovezi ale beneficiilor pe termen lung ale triplei terapii combinate la pacienții cu HTPA severă²⁴⁶. Un studiu recent multicentric, multinațional, controlat placebo, dublu orb, a comparat monoterapia de linia întâi cu tadalafil sau monoterapia cu ambrisentan cu terapia combinată utilizând tadalafil și ambrisentan la pacienții de novo

cu HTP CF-OMS II sau III²⁴⁷. Scopul principal a fost urmărirea evenimentelor clinice (incluzând decesul, spitalizarea, progresia HTPA și statusul clinic nesatisfăcător). Studiul a avut un rezultat pozitiv, prezentând o reducere cu 50% a evenimentelor în grupul în care s-a administrat terapia combinată. În plus, au fost observate îmbunătățiri în ceea ce privește capacitatea de efort fizic, rata răspunsului clinic satisfăcător, precum și a nivelurilor plasmatice de NT-proBNP²⁴⁷.

6.3.5 Interacțiuni medicamentoase

Interacțiunile medicamentoase apărute în terapia HTPA sunt prezentate în Tabelul Web VII. În acest tabel sunt subliniate interacțiunile medicamentoase importante, dar nu sunt incluse interacțiunile teoretic netestate, dar care pot fi totuși clinic importante. În plus, trebuie citite informațiile oficiale la zi în privința prescrierii fiecărui compus.

Bosentanul este un inductor al izoenzimelor CYP3A4 și CYP2C9 ale citocromului P450. Concentrațiile plasmatice ale medicamentelor metabolizate de aceste izoenzyme vor fi reduse în cazul administrării concomitente a bosentanului. Bosentanul fiind de asemenea metabolizat de aceste enzime, inhibiția lor poate crește nivelul plasmatic al bosentanului. În plus față de interacțiunile prezentate în Tabelul Web VII, o combinație a unui inhibitor potent de CYP3A4 (ketoconazol, ritonavir) și/sau inhibitor de CYP2C (amiodaronă, fluconazole) cu bosentan poate determina o creștere

semnificativă a nivelelor plasmaticice de bosentan; astfel este contraindicată. Interacțiunile medicamentoase pot teoretic să apară prin combinarea cu itraconazol, tacrolimus, sirolimus, carbamazepină, fenitoină, fenobarbital, dapsonă și sunătoare.

Sildenafilul este metabolizat de izoenzimele CYP3A4 (ruta principală) și CYP2C9 (ruta minoră sau secundară). Are loc o creștere a biodisponibilității sildenafilului și un clearance scăzut cu un substrat de CYP3A4+ inhibitori și substrat de CYP3A4+ blocați de receptori beta-adrenergici. Substanțele inductoare ale izoenzimei CYP3A4, precum carbamazepina, fenitoina, fenobarbitalul, rifampicina și sunătoarea pot reduce semnificativ concentrația de sildenafil. Concentrația sildenafilului este moderat crescută de sucul de grapefruit proaspăt stors, un inhibitor slab al CYP3A4.

Se recomandă precauție la administrarea medicației împotriva HTPA împreună cu medicamente antihipertensive precum beta-blocante, inhibitori ai enzimei de conversie etc., pentru a evita hipotensiunea sistemică excesivă.

6.3.6 Septostomia atrială cu balon

Crearea unui shunt inter-atrial dreapta – stânga poate reduce presiunea din cavitățile drepte, crescând astfel presarcina VS și debitul cardiac^{253,254}. În plus, aceasta îmbunătățește transportul oxigenului sistemic, în pofida desaturării arteriale²⁵³ și reduce hiperactivitatea simpatică. Tehnica recomandată este septostomia prin dilatare atrială graduală cu balon (SAB), manevră ce determină îmbunătățiri hemodinamice și ale simptomatologiei similare cu tehnica originală, dar cu reducerea riscurilor. Alte modalități sunt considerate încă experimentale²⁵⁵.

Evaluarea detaliată preprocedurală a riscurilor reduce mortalitatea. SAB trebuie evitată la pacienții cu boală avansată, ce se prezintă cu presiunea medie în repaus în atriu drept >20 mmHg și saturația O₂ în repaus, în aerul ambiant <85%. Înainte de luarea în discuție a SAB, pacienții ar trebui să beneficieze de tratament medical optim, ce poate include precondiționarea cu substanțe inotrop pozitive i.v. Rapoartele publicate sugerează beneficiu în rândul pacienților ce se află în CF-OMS IV cu insuficiență cardiacă dreaptă refractară la tratament sau cu sincope severe^{253,254}. Poate fi de asemenea luată în considerare și în cazul pacienților ce așteaptă transplantul pulmonar, cu răspuns nesatisfăcător la tratamentul medicamentos maximal sau atunci terapia nu este disponibilă. Studiile au demonstrat îmbunătățirea IC și reducerea presiunii din AD, precum și îmbunătățiri ale TM6M^{253,254}. Deocamdată nu s-a stabilit prin

TCR impactul SAB asupra supraviețuirii pe termen lung^{253,254}. SAB trebuie considerată ca fiind o manevră paliativă sau punte terapeutică și este recomandat a fi efectuată doar în centre cu experiență²⁵⁶. Având în vedere că SAB este o procedură rar efectuată, nu a fost inclusă în algoritmul de tratament (Figura 2).

6.3.7 Insuficiența ventriculară dreaptă avansată

6.3.7.1 Managementul în secția de terapie intensivă

Pacienții cu HTPA pot necesita tratament în STI pentru comorbidități (inclusiv chirurgie majoră), insuficiență cardiacă dreaptă sau ambele. Într-o serie de cazuri raportate în Franța, mortalitatea pacienților admiși în STI a fost de 41%²⁵⁷, subliniind astfel prognosticul rezervat. Așadar, pacienții cu HTPA ce necesită tratament în STI trebuie, atunci când este posibil, să fie admiși în centre specializate. Monitorizarea de bază include semnele vitale (frecvența cardiacă, presiunea arterială, temperatura corporală și saturația periferică a oxigenului), diureza, presiunea venoasă centrală, saturația oxigenului în sângele venos și nivelul de lactat sangvin. Combinația dintre saturația O₂ venoasă centrală redusă (<60%) și nivele crescute de lactat, oligurie sau anurie sugerează iminență de insuficiență cardiacă dreaptă. În anumite situații, pentru monitorizarea adecvată a hemodinamicii, este necesară plasarea unui cateter la nivelul cordului drept. Principiile de bază ale managementului în STI a pacienților cu HTPA și insuficiență ventriculară dreaptă includ: tratamentul factorilor declanșatori (precum anemie, aritmii, infecții sau alte comorbidități), optimizarea statusului volemic (de obicei cu diuretice i.v.), reducerea postsarcinii VD (de obicei cu agoniști prostaciclinici parenteral, uneori și cu alte medicamente specifice pentru HTPA), îmbunătățirea debitului cardiac cu inotrop pozitive (pentru tratamentul insuficienței de VD se preferă dobutamina) și controlul tensiunii arteriale sistemice, dacă este necesar, cu agenți vasopresori²⁵⁸⁻²⁶⁰. Este de evitat intubația oro-traheală în cazul pacienților cu insuficiență ventriculară dreaptă, deoarece frecvent se soldează cu colaps hemodinamic.

6.3.7.2 Asistarea ventriculului drept

Utilizarea oxigenării veno-arteriale prin membrană extracorporeală ar trebui luată în considerare la unii pacienți cu HTPA și insuficiență ventriculară dreaptă. Abordarea veno-venoasă ar putea îmbunătăți oxigenarea, dar nu reduce presiunea din VD, manevră fără beneficii așadar în rândul acestei categorii de pacienți. Sunt două situații în care se recomandă utilizarea

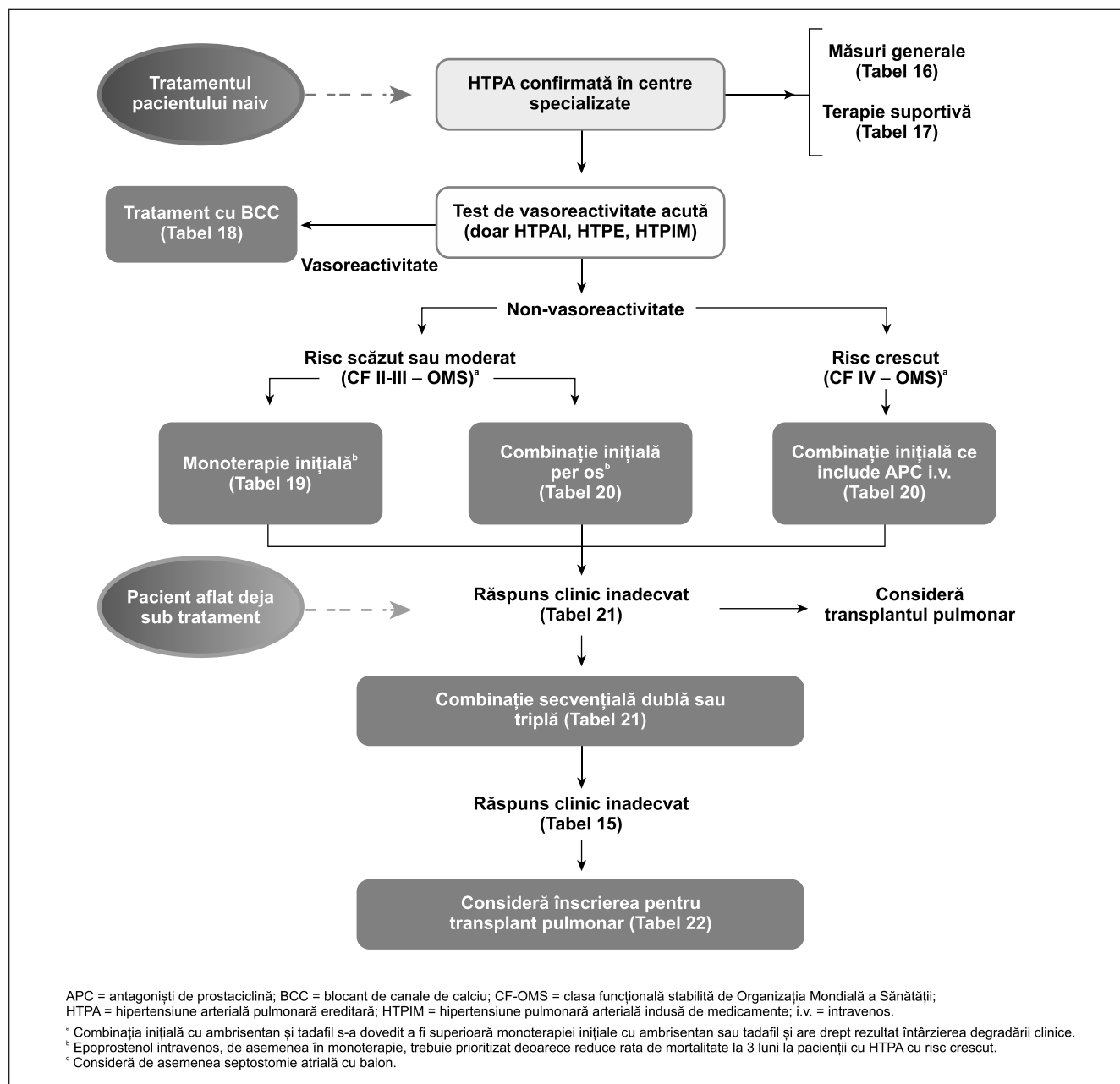


Figura 2. Algoritm de tratament bazat pe dovezi pentru pacienții cu hipertensiune pulmonară arterială (doar pentru grupul I de pacienți; vezi descrierea în cadrul textului).

OMEC la acești pacienți: punte spre recuperare sau spre transplant. Deocamdată există puține date despre conceptul OMEC ca punte spre recuperare²⁶¹, strategie justificată doar în cazurile cu plan terapeutic clar și șanse reale de recuperare. Sunt raportate totuși câteva cazuri în care s-a utilizat cu succes OMEC ca punte spre transplant, în special atunci când pacienții au fost conștienți²⁶¹⁻²⁶³. O altă alternativă presupune conectarea la circulația pulmonară a unui dispozitiv fără pompă^{264,265}. Toate aceste proceduri menționate sunt disponibile doar în centre specializate.

6.3.8 Transplantul

Apariția terapiei specifice în HTPA severă a redus necesitatea și a prelungit perioada până la indicația transplantului pulmonar²⁵⁶. Prognosticul pe termen lung în rândul pacienților tratați medicamentos rămâne totuși incert, așadar transplantul reprezintă o opțiune de bază în cazul eșecului terapiei medicamentoase, cu menținerea în CF-OMS III și IV^{96,107}. Combinăția dintre întârzierea adresării pacientului și timpul îndelungat de așteptare, datorat numărului redus de donatori, poate duce la creșterea mortalității pacienților de pe lista de

așteptare sau la simptome clinice severe la momentul efectuării transplantului.

Supraviețuirea la 5 ani după un transplant pulmonar este considerată a fi 45-50%, cu dovezi în ceea ce privește calitatea bună a vieții²⁶⁶. Date recente demonstrează că supraviețuirea la 5 ani a crescut la 52-75%, iar la 10 ani la 45-66%²⁶⁷⁻²⁶⁹.

Luând în considerare datele menționate anterior, se justifică luarea în discuție a transplantului pulmonar după un răspuns clinic inadecvat la monoterapia inițială, chiar îndrumarea cât mai rapidă a pacientului către un centru specializat, în caz de confirmarea eșecului tratamentului medicamentos cu terapie combinată în doze maxime (Figura 2). De asemenea și etiologia HTPA influențează luarea deciziei pentru transplantul pulmonar, deoarece prognosticul variază în funcție de boala de bază. HTPA asociată bolilor de țesut conjunctiv are un prognostic mai nefavorabil decât HTPAI, chiar și atunci când se utilizează prostanoizii ca tratament; pacienții cu HTPA asociată bolilor cardiace congenitale au un prognostic mai bun. Prognostic rezervat o au pacienții cu BVOP și HCP datorită absenței tratamentului medicamentos eficient; acești pacienți ar trebui trecuți pe lista de transplant pulmonar chiar din momentul diagnosticului.

Pentru HTPA s-au folosit atât transplantul pulmonar (ambii plămâni), cât și transplantul cord-pulmon; deși nu a fost deocamdată stabilit vreun prag de la care să nu se mai poată recupera funcția sistolică a VD și/sau funcția diastolică a VS. Actual, majoritatea pacienților primesc transplantul ambilor pulmoni, conform indicațiilor Societății Internaționale de Transplant Cord-Pulmon²⁷⁰. Tratamentul în cazul pacienților cu sindrom Eisenmenger datorat unor simple shunt-uri intracardiac este fie transplantul pulmonar și repararea defectului cardiac, fie transplantul cord-pulmon²⁶⁶.

Deși datele inițiale din registre sugerau beneficiul transplantului cord-pulmon din punct de vedere al supraviețuirii pacienților cu HTPA și defect septal ventricular²⁷¹, experiența transplantului ambilor plămâni este

în creștere și datele actuale susțin această abordare, asociată bineînțeles cu repararea defectului septal²⁷².

Studiile recente justifică utilizarea OMEC veno-arterială ca metodă terapeutică temporară până la efectuarea transplantului, în cazul pacienților conștienți cu HTPA în fază terminală²⁶³.

6.3.9 Algoritmul de tratament

Un algoritm de tratament pentru pacienții cu HTPA este ilustrat în Figura 2.

Clasele de recomandare și nivelele de evidență pentru tratamentul HTPA sunt prezentate în Tabelul 19 (monoterapia), 20 (terapia combinată inițială), 21 (terapia combinată secvențială) și 22 (terapia intensivă și intervențională). Definițiile răspunsului clinic la tratament se regăsesc în Tabelul 15. Abordarea terapeutică a HTPA variază în funcție de disponibilitatea locală a opțiunilor de tratament (și experiența) din majoritatea spitalelor și clinicilor. Tabelele 19, 20, 21 și 22 ilustrează strategiile de tratament și dovezile asociate. În aceste tabele sunt incluse doar substanțele aprobate oficial pentru tratarea HTPA, sau cele care sunt în curs de aprobare în cel puțin o țară. S-a propus de către experți o ierarhizare pe 4 categorii a obiectivelor din TCR, în funcție de nivelul de dovezi privind eficiența^{273,274}. Conform acestei ierarhii, medicamentele sau combinațiile medicamentoase cu obiectivul primar din TCR - durată până la decompensarea clinică sau înrăutățirea simptomelor sau medicamentele la care s-a demonstrat reducerea mortalității de toate cauzele (studiu prospectiv) au fost evidențiate printr-o notă de subsol în Tabelele 19, 20 și 21. Algoritmul de tratament al HTPA nu se aplică pacienților ce fac parte dintr-o altă categorie clinică, și în mod particular nu se aplică pacienților cu HTPA asociată afecțiunilor cordului stâng sau bolilor pulmonare. În plus, s-au evaluat diverse tratamente în cadrul TCR, cu precădere în HTPA idiopatică, ereditară, iatrogenă - datorată unor medicamente, precum și în cazul HTPA asociată bolilor de țesut conjunctiv sau defectelor congenitale cardiace (corectate chirurgical sau nu).

Tabel 22. Recomandări privind eficacitatea managementului din secția de terapie intensivă, septostomie atrială cu balon și transplant pulmonar pentru hipertensiune pulmonară arterială (grupul I) conform claselor funcționale stabilite de Organizația Mondială a Sănătății.

Măsurii/Tratament	Clasa ^a – Nivel ^b						Ref. ^c
	CF-OMS II		CF-OMS III		CF-OMS IV		
Se recomandă spitalizarea în secția de terapie intensivă la pacienții cu HTP cu frecvență cardiacă crescută (>110/minut), tensiune arterială scăzută (tensiune arterială sistolică <90 mmHg), debit urinar scăzut și creșterea nivelului de lactat datorat sau nu comorbidităților.	-	-	-	-	I	C	257
Se recomandă suport inotrop în cazul pacienților hipotensivi.			I	C	I	C	
Se recomandă transplant pulmonar după răspuns clinic inadecvat secundar administrării terapiei medicamentoase maxime.	-	-	I	C	I	C	270
Se poate lua în considerare septostomia atrială cu balon atunci când aceasta este disponibilă după eșecul terapiei medicamentoase maxime.	-	-	IIb	C	IIb	C	253, 254

HTP = hipertensiune pulmonară; CF-OMS = clasa funcțională stabilită de Organizația Mondială a Sănătății.
^a Clasa de recomandări.
^b Nivelul de dovezi.
^c Referințe ce susțin recomandările.

Descrierea algoritmului de tratament (Figura 2).

- După confirmarea într-un centru specializat a diagnosticului de HTPA la un pacient fără tratament anterior, abordarea inițială recomandată este adoptarea măsurilor generale și inițierea terapiei suportive, dacă aceasta este necesară (Tabelele 16 și 17).
- Testarea vasoreactivității acute ar trebui efectuată doar în cazul pacienților cu HTPA idiopatică, ereditară sau asociată cu consumul de droguri sau alte toxice. Pacienții vasoreactivi ar trebui tratați cu doze mari (titrate progresiv) de blocante de canale de calciu; răspunsul adecvat se confirmă după 3-4 luni de tratament (Tabelul 18). Pacienții vasoreactivi, dar care nu răspund adecvat la tratamentul cu blocante de canale de calciu din punct de vedere clinic, ar trebui tratați cu medicamente aprobate pentru HTPA, conform strategiei adoptate în cazul pacienților non-vasoreactivi.
- Pacienții non-responderi la testul vasoreactivității, aflați la risc intermediar sau scăzut (Tabelul 13) pot fi tratați fie cu monoterapie inițială (Tabelul 19) sau cu terapie combinată inițială orală (Tabelul 20).
- Dacă este aleasă monoterapia inițială, în absența comparațiilor directe dintre diferite substanțe, nu poate fi argumentată alegerea unei monoterapii de primă linie. În cazul acesta, alegerea medicamentului depinde de mai mulți factori, cum ar fi: statusul aprobării, etichetarea, calea de administrare, efectele adverse, interacțiuni potențiale cu alte substanțe, preferința pacientului, comorbiditățile, experiența medicului și costul medicamentului.
- Deoarece comparațiile între combinația terapeutică inițială ce conține ambrisentan și tadalafil au dovedit superioritate în întârzierea apariției simptomatologiei, față de monoterapia cu ambrisentan sau tadalafil; se recomandă a se utiliza această combinație inițială – grad mai înalt de recomandare (Tabelul 20)²⁴⁷.
- În cazul pacienților non-vasoreactivi dar și a celor netratați, aflați la risc înalt (Tabelul 13), combinația terapeutică inițială ce conține analogi de prostaciclina iv ar trebui luată în considerare (Tabelul 20). Utilizarea epoprostenolului i.v. trebuie prioritizată, întrucât reduce mortalitatea la 3 luni la pacienții cu HTPA cu risc înalt, chiar și ca monoterapie (Tabelul 19). Pot fi luate în considerare și alte variante ale terapiei combinate inițiale (Tabelul 20).
- În caz de răspuns clinic inadecvat la monoterapia sau terapia combinată inițială (Tabelul 15), terapia secvențială dublă sau triplă este recomandată, conform Tabelului 21. Combinația dintre riociguat și inhibitori de PDE5 este contraindicată.
- În caz de răspuns clinic inadecvat la terapia de combinație secvențială dublă, trebuie încercată terapia combinată triplă.
- Este rezonabilă evaluarea eligibilității pentru transplantul pulmonar după răspuns clinic inadecvat la monoterapie inițială sau terapie inițială combinată; se recomandă trimiterea pacientului pentru transplant pulmonar imediat după confirmarea răspunsului clinic inadecvat, cu combinație terapeutică maximală. Septostomia atrială cu balon trebuie considerată ca o manevră paliativă sau "tranzitională" (de legătură) pentru pacienții

a căror stare se deteriorează în pofida tratamentului medicamentos maximal.

6.3.10 Diagnosticul și tratamentul complicațiilor hipertensiunii pulmonare arteriale

6.3.10.1 Aritmiile

Aritmiile reprezintă o problemă clinică în creștere la pacienții cu HTPA. În mod particular, aritmiile atriale simptomatice prevestesc un prognostic prost²⁷⁵. Spre deosebire de pacienții cu BCS, afecțiuni ale cordului stâng, aritmiile ventriculare maligne precum tahicardia ventriculară, flutterul ventricular și fibrilația ventriculară sunt rare la pacienții cu HTPA. Într-o serie de 132 stopuri cardiace la pacienți cu HTPA, fibrilația ventriculară a fost observată la doar 8% dintre cazuri²⁷⁶. În cazul unei alte serii de 231 pacienți cu HTPA sau HTPCT urmăriți pe o perioadă de 6 ani, nu s-au raportat cazuri de aritmii ventriculare maligne, iar tahicardiile supraventriculare au avut o incidență de 2,8%²⁷⁵. Flutter-ul și fibrilația atrială au fost la fel de prezente și ambele au determinat deteriorarea clinică cu semne de insuficiență cardiacă dreaptă. Tratamentul flutterului atrial s-a dovedit mai de succes comparativ cu cel pentru fibrilația atrială. Restabilirea ritmului sinusal s-a asociat cu o supraviețuire mai bună pe termen lung în timp ce persistența fibrilației atriale s-a asociat cu o mortalitate la 2 ani >80%²⁷⁵. Aritmiile supraventriculare reprezintă o indicație de anticoagulare orală fie cu antagoniști de vitamina K, fie cu anticoagulate orale noi. Atât conversia electrică cât și ablația prin radiofrecvență s-au dovedit a fi eficiente în cazurile refractare la tratamentul administrat oral²⁷⁷.

Deși studiile prospective și controlate lipsesc, aceste informații sugerează că menținerea ritmului sinusal ar trebui considerat un scop important la pacienții cu HTPA. Pentru menținerea ritmului sinusal stabil, profilaxia cu medicamente antiaritmice fără efecte negative inotrope, spre exemplu amiodarona (vezi interacțiunile din Tabelul Web VII) ar trebui de asemenea luată în considerare chiar dacă date specifice legate de eficiență lipsesc.

6.3.10.2 Hemoptiziile

Hemoptiziile, recunoscute ca o complicație a HTPA, reprezintă un factor de risc pentru mortalitate, fiind mai frecventă în HTPA, HTPA asociată CHD și HTPCT. Severitatea hemoptiziilor variază de la ușoară la foarte severă și poate determina moarte subită. Prevalența variază de la 1% la 6%²⁷⁸. Embolizarea arterelor bronșice impune o procedură acută de urgență în cazul

hemoptiziilor severe sau intervenție elective în cazul episoadelor frecvente ușoare sau moderate. Hemoptiziile pot reprezenta o contraindicație de tratament anticoagulant.

6.3.10.3 Complicațiile mecanice

Complicațiile mecanice la pacienții cu HTPA sunt asociate cu dilatarea progresivă a AP și includ aneurismul, ruptura și disecția de AP, dar și compresia unor structuri intratoracice precum artera coronară stângă, venele pulmonare, bronhiile principale și nervul laringeu recurent²⁷⁹⁻²⁸¹. Semnele și simptomele sunt nespecifice și variază în funcție de diverse complicații: durere toracică (similare anginei sau nu), dispnee, edem pulmonar și moarte subită. Examinarea CT cu substanță de contrast și de înaltă rezoluție reprezintă cea mai bună investigație imagistică pentru detectarea complicațiilor mecanice.

Opțiunile terapeutice în cazul aneurismelor, pseudoaneurismelor și disecției de AP nu au fost încă stabilite^{279,280}.

Indicațiile și rezultatele tratamentului chirurgical la pacienții cu HTP sunt încă necunoscute, iar riscurile aferente acestuia sunt foarte mari. Abordarea percutanată (stentarea) se confruntă cu probleme tehnice datorită ramificării precoce a AP principale și lobare. Deși în lipsa unor indicații clar stabilite, o posibilă abordare este transplantul pulmonar bilateral sau de pulmon-cord, dar numai în cazurile cronice stabilizate. La pacienții cu compresie a arterei principale coronare stângi, se poate efectua procedura de stentare percutanată²⁸².

6.3.11 Probleme etice și îngrijirea în stadiile terminale

Evoluția clinică a HTP este una de deteriorare clinică progresivă cu episoade de decompensare acută. Este dificil de prezis momentul decesului pacienților, deoarece acesta poate surveni fie spontan, fie lent ca o consecință a progresiei insuficienței cardiace. S-a demonstrat că medicii tind să fie exagerat de optimiști în ceea ce privește prognosticul prezentat pacienților și adesea nu înțeleg dorințele acestora.

O comunicare deschisă cu pacienții permite o planificare în avans și o discuție legată de temerile, îngrijorările și dorințele pacienților, elemente esențiale într-o îngrijire de bună calitate. Oportunități legate de discutarea prognosticului ar trebui create la momentul diagnosticului inițial.

Recunoașterea faptului că resuscitarea cardiopulmonară în HTP severă are rezultate slabe și poate per-

mite un ordin de tipul „stop resuscitare”. Acest lucru poate crește șansa pacienților de a se afla într-un loc preferat la sfârșitul vieții.

Pacienții care se apropie de sfârșitul vieții necesită evaluări frecvente a nevoilor lor de către o echipă multidisciplinară. O atenție deosebită trebuie acordată controlului simptomelor neplăcute și prescrierii unor medicamente adecvate alături de înlăturarea celor considerate inutile. Sprijinul psihologic, social și spiritual este de asemenea vital. Medicii specialiști în îngrijiri paliative trebuie consultați atunci când nevoile pacienților depășesc expertiza echipei HTPA.

HTP este o boală care poate limita supraviețuirea. Suplimentar față de sprijinul psihologic și social, ar trebui să existe o planificare proactivă avansată de îngrijire cu trimitere la specialistul de îngrijiri paliative atunci când este cazul.

7. SUBGRUPURI SPECIFICE DE HIPERTENSIUNE PULMONARĂ (ARTERIALĂ)

7.1 Hipertensiunea pulmonară arterială în populația pediatrică

HTP poate fi prezentă la orice vârstă, din perioada neonatală până la vârsta adultului. HTP pediatrică prezintă o serie de caracteristici unice care nu se regăsesc la HTP a adultului, incluzând factori etiologici prenatali și anomalii parenchimotoase și vasculare postnatale implicate în dezvoltarea pulmonilor²⁸³. Înainte de era epoprostenolului, prognosticul era rezervat în cazul copiilor, supraviețuirea medie fiind estimată la 10 luni comparativ cu 2,8 ani la adulți; totuși, odată cu noile terapii s-a îmbunătățit în mod semnificativ prognosticul^{9,284}.

Date recente din registre au adus lumină asupra prevalenței și incidenței HTP pediatrice. În Olanda, incidența și prevalența HTPAI este de 0,7, respectiv de 4,4 per milion de copii²⁸⁵. Procente similare au fost observate și în Marea Britanie, cu o rată de cazuri anuale de HTPAI de 0,48 per milion și o prevalență de 2,1 per milion²⁸⁶. Registrele naționale și cele la scară largă care fie includ copii²⁸⁴ fie sunt destinate exclusiv copiilor^{287,288} au descris etiologiile diferite ale HTP, printre cele mai frecvente numărându-se HTPAI, HTPE și CHD-HTPA. Cu toate acestea, HTP asociată bolilor respiratorii este notată ca fiind importantă și poate fi subestimată²⁸⁷.

Deși clasificarea Dana Point din 2009 a inclus majoritatea cauzelor pediatrice, s-a simțit nevoia ca etiologiile pediatrice să fie mai riguros descrise. Clasifica-

rea Panama 2011 a fost propusă recent și a inclus 10 subgrupuri diferite de HTP pediatrică²⁸⁹. Clasificarea Nice 2013 include noi grupuri și etiologii specifice copiilor⁹, precum obstrucție în tractul de ejecție sau de umplere a inimii stângi fie congenitală fie dobândită și HTP segmentală; a fost ulterior adaptată în cadrul ghidurilor ESC/ERS (Tabel 4 și Tabel Web I) cu punerea la dispoziție a unor clasificări clinice (Tabel 6) și anatomo-patologice a shunt-urilor sistemico-pulmonare asociate HTP (Table Web II) și a unor boli pulmonare în curs de dezvoltare (Tabel Web III). HTPPN rămâne în grupul HTP, dar a fost mutată în cadrul unui subgrup, fiind considerată o entitate specifică cu o evoluție mai degrabă tranzitorie (Tabel 4 și Tabel Web IV) în majoritatea cazurilor.

7.1.1 Diagnostic

Dispneea, fatigabilitatea și deficitul de creștere sunt cele mai frecvente simptome; sincopa este mai frecventă la copii, în timp ce insuficiența de VD este un eveniment care apare în stadiile avansate, decesul putând surveni înaintea apariției acesteia^{284,287}. Un algoritm specific de diagnostic a fost recomandat recent. Deși câteva dintre afecțiunile asociate sunt foarte rare, acestea trebuie excluse înainte de a stabili diagnosticul final de HTPAI²⁸⁴. Antecedentele heredocolaterale, personale și detaliile legate de sarcină, naștere și perioada postnatală sunt foarte importante²⁹⁰. Diagnosticul trebuie confirmat prin cateterism cardiac și test de vasoreactivitate. Date recente sugerează că procedura de cateterism cardiac supune copilul la un risc mai crescut decât în cazul adulților, vârsta mică (<1 an) și clasa funcțională alterată (CF IV - OMS) fiind factorii de risc cei mai des întâlniți. Se recomandă ca tehnica de cateterism cardiac să fie efectuată în centre cu experiență²⁹⁰. Schema generală a algoritmului de diagnostic pentru adulții cu HTP (Figura 1) poate fi adoptată și în cazul copiilor, însă adaptată diferitelor etiologii⁹.

Ca și la adulți, evidențe clinice de insuficiență de VD, progresia simptomelor, CF III-IV – OMS și creșterea nivelului BNP sunt recunoscute ca fiind asociate unui risc crescut de deces. La copii, deficitul de creștere, parametri hemodinamici precum PAPm: raportul presiunii arteriale sistemice, PAD >10 mmHg și indexul RVP >20 WU/m² au fost asociați cu un risc crescut de deces, în timp ce TM6M nu a fost considerat un parametru de prognostic.

7.1.2 Tratament

Există un deficit de TCR în pediatrie, fiind astfel dificilă formularea unor recomandări de ghid^{291,292}. Algoritmul de tratament medicamentos folosit la copii este

similar cu cel al adulților (Figura 2). De asemenea a fost propusă determinarea și stratificarea riscului⁹. BCC sunt folosite în cazul responderilor, dar se impune un follow-up riguros având în vedere că tratamentul de lungă durată poate eșua la unii pacienți.

Indicațiile epoprostenolului sunt similare cu cele ale adulților. Doza optimă variază în funcție de pacient și necesită adaptarea individuală a dozelor^{293,294}. A fost raportată folosirea de iloprost și trepostinil în formă i.v., precum și trepostinil subcutanat²⁹⁵. Beraprost oral este folosit în unele țări, dar lipsa dovezilor privind eficacitatea acestuia reprezintă o problemă. Iloprost sub forma inhalatorie este dificil de administrat, dar unele raportări au demonstrat eficacitatea acestuia, în special în combinație cu alte terapii²⁹⁶.

Farmacocinetica bosentanului a fost evaluată în două studii^{297,298}. Câteva studii necontrolate au arătat rezultate pozitive similare cu ale adulților și o rată de supraviețuire de aproximativ 80-90% la un an²⁹⁸. Date în ceea ce privește ambrisentan sunt puține, un studiu cu acest medicament fiind în curs de desfășurare.

Sildenafil și-a demonstrat eficacitatea³⁰⁰ și a fost aprobat în Europa pentru copiii cu vârste de 1-17 ani. Rata crescută a mortalității la cei care folosesc doze mari de sildenafil a ridicat unele probleme; în consecință folosirea unor doze mari nu trebuie recomandată

copiilor (doze individuale mari de sildenafil administrat în 3 prize pe zi nu este recomandată: >10 mg/doza la o greutate corporală de 8-20 kg, >20 mg/doză la copii cu o greutate corporală >20 kg sau >1 mg/kg/doză la copiii mici)³⁰¹.

Tadalafil s-a dovedit și el eficace³⁰²; în prezent un trial clinic este pe cale să stabilească doza recomandată la copii.

Un număr în creștere de pacienți pediatrici sunt sub terapie combinată, deși nu sunt date suficiente în acest sens³⁰³.

Strategiile de decompresie a VD includ septostomie atrială³⁰⁴, stentare ductală la pacienții cu canal arterial patent³⁰⁵ și shunt chirurgical Potts³⁰⁶. Crearea transcaterului a shunt-ului Potts a fost de asemenea propusă³⁰⁷. Transplantul pulmonar rămâne o opțiune importantă la pacienții pediatrici cu HTP.

În cazul copiilor trebuie stabilite ținte terapeutice specifice. Unele dintre acestea au fost extrapolate pornind de la factorii de risc ai copiilor, dar necesită încă validare în cadrul unor cohorte mai mari⁹. CF, TAPSE și NT-proBNP au fost propuse recent ca ținte terapeutice³⁰⁸.

Recomandările privind HTPA pediatrică sunt rezumate în Tabelul 23.

Recomandari	Clasa ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
Se recomandă un algoritm de diagnostic al HTP pentru diagnosticul și definirea grupului etiologic specific la pacienții cu HTP pediatrică.	I	C	9, 290
Se recomandă un algoritm terapeutic specific-HTPA la pacienții cunoscuți cu HTP.	I	C	9
Terapiile combinate pot fi luate în considerare la pacienții cu HTP pediatrică.	IIa	C	295, 298, 302
Se recomandă determinarea riscurilor pediatrice specific.	IIa	C	9,308

HTPA = hipertensiune pulmonară arterială; HTP = hipertensiune pulmonară
^a Clasa de recomandări.
^b Nivelul de dovezi.
^c Referințe ce susțin recomandările.
 Vezi Ivy D et al. J Am Coll Cardiol 2013;62(25):D117-D126.

7.2 Hipertensiunea pulmonară arterială asociată bolilor cardiace congenitale la adult

HTPA asociată CHD la adult este inclusă în grupul I în clasificarea clinică a HTP (Tabelul 4) și reprezintă o populație de pacienți foarte heterogenă. O clasificare bazată pe clinică (Tabel 6) și anatomo-patologie (Tabel Web II) ar fi utilă, în scopul unei mai bune caracterizări a fiecărui pacient cu HTPA asociată CHD^{13, 309}. Unele malformații precum defect septal atrial al sinusului venos sau întoarcere venoasă pulmonară parțial afectată, rămân de multe ori ascunse, iar pacienții sunt clasificați greșit ca suferind de HTPAI. Prin urmare, aceste anomalii congenitale ar trebui căutate în mod specific.

Datele epidemiologice sunt insuficiente, deoarece nu există studii privind prevalența HTPA la adulții cu CHD, deși într-un studiu european a fost sugerat un procent între 5-10%³¹⁰. Expunerea persistentă a vascularizației pulmonare la un flux sanguin crescut datorită prezenței shunt-ului sistemic-pulmonar și presiunile crescute pot determina arteriopatie pulmonară obstructivă tipică (identică cu cea din alte forme de HTPA) care poate duce la creșterea RVP. Dacă RVP se apropie sau depășește rezistența vasculară sistemică (RVS) va avea loc inversarea shunt-ului (sindromul Eisenmenger)³¹¹.

7.2.1 Diagnostic

Prezentarea clinică a adulților cu HTPA poate fi variabilă, după cum am indicat și în Tabelul 6. Sindromul Eisenmenger este o boală multisistemică și cea mai severă formă de HTPA la adultul cu CHD. Semnele și simptomele sindromului Eisenmenger rezultă din HTP, saturația arterială în oxigen scăzută și modificările hematologice, inclusiv eritrocitoză secundară, trombocitopenie și uneori leucopenie. Acestea includ dispneea, fatigabilitatea și sincopa. La pacienții cu HTPA asociată CHD fără inversarea shunt-ului, gradul cianozei și eritrocitozei poate să fie ușor sau moderat. Pacienții cu sindrom Eisenmenger pot avea în plus hemoptizii, accidente cerebrovasculare, abcese cerebrale, anomalii ale coagulării și moarte subită. Acești pacienți au speranța de viață redusă, deși mulți dintre ei trăiesc până în decada a treia sau a patra, puțini supraviețuind până în decada a 7-a³¹². La pacienții candidați pentru transplantul de cord-pulmon, atunci când niciun tratament medicamentos nu este disponibil, și cu sindrom Eisenmenger au avut o rată de supraviețuire mai bună (77%) comparativ cu cei cu HTPAI (35%)³¹³. Într-un studiu recent pe diferite grupuri clinice de pacienți care asociază CHD (Tabel 6), rata cea mai proastă de supraviețuire a fost observată la pacienții cu HTPA după corectarea defectului sau la cei cu defecte mici/coincidentale comparativ cu cei cu sindrom Eisenmenger sau la cei cu shunt-uri sistemico-pulmonare prevalente³¹⁴. O rată mai bună de supraviețuire poate rezulta din prezervarea funcției VD, având în vedere că VD nu este supus procesului de remodelare la naștere și rămâne hipertrofiat³¹⁵. Suprasolicitarea VD după naștere este diminuată ca urmare a dispariției shunt-ului dreapta-stânga care susținea debitul sistemic în timpul vieții intrauterine cu prețul apariției hipoxiei și a cianozei.

Dintre toți pacienții cu CHD, cei cu sindrom Eisenmenger au cea mai scăzută toleranță la efort^{314,316}. Pacienții cu CHD (în particular cei fără shunt) pot, de asemenea, dezvolta HTP ca o consecință a BCS (grup 2, Tabel 4) sau boli pulmonare concomitente (grup 3, Tabel 4). În aceste cazuri este recomandată o abordare diagnostică comprehensivă ca cea raportată în secțiunea 7.1.1.

7.2.2 Tratament

Tratamentul chirurgical poate fi luat în considerare la pacienții cu shunt sistemico-pulmonar prevalent (Tabel 6). Pe baza datelor disponibile în literatură și pornind de la RVP, au fost propuse criterii pentru închiderea shunt-ului (Tabel 24)³¹⁷⁻³¹⁹. Criteriile adiționale includ tipul de defect, vârsta, raportul RVP:RVS și

raportul Qp:Qs³²⁰. Nu sunt disponibile date privind utilitatea testului vasoreactivității, testul de închidere a shunt-ului sau biopsia pulmonară pentru evaluarea gradului de operabilitate³²⁰. Intervenția chirurgicală sau percutanată este contraindicată la pacienții cu sindrom Eisenmenger și este probabil inutilă la pacienții cu defecte mici/coincidentale.

Strategia tratamentului medicamentos la pacienții cu HTPA care asociază CHD, și în mod particular la cei cu sindrom Eisenmenger, se bazează mai degrabă pe experiența clinică a experților decât pe dovezi³¹¹. A fost propus un algoritm specific de tratament³⁰⁹.

Pacienții cu HTPA asociată CHD ar trebui gestionați în centre specializate. Educația pacienților, modificările de comportament și conștientizarea potențialilor factori de risc medicali constituie aspecte importante ale gestionării.

Pacienții cu sindrom Eisenmenger pot prezenta deteriorare clinică în diferite circumstanțe, precum intervenții chirurgicale non-cardiace care necesită anestezie generală, deshidratare, infecții pulmonare și la altitudini mari. Este recomandată evitarea exercițiilor fizice intense, dar menținerea activităților ușoare poate fi benefică. Sarcina asociază un risc crescut atât pentru mamă cât și pentru făt, astfel încât trebuie descurajată. În consecință, metodele contraceptive sunt obligatorii. Contracepția duală este recomandată în cazul pacienților care se află în tratament cu ARE în lumina interacțiunii cu compuși pe bază de progesteron.

Oxigenoterapia pe termen lung la domiciliu poate ameliora simptomele, mai ales când este administrată doar nocturn însă fără a exista dovezi de modificare a supraviețuirii¹⁷⁹. Folosirea suplimentară a O₂ terapiei este recomandată în cazurile în care duce la o creștere consistentă a saturației arteriale în O₂ și la ameliorarea simptomelor.

Folosirea tratamentului anticoagulant oral la pacienții cu sindrom Eisenmenger este controversată: este raportată o incidență crescută a trombozei AP și a accidentului vascular cerebral, dar există de asemenea și un risc înalt de hemoragie și hemoptizii³²¹. Nu există date privind această problemă, astfel încât nu se pot face recomandări definitive. Tratamentul anticoagulant oral poate fi luat în considerare la pacienții cu tromboză a AP, semne de insuficiență cardiacă doar în absența hemoptiziilor sau în cazul hemoptiziilor minore³²¹.

Eritrocitoza secundară este benefică pentru transportul și livrarea adecvată a O₂, astfel încât flebotomia de rutină trebuie evitată. Dacă sunt prezente simptome de hipervâscozitate, de obicei când hematocritul este >65%, trebuie efectuată flebotomie cu înlocuire

izovolumică. Deficitul de fier trebuie corectat. Nu sunt date clare în ceea ce privește administrarea BCC la pacienții cu sindrom Eisenmenger, astfel că folosirea lor în mod empiric este periculoasă și trebuie evitată.

Un TCR care a analizat terapia medicamentoasă specifică a arătat că bosentanul poate îmbunătăți TM6M și micșora RVP după 16 săptămâni de tratament la pacienții cu CF III - OMS. Deși a fost dovedit efectul benefic al bosentanului asupra creșterii toleranței la efort și a îmbunătățirii calității vieții la această categorie de pacienți, efectele asupra mortalității rămân încă necunoscute²⁰⁰. Urmărirea pe termen lung (40 săptămâni) a demonstrat durabilitatea efectelor³²². Bosentanul este în prezent aprobat în Europa pentru pacienții cu sindrom Eisenmenger cu CF III – OMS.

Experiențe cu alte ARE³²³ și inhibitori de PDE-5 precum sildenafil³¹⁴ și tadalafil³²⁴ au avut rezultate funcționale și hemodinamice favorabile la pacienții cu HTPA asociată CHD și sindromului Eisenmenger.

Folosirea de epoprostenol i.v. a fost raportată la pacienții cu sindrom Eisenmenger cu efecte favorabile în ceea ce privește statusul hemodinamic și capacitatea de efort, deși liniile venoase centrale expun pacientul la

embolie paradoxală și sepsis²²³. Nu există date disponibile referitoare la folosirea altor prostanoizi.

Au fost publicate puține date despre terapia combinată, dar raționamentul este același ca în cazul HTPAI^{207,314}. Folosirea terapiei specifice HTPA pentru obținerea criteriilor de operabilitate în HTPA cu shunturi cardiovasculare sistemico-pulmonare (Tabel 24) și corectarea defectului (conceptul “tratez pentru a închide”), nu este susținută și de date disponibile momentan.

Transplantul de cord-pulmon sau de pulmon asociat chirurgiei cardiace este o opțiune în special pentru cazurile care nu răspund la tratament medical, dar este limitată datorită disponibilității reduse de organe. Rata de supraviețuire pe termen scurt și lung după transplantul cord-pulmon este asemănătoare pacienților cu alte forme de HTPA. O supraviețuire prelungită estimată la pacienții cu sindrom Eisenmenger face dificilă stabilirea indicației și momentului de înrolare în programul de transplant.

Recomandările pentru HTPA asociată CHD sunt rezumate în Tabelul 25.

Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
Se recomandă bosentan la pacienții cu CF III – OMS și sindrom Eisenmenger.	I	B	200, 322
Alți ARE, inhibitori de PDE- 5 și prostanoizi trebuie luați în considerare la pacienții cu sindrom Eisenmenger.	IIa	C	223, 314, 323, 324
Tratamentul anticoagulant oral trebuie luat în considerare la pacienții cu tromboză de AP sau semne de insuficiență cardiacă, în absența hemoptiziei semnificative.	IIb	C	
Folosirea suplimentară a O ₂ terapiei trebuie luată în considerare în cazurile la care produce o creștere consistentă a saturației arteriale în O ₂ și reduce simptomele.	IIa	C	179
Dacă sunt prezente simptome de hipervâscozitate, de obicei când hematocritul >65%, trebuie considerată flebotomia cu înlocuire izovolumică.	IIa	C	183
Folosirea suplimentară a tratamentului cu fier trebuie luată în considerare la pacienții cu nivele plasmatiche scăzute ale feritinei.	IIb	C	184
Terapia combinată poate fi luată în considerare la pacienții cu sindrom Eisenmenger.	IIb	C	207, 314
Folosirea BCC nu este recomandată la pacienții cu sindrom Eisenmenger.	III	C	189

BCC = blocant de canal de calciu; ARE = antagoniști ai receptorilor de endotelină; O₂ = oxigen; AP = artera pulmonară; PDE-5 = fosfodiesterază tip 5; CF – OMS = clasă funcțională stabilită de Organizația Mondială a Sănătății
^a Clasa de recomandări.
^b Nivelul de dovezi.
^c Referințe ce susțin recomandările.

7.3 Hipertensiunea pulmonară arterială asociată bolilor de țesut conjunctiv

HTPA este o complicație bine cunoscută a BȚC precum scleroza sistemică (SS), lupusul eritematos sistemic, boli autoimune mixte, și, mai puțin întâlnită la pacienții cu artrită reumatoidă, dermatomiozită și sindrom Sjogren³²⁵⁻³²⁹. HTPA asociată BȚC ocupă în țările vestice locul al doilea în ceea ce privește prevalența HTPA¹¹⁰. Scleroză sistemică, în special în forma limitată, reprezintă principala BȚC asociată HTPA în Europa

și SUA (lupusul eritematos sistemic fiind mai frecvent în Asia)^{325,329}. Prevalența HTP precapilară, demonstrată din punct de vedere hemodinamic în cohorte mari de pacienți cu SS, este între 5 și 12%^{46,325,330,331}. La acești pacienți, HTPA poate să apară în contextul unei fibrozei interstițiale pulmonare sau să fie rezultatul unei boli vasculare pulmonare izolate care poate afecta atât arteriolele precapilare (HTPA) cât și venulele postcapilare (BVOP)^{326,332}. În plus, acești pacienți pot asocia HTP venoasă pulmonară datorită BCS^{76,326,333}. Este

foarte important de determinat mecanismul principal al HTPA pentru că acesta este cel care dictează tratamentul optim în contextul acestei boli ce denotă multiple fațete.

7.3.1 Diagnostic

Comparativ cu pacienții cu HTPAI, cei cu HTPA asociată BȚC sunt majoritatea de sex feminin (rata femeii/bărbatului fiind de 4:1), mai vârstnici (vârsta medie la momentul diagnosticării >60 ani), asociază mai des afecțiuni concomitente (boli interstițiale pulmonare, BCS, etc.) și au rată de supraviețuire mai mică^{326,330,334-336}. Riscul neajustat de moarte al pacienților cu SS-HTPA este de 2,9 și prezintă predictorii similari ai prognosticului comparativ cu cei cu HTPAI³³⁶. Semnele și simptomele clinice sunt similare pacienților cu HTPAI, așadar la o categorie de pacienți la care s-a crezut că au HTPAI poate fi identificată asocierea unei BȚC efectuând teste imunologice de screening. Tomografia computerizată de înaltă rezoluție poate fi de ajutor în scopul evaluării unei boli pulmonare interstițiale asociate și/sau BVOP^{326,332,337}. O reducere izolată a DLCO este o anomalie frecvent întâlnită la pacienții cu HTPA asociată SS^{327,338}.

Ecocardiografia de repaus este recomandată ca test de screening la pacienții asimptomatici cu SS, urmată de screening anual bazat pe ecocardiografie, DLCO și biomarkeri³²⁵. În studiul DETECT a fost propus un scor compozit efectuat în două etape cu scopul de a selecta pacienții care ar trebui supuși CCD³²⁷. Recomandări specifice privind screening-ul/detectarea precoce sunt redată în Tabelul Web IX. Momentan nu este clară balanța eficacitate-cost a acestei strategii comparativ cu screening-ul bazat pe simptomatologie. În prezența simptomatologiei altor BȚC este recomandată ecocardiografia. Similar celorlalte forme de HTPA, efectuarea CCD este recomandată în toate cazurile cu suspiciune de HTPA asociată BȚC pentru confirmarea diagnosticului, determinarea severității și excluderea BCS.

7.3.2 Tratament

Tratamentul pacienților cu HTPA asociată BȚC este mai complex decât cel al pacienților cu HTPAI. Terapia

imunosupresivă care combină glucocorticosteroizi și ciclofosamidă poate îmbunătăți starea clinică a pacienților cu HTPA asociată lupusului eritematos sistemic sau altor BȚC mixte³³⁹. Răspunsul favorabil pe termen lung al tratamentului cu BCC a fost raportat în 1% din cazuri¹⁸⁹. În SS, raportul risc:beneficiu al tratamentului anticoagulant administrat pe termen lung este mai puțin favorabil decât în HTPAI datorită riscului mare de sângerare¹⁷⁵.

Tratamentul pacienților cu HTPA și BȚC urmărește același algoritm ca și cel de HTPAI (Figura 2). Această recomandare derivă din faptul că pacienții cu BȚC au fost incluși în majoritatea TCR privind terapia specifică a HTPA, inclusiv terapia combinată.

Analiza pe subgrupuri a pacienților cu SS înrolați în TCR privind bosentanul, macitentan, sildenafilul, rioguat și treprostinil subcutanat au arătat efecte favorabile ale acestor medicamente. În câteva dintre aceste trialuri răspunsul terapeutic a fost mai slab în subgrupul HTPA și BȚC decât în cel cu HTPAI³⁴⁰. Alegerea tratamentului HTPA asociat SS și microangiopatiei generalizate aferente acestuia din urmă trebuie să ia în considerare și alte afectări la nivel vascular precum ulcerările digitale din antecedente/curente.

Administrarea continuă de epoprostenol i.v. a dus la îmbunătățirea capacității de efort, simptomatologiei și indicilor hemodinamici într-un TCR care a inclus pacienți cu sclerodermie, urmăriți timp de trei luni²²². Totuși, analiza retrospectivă a arătat că efectul epoprostenolului i.v. asupra supraviețuirii la pacienți cu HTPAI pare a fi mai bun comparativ cu pacienții cu SS-HTPA. Acest lucru poate fi datorat, cel puțin parțial, comorbidităților – spre exemplu cele cardio-pulmonare.

SS nu trebuie considerată o contraindicație de transplant pulmonar³⁴¹. Se recomandă o abordare multidisciplinară pentru a optimiza managementul SS înainte, în timpul și după tratamentul chirurgical³⁴¹. Indicațiile și contraindicațiile pentru transplant au fost adaptate specificității SS cu acordarea unei atenții deosebite afectării digestive (boala de reflux gastro-esofagian sau bolile intestinale), cardiace, renale și cutanate.

Recomandările privind HTPA asociată BȚC sunt rezumate în Tabelul 26.

Tabelul 26. Recomandările privind hipertensiunea pulmonară arterială asociată bolilor de țesut conjunctiv			
Recomandări	Clasa^a	Nivel^b	Ref.^c
La pacienții cu HTPA asociată BȚC, se recomandă un algoritm terapeutic identic cu cel al pacienților cu HTPAI.	I	C	46
Ecocardiografia de repaus este un test de screening recomandat pacienților asimptomatici cu SS, urmată de screening anual bazat pe ecocardiografie, DLCO și biomarkeri.	I	C	46
CCD este indicat în toate cazurile de suspiciune de HTPA asociată BȚC.	I	C	46, 327
Anticoagularea orală poate fi luată în considerare în funcție de individ și în prezența unei predispoziții trombofilice.	IIb	C	175, 339

BȚC = boala mixtă de țesut conjunctiv; DLCO = capacitatea de difuzie a monoxidului de carbon; HTPAI = hipertensiunea arterială pulmonară idiopatică; HTPA = hipertensiunea arterială pulmonară;
 CCD = cateterism cardiac drept; SS = scleroză sistemică
^a Clasa de recomandări.
^b Nivelul de dovezi.
^c Referințe ce susțin recomandările.

7.4 Hipertensiunea pulmonară arterială asociată hipertensiunii portale

HTPA asociată hipertensiunii portale este cunoscută și sub numele de HTPoP. Această entitate nu trebuie confundată cu sindromul hepato-pulmonar care se caracterizează prin vasodilatație pulmonară anormală și hipoxemie³⁴², cu toate că uneori aceste două noțiuni se pot suprapune³⁴³. Pornind de la denumire, se poate afirma că HTPoP este asociată hipertensiunii portale, și nu neapărat bolii hepatice. Ciroza hepatică este de departe cea mai frecventă cauză a hipertensiunii portale, astfel încât HTPoP este frecvent întâlnită la această categorie de pacienți. Aproximativ 1-5% din pacienții cu hipertensiune portală dezvoltă HTPA³⁴⁴, iar riscul pare să fie independent de etiologia bolilor hepatice sau de afectarea funcției hepatice³⁴⁵. Legătura dintre patogenie și genetică dintre HTP și hipertensiunea portală rămâne încă neclară, deși au fost descriși o serie de factori genetici care par a fi implicați³⁴⁶.

7.4.1 Diagnostic

În general, semnele și simptomele HTPoP sunt similare sau identice cu majoritatea formelor de HTPA, dispneea de efort fiind cel mai des amintită. Tabloul clinic poate fi diminuat în funcție de prezența și severitatea bolii hepatice subiacente. Atitudinea diagnostică are la bază aceleași recomandări ca și cazul celorlalte forme de HTP, și trebuie să țină cont de faptul că asocierea hipertensiunii portale cu HTP nu semnifică neapărat HTPoP³⁴⁴. Este necesar un plan complet de investigații, inclusiv CCD, pentru stabilirea diagnosticului, severității, profilului hemodinamic și a altor cauze potențial cauzatoare de HTP, inclusiv boli pulmonare, BCS sau boli tromboembolice cronice. Ca și grup, pacienții cu HTPoP tind să aibă un IC mai mare și o RVP mai redusă comparativ cu pacienții cu HTPA³⁴⁷, dar există totodată și un grad de suprapunere.

7.4.2 Tratament

Riscul de mortalitate la pacienții cu HTPoP este cel puțin la fel de mare ca în cazul celor cu HTPAI^{347,348} motiv pentru care acești pacienți ar trebui îndrumați

către centre specializate în gestionarea atât a HTPA cât și a bolilor hepatice. În general, tratamentul urmează aceleași reguli ca și în alte forme de HTPA, dar trebuie să se țină cont de unele mențiuni. Pacienții cu HTPoP prezintă frecvent valori indicate ale riscului de sângerare, motiv pentru care anticoagularea este adesea nerecomandată. Beta-blocantele, folosite frecvent pentru reducerea presiunii portale, trebuie evitate la pacienții cu HTPoP deoarece aceștia agravează hemodinamica și toleranța la efort³⁴⁹ pentru acest grup de pacienți.

Pacienți cu HTPoP au fost excluși aproape din toate RCT cu HTPA (cu excepția studiului PATENT care a inclus 13 pacienți cu HTPoP). Câteva studii mici sugerează că ARE, PDE-5, stimulative GCs și analogii prostaciclinelor pot fi folosiți la această categorie de pacienți^{214,350-356}. Aceste studii includ medicamente potențial hepatotoxice precum bosentan, cu mențiunea că hepatotoxicitatea tinde să fie exacerbată la pacienții cu funcție hepatică sever alterată (ex. Child-Pugh clasa B și C)³⁵⁶. Teoretic noile ARE (ambrisentan, macitentan) prezintă un avantaj în fața bosentanului având un risc mai redus de hepatotoxicitate^{194,201,357}, însă niciunul din cele două medicamente nu a fost testat la pacienții cu HTPoP.

Prezența HTP prezintă o importanță deosebită în cazul pacienților candidați la transplant hepatic³⁶⁸. HTP ușoară cu RVP normală sau aproape normală și asociată unei toleranțe bune a CO crescut tinde să regreseze post-transplant³⁶⁹. HTPA este un factor de risc important pentru transplant hepatic. Într-o serie de cazuri din Clinica Mayo, rata de mortalitate a fost de 100% la pacienții cu PAPm ≥ 50 mmHg și de 50% la cei cu PAPm cuprinsă între 35 și 50 mmHg și RVP ≥ 250 dyn.s.cm^{25,359}. Astfel în cazul pacienților candidați pentru transplant hepatic trebuie să se realizeze un screening pentru semne de HTP chiar și în absența unor simptome clinice corespunzătoare. În trecut, HTPA semnificativă era considerată contraindicație pentru transplant hepatic, dar raportări anecdotice menționează că pre-tratarea acestor pacienți cu medicamente

care ameliorează HTPA poate îmbunătăți prognosticul post-transplant hepatic³⁶⁰⁻³⁶³. Încă nu există suficiente dovezi pentru a putea formula niște recomandări generale valabile, astfel încât decizia de transplant trebuie luată de către o echipă multidisciplinară în centre

specializate. În prezent există puține centre în care se pot realiza transplante mixte ficat-pulmon sau cord-pulmon pentru o anumită categorie de pacienți³⁶⁴.

Recomandările privind HTPA asociată hipertensiunii portale sunt rezumate în Tabelul 27.

Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
Evaluarea ecocardiografică a semnelor HTP este recomandată în cazul pacienților simptomatici cu boală hepatică sau hipertensiune portală și a tuturor candidaților pentru transplant hepatic.	I	B	344
Se recomandă ca toți pacienții cu HTPA asociată hipertensiunii portale să fie referiți unor centre specializate pentru managementul ambelor comorbidități.	I	C	344
Se recomandă ca algoritmul de tratament al pacienților cu alte forme de HTPA să fie aplicat și în cazul HTPA asociată hipertensiunii portale, luând în considerare și gradul de severitate a bolii hepatice.	I	C	214, 350-356
Tratamentul anticoagulant nu este recomandat pacienților cu HTP asociată hipertensiunii portale.	III	C	365
Transplantul hepatic poate fi luat în considerare la pacienții atent selectați și care răspund la terapia HTPA.	IIb	C	361-363
Transplantul hepatic este contraindicat în cazul pacienților cu HTPA severă sau necontrolată.	III	C	361-363

HTPA = hipertensiunea arterială pulmonară; HTP = hipertensiune pulmonară
^a Clasa de recomandări.
^b Nivelul de dovezi.
^c Referințe ce susțin recomandările.

7.5 Hipertensiunea pulmonară arterială asociată infecției cu virusul imunodeficienței umane

Folosirea TARFA și managementul agresiv al infecțiilor oportuniste au contribuit la creșterea speranței de viață la pacienții infectați cu HIV^{366,367}. În consecință, spectrul complicațiilor a deviat către alte afecțiuni pe termen lung, inclusiv HTPA. Este probabil ca managementul modern al HIV cu TARFA să aibă drept rezultat îmbunătățirea supraviețuirii și scăderea incidenței HTPA asociată HIV³⁶⁸. Luate împreună, aceste efecte asupra supraviețuirii și incidenței au rezultat în ultimele decade într-o prevalență stabilă a HTPA la pacienții infectați cu HIV. Un studiu populațional indică faptul că prevalența minimă a HIV asociată HTPA este de 0,46%, foarte asemănătoare cu cea dinainte de începerea erei TARFA³⁶⁹. Patogeneza HTPA asociată infecției HIV este încă neclară. Absența particulelor virale în leziunile plexiforme complexe descrise la acești pacienți sugerează o acțiune indirectă a infecției virale asupra inflamației, iar factorii de creștere pot acționa ca trigger la un pacient predispus la HTPA.

7.5.1 Diagnostic

Pacienții cu HTPA asociată infecției HIV au un tablou clinic asemănător HTPAI. La momentul diagnosticării, majoritatea pacienților prezintă clase *New York Heart Association* (NYHA) avansate – CF III-IV. Pacienții pot asocia și alți factori de risc pentru HTPA cum ar fi boli hepatice (hepatită cronică cu virus B sau C), expunerea la droguri și substanțe toxice, embolism pulmonar datorită excesului de droguri i.v. Această categorie de

pacienți este predominant de sex masculin și dependenți de droguri i.v. Cercetările pe animale susțin că efectul aditiv al cocainei în cazul celor infectați cu HIV poate juca un rol în dezvoltarea arteriopatiei pulmonare. Datorită prevalenței mici, la pacienții asimptomatici cu infecție HIV nu este recomandat screening-ul HTP. Ecocardiografia trebuie efectuată la pacienți cu dispnee inexplicabilă cu scopul de a diagnostica complicațiile cardiovasculare asociate acestei boli spre exemplu miocardita, cardiomiopatia sau HTPA. CCD este obligatoriu pentru stabilirea diagnosticului de HTPA asociată infecției cu HIV și excluderea bolilor cordului stâng³⁶⁹. HTPA este un factor de risc independent de mortalitate la pacientul infectat cu HIV.

7.5.2 Tratament

În absența unor recomandări specifice, tratamentul HTPA asociată infecției cu HIV se bazează pe tratamentul HTPAI și TARFA. O analiză multivariată, un CI > 2,8 l/min/m² și nivelul limfocitelor CD4 >200 celule/ml sunt predictorii independenți ai supraviețuirii²²⁵. Tratamentul anticoagulant nu este recomandat de rutină deoarece este asociat unui risc crescut de sângerare, probleme de complianță la tratament și interacțiuni medicamentoase. Pacienții cu HTPA asociată infecție cu HIV sunt frecvent non-responderi la testul de vasoreactivitate, astfel că nu trebuie să li se administreze BCC¹⁸⁹. Câteva studii necontrolate sugerează că prostacilinele pot ameliora toleranța la efort, indicii hemodinamici și simptomatologia pacienților cu HTPA și infecție cu HIV²¹⁸. Un studiu deschis a raportat efectul bosentanului la acești pacienți arătând o îmbunătățire

a tuturor indicilor de eficacitate, inclusiv TM6M și a indicilor hemodinamici³⁷⁰. Cazuri sporadice au fost incluse în TCR cu ambrisentan¹⁹⁴. Tolerabilitatea hepatică a fost similară cu cea raportată și în celalalte forme de HTPA. Interpretarea acestor studii este limitată din cauza numărului mic și natura deschisă a lor. În cazul folosirii de sildenafil, doza trebuie ajustată dacă sunt administrate concomitent ritonavir și saquinovir datorită interacțiunii medicamentoase. Infecția cu HIV este în general considerată un criteriu de excludere pentru candidații de transplant pulmonar, deși în câteva centre

medicale specializate a fost deja implementat. Cazuri de boală reversibilă au fost descrise în cazul pacienților cu HTPA asociată infecției cu HIV tratată cu TARFA și terapii specifice. Aceste descoperiri, împreună cu incidența scăzută a HTP asociată HIV în era modernă de management, pot sugera faptul că un tratament agresiv poate îmbunătăți prognosticul acestei populații de pacienți, iar studiile viitoare trebuie să descopere substratul acestei îmbunătățiri.

Recomandările privind HTPA asociată infecției cu HIV sunt rezumate în Tabelul 28.

Tabelul 28. Recomandările privind hipertensiunea pulmonară arterială asociată infecției cu virusul imunodeficienței umane			
Recomandări	Clasa^a	Nivel^b	Ref.^c
Screening-ul ecocardiografic pentru detectarea HTP la pacienții asimptomatici cu infecție HIV nu este recomandat.	III	C	369
La pacienți cu HTPA asociată infecției cu HIV, trebuie luat în considerare același algoritm de tratament ca în cazul celor cu HTPA, ținând cont de comorbidități și de interacțiunile medicamentoase.	Ila	C	194, 367
Tratamentul anticoagulant nu este recomandat datorită lipsei de dovezi privind raportul eficacitate:risc.	III	C	175, 367

HIV = virusul imunodeficienței umane; HTPAI = hipertensiunea pulmonară arterială idiopatică; HTPA = hipertensiunea pulmonară arterială
^a Clasa de recomandări.
^b Nivelul de dovezi.
^c Referințe ce susțin recomandările.

7.6 Boala veno-ocluzivă pulmonară și hemangiomatoza capilară pulmonară

BVOP și HCP sunt patologii rare, dar incidența recunoașterii acestor afecțiuni ca și cauză a HTP este în creștere^{92,371}. Un procent de 73% dintre pacienții cu BVOP prezintă caracteristici patologice ale HCP, respectiv 80% dintre pacienții cu HCP asociază modificări de BVOP³⁷². Asemănările dintre caracteristicile clinice și fizio-patologice, precum și riscul de edem pulmonar acut indus de terapia medicamentoasă a HTP^{371,373} sugerează faptul că aceste două patologii se suprapun, astfel încât s-a propus următoarea teorie: mai degrabă decât o patologie distinctă, HCP ar putea fi un proces angioproliferativ secundar determinat de obstrucția post-capilară din BVOP^{6,372}. Datorită asemănarilor patologice, genetice și clinice, dar și a deosebirilor cu HTPA, BVOP și HCP se regăsesc împreună într-un subgrup specific al clasificării clinice, alături de HTPA (Tabelul 4, grupul I)⁶. Incidența reală a BVOP/HCP rămâne necunoscută datorită faptului că multe cazuri sunt eronat interpretate ca fiind HTP³⁷⁴. Procentul cazurilor idiopatice de HTPA, care în realitate îndeplinesc criteriile pentru BVOP/HCP reprezintă aproximativ 10% (estimarea cea mai redusă a incidenței și prevalenței BVOP/HCP este <1 caz/milion)^{92,374}. Spre deosebire de HTPAI, în BVOP predominanța este masculină, iar prognosticul se pare că este mai prost³⁷¹. Au fost raportate cazuri familiale de BVOP, dar rar

s-au descoperit mutații BMPR2 în rândul pacienților diagnosticați cu această boală^{28,371,375}. Pe când HTPA determinată de mutații BMPR2 se transmite autozomal dominant cu penetranță incompletă, cazurile familiale de BVOP/HCP se întâlnesc tipic în rândul tinerilor frați dintr-o generație cu părinți neafecțați, această particularitate sugerând transmiterea de tip recesiv²⁸. În aceste familii, BVOP/HCP este determinată de mutații bialelice la nivelul EIF2AK4²⁸. Precum și în cazul HTPA, BVOP/HCP poate complica evoluția unor patologii asociate (scleroză sistemică, infecție HIV, etc.) sau expunerea la unele medicamente sau toxine (ciclofosfamida, mitomicina, etc.).

7.6.1 Diagnosticul

Diagnosticul BVOP/HCP poate fi stabilit cu o probabilitate înaltă prin asocierea suspiciunii clinice, a examenului fizic, modificărilor radiologice și rezultatele bronhoscopiei³⁷¹. Această abordare non-invazivă poate scuti efectuarea biopsiei pulmonare (gold-standard pentru confirmarea diagnosticului histologic al BVOP/HCP), dar care nu se mai recomandă la majoritatea pacienților³⁷¹. În cazurile ereditare, identificarea mutației bi-alleleice EIF2AK4 este suficientă pentru confirmarea diagnosticului, fără a mai fi nevoie de histopatologie^{28,376}. Majoritatea pacienților relatează dispnee la efort și fatigabilitate, simptomatologie similară cu HTPA^{371,374}. La examenul fizic se pot observa: hipocratism digitalic și crepitații bazale bilaterale la auscultația pulmonară,

semne rar întâlnite în HTPA³⁷¹. Raporturile de caz demonstrează că pacienții diagnosticați cu BVOP/HCP sunt mai sever hipoxemici și au capacitatea de difuziune a dioxidului de carbon mult mai redusă decât în alte forme de HTPA^{92,371}. Această particularitate poate fi explicată prin prezența edemului interstițial pulmonar cronic și a proliferării capilare pulmonare tipice din BVOP/HCP.

Pe radiografia pulmonară, pe lângă alte semne de HTP, se pot observa liniile Kerley B, creșterea în dimensiuni a nodulilor limfatici mediastinali și infiltrat interstițial în periferie^{92,371}. Investigația de preferat este tomografia computerizată toracică de înaltă rezoluție. Modificările tipice sugestive pentru BVOP/HCP sunt îngroșarea liniilor septale subpleurale, opacitățile centri-lobulare în “geam mat” și creșterea în volum a ganglionilor limfatici mediastinali^{92,371}. Asocierea acestor trei caracteristici s-a dovedit a fi 100% specifică pentru BVOP/HCP în cazurile de HTPA, cu 66% sensibilitate. De menționat că prezența acestor imagini radiologice este strâns corelată cu riscul de edem pulmonar la administrarea terapiei medicamentoase din HTPA. Scintigrafia pulmonară de ventilație și perfuzie nu este utilă în diferențierea BVOP/HCP de HTPAI³⁷⁷.

Având în vedere că BVOP și HCP se pot asocia cu hemoragie alveolară ocultă, bronhoscopia cu lavaj bronho-alveolar poate fi o investigație utilă în strategia diagnostică. Într-un studiu retrospectiv, s-au analizat rezultatele lavajului bronho-alveolar efectuat la 19 pacienți cu HTPA sau BVOP/HCP. Comparativ cu HTPAI, în cele 8 cazuri de BVOP s-au observat: celularitate semnificativ mai mare, procent crescut de macrofage încărcate cu hemosiderină și un scor Golde mult mai mare³⁷⁸.

Modificările hemo-dinamice din BVOP sunt similare cu cele din HTPAI^{92,371}. Este important de reținut că PAWP este aproape invariabil în limite normale, pentru că modificările patologice ce survin nu afectează venele mari pulmonare, ci acționează doar la nivelul celor de calibru mic (mici venulele și capilare pulmonare)^{92,371}. Testarea vasoreactivității poate fi complicată de apariția edemului pulmonar acut^{92,371}.

7.6.2 Tratament

Nu există tratament medicamentos stabilit pentru BVOP/HCP⁹². Foarte important de reținut este că medicamentele vasodilatatoare trebuie utilizate cu precauție, în special epoprostenol i.v., datorită riscului crescut de edem pulmonar acut sever iatrogen^{92,373}. Totuși, sunt raportate cazuri individuale de pacienți tratați cu vasodilatatoare ce au avut beneficiu clinic³⁷⁹. Sunt recomandate doze mari de diuretice, oxigenoterapie și titrare lentă a dozelor de epoprostenol³⁷⁹. În aceste condiții, tratamentul BVOP/HCP ar trebui inițiat și continuat doar în centre cu experiență în managementul HTP, cu informare în prealabil a pacienților asupra potențialelor riscuri. În cazul pacienților cu BVOP/HCP, s-a luat în considerare și utilizarea inhibitorilor angiogenezei, precum interferon alfa-2a, dar deocamdată această terapie nu este recomandată. Singura opțiune curativă pentru BVOP/HCP este transplantul pulmonar și, deocamdată, nu au fost raportate cazuri de recurență ale bolii post-transplant. Pacienții diagnosticați cu BVOP/HCP, eligibili pentru transplant, ar trebui transferați către un centru de specialitate pentru evaluare completă, de îndată ce a fost stabilit diagnosticul³⁷⁹.

Recomandările privind BVOP/HCP sunt rezumate în Tabelul 29.

Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
Diagnosticul de BVOP/HCP se recomandă a se stabili combinând suspiciunea clinică, examenul fizic, modificările bronhoscopice și radiologice.	I	C	92, 371, 378
Identificarea mutației bi-alelice EIF2AK4 se recomandă pentru confirmarea diagnosticului de BVOP/HCP ereditară, fără a mai fi nevoie de examen histologic.	I	B	28,376
Transferul pacienților cu BVOP/HCP (eligibili) la un centru de transplant pentru evaluare completă trebuie efectuat de îndată ce a fost stabilit diagnosticul.	I	C	371
Pacienții cu BVOP/HCP trebuie tratați doar în centre de HTP cu experiență extensivă datorită riscului de EPA asociat terapiei specifice a HTPA.	Ila	C	371, 373, 379

HTPA = hipertensiune arterială pulmonară; HCP = hemangiomatoză capilară pulmonară; HTP = hipertensiune pulmonară; BVOP = boală veno-ocluzivă pulmonară
^a Clasa de recomandări.
^b Nivelul de dovezi.
^c Referințe ce susțin recomandările.

8. HIPERTENSIUNEA PULMONARĂ ASOCIATĂ AFECȚIUNILOR CORDULUI STÂNG (GRUPUL 2)

HTP este o complicație frecventă a bolilor cordului stâng (BCS), se întâmplă des să fie un "simptom" al bolii de bază și se corelează cu severitatea acesteia^{4,380}. HTP asociată BCS poate complica orice patologie a cordului stâng, precum valvulopatiile sau defectele congenitale. Totuși, cel mai frecvent, HTP-BCS a fost studiată în rândul pacienților cu insuficiență cardiacă cronică, cu fracție de eiecție prezervată sau redusă^{4,380}. Când este prezentă, HTP-BCS duce la agravarea simptomatologiei și reducerea toleranței la efort, cu exercitarea unui impact negativ asupra prognosticului^{4,380,381}. În comparație cu HTPA, pacienții cu HTP-BCS [în special în caz de insuficiență cardiacă cu fracție de eiecție prezervată (HF-pEF)] sunt frecvent: vârstnici, femei, au o prevalență înaltă a comorbidităților cardiovasculare și asociază multe, dacă nu chiar toate din caracteristicile sindromului metabolic³⁸³.

Prevalența reală a HTP-BCS din cadrul insuficienței cardiace rămâne totuși necunoscută, acest fapt datorându-se în special definiției HTP din studiile epidemiologice, ce se bazează pe ecocardiografie, cu o variabilitate a valorilor cut-off^{4,384}. Manevre invazive hemodinamice au fost raportate într-un număr limitat de cazuri, dintr-un singur centru⁴. Într-un studiu retrospectiv din cadrul unui centru specializat în HTP, BCS au fost identificate drept cauză a HTP într-un procent de 36% din totalul pacienților evaluați, dintre care 55% aveau HTP pasivă, definită ca GPT <12 mmHg^{151,385}.

În afecțiunile cordului stâng, HTP survine ca răspuns la transmiterea pasivă în parenchimul pulmonar a presiunilor de umplere, determinată în mare parte de funcția diastolică a VS, amplificată de regurgitarea mitrală accentuată de efort și pierderea complianței AS⁴. La unii pacienți, aceste componente pur mecanice ale congestiei venoase pot reprezenta factorul declanșator, asociind următoarele: vasoconstricție pulmonară, reducerea cantității de oxid nitric, creșterea sintezei de endotelină, desensibilizare la peptidul natriuretic atrial – vasodilatație indusă și remodelare vasculară^{4,380,386}. Acest lucru va determina o creștere suplimentară a PAPm datorată unei PAWP excesive, fenomen ce duce la boală vasculară pulmonară, creșterea volumului VD și în final disfuncție de VD⁴.

Definițiile HTP și diferențele dintre HTP pre și post-capilară sunt determinate de valori prestabilite ale presiunii (cut-off). Se explică astfel de ce GPT (diferența dintre PAPm și PAWP) a fost utilizat pentru a diferen-

ția HTP pasivă (GPT <12 mmHg) de cea reactivă (GPT >12 mmHg)¹⁵¹. Totuși, această definiție și terminologia asociată nu au fost satisfăcătoare, astfel încât, pentru caracterizarea pacienților cu afecțiuni ale cordului stâng și modificări semnificative la nivelul circulației pulmonare, s-a utilizat termenul de HTP "depășită / peste măsură"^{14,151}. Ideal, definiția HTP ar trebui să se bazeze pe o variabilă hemo-dinamică ce îndeplinește următoarele criterii: (i) semn specific al bolii, (ii) cel mai puțin influențată de modificările PAWP și volumului "bătaie", (iii) să ia în considerare pulsilitatea naturală a circulației pulmonare^{4,81}. GPT-ul este influențat de toți determinanții PAPm, inclusiv fluxul, rezistența și presiunea de umplere a cordului stâng^{4,81,82}. Pe de altă parte, PAP diastolică, comparativ cu PAPs și PAPm, este mai puțin influențată de PAWP la orice nivel al volumului "bătaie"^{4,81}. În consecință, GPD-ul (gradientul presional diastolic - definit ca diferența dintre PAP diastolică și PAWP medie) pare a îndeplini cel mai bine caracteristicile pentru determinarea bolii vasculare pulmonare^{4,81}. La indivizii normali, valoarea GPD-ului se încadrează în intervalul 1-3 mmHg, iar în cazul pacienților evaluați pentru boli cardiace (exceptând shunturile) GPD-ul este ≤5 mmHg în cele mai multe cazuri^{4,81,387}.

Recent, s-a dovedit rolul GPD-ului și GPT-ului ca factori de prognostic în insuficiența cardiacă^{83,385,388}. Un studiu efectuat într-un singur centru, pe 3107 pacienți, a sugerat că o valoare a GPD-ului >7 mmHg, documentată la un subgrup de pacienți cu GPT crescut >12 mmHg, se asociază cu un prognostic mai prost³⁸⁵. Într-un alt studiu pe 463 pacienți cu fracție de eiecție a VS <40%, riscul de deces a fost mai mare în cazul pacienților cu HTP, atunci când definiția s-a bazat pe RVP (p <0,01), cu o rată a mortalității mai mare în cazul pacienților cu RVP ≥3 WU³⁸⁷. Totuși, prognosticul nu a fost influențat de valoarea GPT-ului (mai mic sau mai mare de 12 mmHg), sugerând că acesta are valoare mai redusă decât RVP atunci când HTP este prezentă. Interesant este că autorii studiului au raportat complianța pulmonară arterială ca factor de prognostic independent. Această ipoteză a fost remarcată și de alți investitori, sugerând alterarea complianței pulmonare arteriale în insuficiența cardiacă³⁸⁹, chiar și în absența HTP³⁹⁰. Din 25450 de pacienți care au beneficiat de transplant pulmonar în SUA, în 22,6% cazuri s-a obiectivat un GPT >12 mmHg⁸³. În această circumstanță, GPD-ul nu s-a corelat cu prognostic mai prost în nici un nivel studiat. Într-un alt studiu efectuat recent, a fost raportată lipsa influenței GPD-ului asupra prognosticului, chiar dacă au fost limitări metodologice³⁹¹. Cu toate că aceste studii au dezavantajul că sunt limitate

de caracterul retrospectiv, nu conferă un răspuns clar la întrebarea care este cea mai bună variabilă pentru a intui prognosticul în HTP asociată afecțiunilor cordului stâng. Având în vedere aceste aspecte, pentru a fi totuși în concordanță și cu definiția generală a HTP, se recomandă a se utiliza ambele GPD și RVP pentru a diferenția tipurile de HTP asociată afecțiunilor cordului stâng, ex. hipertensiune pulmonară post-capilară izolată (Ipc – HTP) și combinația dintre HTP post și pre-capilară (Cpc – HTP) (Tabelul 3).

8.1 Diagnostic

În afecțiunile cordului stâng, și mai ales în insuficiența de ventricul stâng, HTP se poate diagnostica facil printr-o abordare complexă, utilizând examenul clinic, ecocardiografia cu modificările specifice, electrocardiograma și alte investigații imagistice. Cu toate că nu se poate face clar diagnosticul diferențial între HTP

asociată afecțiunilor cordului stâng și HTP pre-capilară, prezența multiplilor factori de risc cardiovascular și a modificărilor asociate pledează pentru HTP asociată bolilor cordului stâng (Tabelul 30). HTP ar trebui suspectată atunci când pacienții se prezintă pentru simptomatologie nejustificată de patologii asociate, semne de insuficiență ventriculară dreaptă și comorbidități corelate cu HTP, cum ar fi sindromul de apnee în somn, BPOC, antecedente de tromboembolism pulmonar și existența factorilor de risc pentru HTP.

În cazul pacienților cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție prezervată, testarea la efort sau cu încărcare volemică pentru a demasca posibila HTP asociată afecțiunilor cordului stâng nu este deocamdată recomandată, deoarece nu au fost stabilite valori normale de referință. De menționat că pacienții diagnosticați cu HTPA pot asocia o creștere anormală a PAWP, ca răspuns la suprasolicitarea volemică⁷⁷.

Caracteristici clinice	Caracteristici ecocardiografice	Alte caracteristici
Vârstă >65 ani	Anomalii structurale ale cordului stâng <ul style="list-style-type: none"> Afectarea valvelor cordului stâng Dilatare de AS (>42 mm) Bombarea SIA spre dreapta Disfuncție de VS Hipertrofie concentrică de VS sau/și creșterea masei VS 	ECG <ul style="list-style-type: none"> HVS sau/și HAS FIA/ FiA BRS Prezența undelor Q
Simptome de insuficiență ventriculară stângă	Indici Doppler de presiuni de umplere crescute <ul style="list-style-type: none"> Raport E/e' crescut Anomalie de flux transmitral > tip 2-3 	Alte modificări imagistice <ul style="list-style-type: none"> Linii Kerley B Pleurezie Edem pulmonar Dilatație de AS
Aspecte ale sindromului metabolic	Absența <ul style="list-style-type: none"> Disfuncției de VD "crestăturii" mediosistolice a fluxului arterei pulmonare Pericarditei 	
Istoric de boală cardiacă (în antecedente sau în prezent)		
Fibrilație atrială persistentă		

FIA = flutter atrial; FiA = fibrilație atrială; ECG = electrocardiogramă; SIA = sept inter-atrial; AS = atriul stâng; HAS = hipertrofie de atriul stâng / dilatație; BRS = bloc de ram stâng; VS = ventricul stâng; HVS = hipertrofie de ventricul stâng; AP = artera pulmonară; VD = ventricul drept.

Indicațiile pentru cateterismul cordului drept în HTP-BCS, preferabil electiv în cazurile stabilizate, sunt rezumate în Tabelul 10.

8.2 Tratament

Obiectivul terapeutic principal în cazul HTP asociată afecțiunilor cordului stâng este managementului adecvat al bolii cardiace de bază; de exemplu: protezare valvulară sau reconstrucție atunci când este cazul, tratament maximal al insuficienței cardiace cu disfuncție sistolică^{4,392}. Unii pacienți pot beneficia totuși de administrarea vasodilatatorilor nespecifici, precum nitrații

sau hidralazina, deși dovezile în favoarea acestora sunt limitate^{4,392}. În insuficiența cardiacă severă, uneori este nevoie de monitorizare invazivă pentru optimizarea statusului volemic^{4,393}. S-a dovedit că implantarea unui dispozitiv de asistare a VS reduce presiunile în circulația pulmonară, fără însă a crește riscul de insuficiență cardiacă dreaptă post-implantare^{4,394,395}. Se recomandă managementul factorilor de risc cardiovascular, precum și a caracteristicilor sindromului metabolic^{4,392}. Patologiile asociate (BPOC, SAS - sindrom de apnee în somn, TEP) ce pot determina HTP ar trebui identificate și tratate. Cât despre tratamentul insuficienței

cardiace cu fracție de ejecție prezervată, până în acest moment nu există recomandări bazate pe dovezi solide³⁹².

Raționamentul tratamentului HTPA în cazul afecțiunilor cordului stâng se bazează pe studii în faza acută și pe termen scurt în care s-au utilizat prostanoizi, inhibitori de 5 fosfodiesterază și ARE (antagoniști ai receptorilor de endotelină). În majoritatea acestor studii s-au observat îmbunătățiri hemodinamice, creșterea toleranței la efort, precum și ameliorarea simptomatologiei^{4,396}. Dezavantajul este faptul că au limitări metodologice majore (lot mic de pacienți, centru unic, fără sau cu proces de randomizare neclar) cu dovezi insuficiente ale beneficiului pentru ca aceste medicamente să fie utilizate de rutină⁴. Nu există deocamdată date care să argumenteze că apariția modificărilor acute la nivelul circulației pulmonare are importanță, exceptând intervențiile chirurgicale precum transplantul cardiac sau implantarea unui dispozitiv de asistare a VS^{4,380}.

Într-un studiu multicentric efectuat recent, au fost incluși 201 pacienți diagnosticați cu HTP atribuită insu-

ficienței cardiace cu disfuncție sistolică; aceștia au fost împărțiți în patru categorii în funcție de tratamentul pe care l-au primit timp de 16 săptămâni, respectiv 0,5, 1 sau 2 mg de riociguat și placebo. Nu s-a observat nici un efect la endpoint-ul primar (modificări ale PAPm după 16 săptămâni de tratament) la nici o doză de riociguat comparativ cu placebo³⁹⁷.

În prezent, se desfășoară două studii clinice multicentrice având ca subiect HTP asociată afecțiunilor cordului stâng și utilizarea sildenafilului [SilHF (NCT01616381)] respectiv a macitentanului [Melody-I (NCT02070991)], ultimul menționat fiind singurul ce necesită validare prin cateterism cardiac drept.

Concluzionând cele menționate anterior, nu există dovezi care să susțină beneficiul administrării terapiei specifice pentru HTP atribuită afecțiunilor cordului stâng, datorită absenței studiilor care să includă pacienți din această categorie; evident, este necesară efectuarea de trialuri care să studieze acest subgrup al HTP.

Recomandările privind managementul HTP asociate afecțiunilor cordului stâng sunt rezumate în Tabelul 31.

Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
Se recomandă optimizarea tratamentului bolii de bază înainte de a se lua în discuție managementul HTP-BCS (ex. tratarea bolii cardiace structurale).	I	B	396
Se recomandă identificarea altor cauze de HTP (ex. BPOC, sindrom de apnee în somn, HTPCT) și tratarea acestora, atunci când este posibil, înainte de managementul HTP-BCS.	I	C	396
În cazul pacienților cu status volemic optim, se recomandă management invaziv al HTP.	I	C	
Pacienții cu HTP-BCS și componentă pre-capilară severă, indicată de GPD crescut și/sau RVP mare, trebuie transferați către un centru de referință pentru HTP, pentru diagnostic complet și strategie individuală de tratament.	IIa	C	
Importanța și rolul testării vasoreactivității nu sunt stabilite în HTP-BCS, cu excepția pacienților candidați la transplant cardiac și/sau implantare dispozitiv de asistare a VS.	III	C	396
Utilizarea medicamentelor aprobate pentru HTPA nu este recomandată pentru HTP-BCS.	III	C	396

BPOC = bronhopneumopatie obstructivă cronică; HTPCT = hipertensiunea pulmonară din tromboembolismul cronic; GPD = gradientul presional diastolic; BCS = boli ale cordului stâng; VS = ventricul stâng; TEP = tromboembolism pulmonar; HTP = hipertensiune pulmonară; RVP = rezistența vasculară pulmonară.

^a Clasa de recomandări.
^b Nivelul de dovezi.
^c Referințe ce susțin recomandările.

9. HIPERTENSIUNEA PULMONARĂ ASOCIATĂ BOLILOR PULMONARE SAU ȘI HIPOXIEI PULMONARE (GRUPUL 3)

Patologia, fiziopatologia și epidemiologia acestor afecțiuni au fost discutate anterior (vezi capitolul 4). Bolile pulmonare cel mai frecvent asociate cu HTP sunt: BPOC, boala pulmonară interstițială și combinația dintre fibroză pulmonară și emfizem (CPFE). Sunt menționate și patologii rare precum sarcoidoza și granulomatoza cu celule Langerhans (Tabelul Web VIII). În

oricare dintre aceste boli pulmonare, dezvoltarea HTP se asociază cu reducerea toleranței la efort, agravarea hipoxemiei și scăderea speranței de viață³⁹⁸⁻⁴⁰⁰. De obicei, severitatea HTP nu se corelează cu severitatea bolii pulmonare de bază^{401,402}. Sugestive pentru prezența HTP la acești pacienți este reducerea disproporțională a DLCO și nivel scăzut al pCO₂^{401,402}.

Clasificarea hemo-dinamică a HTP asociată cu bolile pulmonare se regăsește în Tabelul 3²²⁰. În caz de HTP severă, trebuie excluse și alte cauze, precum HTP asociată afecțiunilor cordului stâng sau tromboembolismului pulmonar cronic. În unele cazuri, mai ales atunci

când boala pulmonară este moderată, dar HTP este severă, poate fi dificil de stabilit dacă HTP se datorează bolii pulmonare sau co-existența a două patologii distincte, de exemplu – HTPA și boală pulmonară cronică. Acești pacienți ar trebui transferați către un centru de referință pentru HTP, unde există bineînțeles și medic specialist pneumolog.

Tabelul 32. Clasificarea hemo-dinamică a hipertensiunii pulmonare datorată bolii de plămân

Denumire	Hemo-dinamică (cateterism cardiac drept)
BPOC/FPI/CPFE fără HTP	PAPm <25 mmHg
BPOC/FPI/CPFE cu HTP	PAPm ≥25 mmHg
BPOC/FPI/CPFE cu HTP severă	PAPm >35 mmHg sau PAPm ≥25 mmHg în prezența unui debit cardiac redus (IC <2,5 L/min, fără alte cauze)

IC = index cardiac; BPOC = bronhopneumopatie obstructivă cronică; CPFE = combinația dintre fibroză pulmonară și emfizem; FPI = fibroză pulmonară idiopatică; PAP = presiunea arterială pulmonară; PAPm = presiunea arterială pulmonară medie; HTP = hipertensiune pulmonară.

9.1 Diagnostic

Semnele și simptomele HTP pot fi dificil de identificat la pacienții cu tulburări respiratorii. În plus, la pacienții cu boli pulmonare, edemele periferice nu reprezintă obligatoriu semn de insuficiență de ventricul drept, ci pot fi datorate efectelor hipoxemiei și hipercapniei asupra sistemului renină-angiotensină-aldosteron. În plus, afectarea cordului stâng, frecvent asociată bolii pulmonare cronice, contribuie de asemenea la dezvoltarea HTP. Ca și regulă generală, pacienții ce se prezintă pentru simptome mai severe decât se estimează pe baza probelor funcționale respiratorii, necesită evaluare suplimentară, și anume ecocardiografie pentru detectarea afectării VS sau existența HTP.

Ecocardiografia rămâne în continuare cea mai răspândită metodă non-invazivă pentru investigarea HTP. Indicațiile pentru efectuarea ecografiei cardiace la pacienții cu boli pulmonare reprezintă suspiciunea clinică de HTP importantă și evaluarea existenței afectării concomitente de VS. De menționat totuși că acuratețea ecocardiografiei este redusă în cazul pacienților cu boli respiratorii cronice^{403,405}. Pacienții cu semne clinice sau ecocardiografice de HTP severă sau disfuncție severă de VD ar trebui transferați către un centru de referință pentru HTP.

Un diagnostic corect de HTP se bazează pe măsurătorile efectuate în timpul cateterismului cordului drept (CCD). Indicații pentru efectuarea CCD la pacienții cu boală pulmonară avansată sunt: (i) diagnosticul corect

sau excluderea HTP la candidații pentru intervenții chirurgicale (transplant, reducerea volumului pulmonar), (ii) suspiciune de HTPA sau HTPCT, (iii) episoade de insuficiență ventriculară dreaptă și (iv) rezultate neconcludente ecocardiografice, cazuri cu suspiciune înaltă și potențiale implicații terapeutice.

9.2 Tratament

În prezent nu există tratament specific pentru HTP asociată bolilor pulmonare. S-a demonstrat totuși că oxigenoterapia pe termen lung reduce parțial progresia HTP la pacienții cu BPOC. Cu toate acestea, PAP rar revine la valori normale și anomaliile vaselor pulmonare rămân nemodificate¹⁶⁹. Rolul oxigenoterapiei în progresia HTP din bolile pulmonare interstițiale este mai puțin clar.

Tratamentul cu vasodilatatoare convenționale (BCC) nu este recomandat deoarece acestea pot afecta schimburile de gaze prin inhibiția vasoconstricției pulmonare hipoxice⁴⁰⁶⁻⁴⁰⁸ și din cauza reducerii eficacității după utilizare îndelungată^{409,410}.

Experiența publicată în legătură cu medicamentele ce acționează pe HTPA este redusă semnificativ și, deocamdată nu există dovezi cum că terapia specifică din HTPA ameliorează simptomele sau îmbunătățește prognosticul pacienților cu boli pulmonare cronice⁴¹¹⁻⁴¹⁶.

Rezumând cele discutate anterior, pacienții cu boală pulmonară și HTP ce asociază hipoxemie necesită oxigenoterapie pe termen lung, adaptată recomandărilor generale pentru BPOC. Tratamentul pentru boala pulmonară de bază trebuie optimizat. Utilizarea substanțelor aprobate pentru HTPA nu este recomandată pentru pacienții cu HTP atribuită bolii de plămân. Pacienții la care se suspectează HTPA în plus față de boala pulmonară pre-existentă (cu următoarele caracteristici: modificări parenchimatose pulmonare minore, simptomatologie neconcordanță cu modificările mecanice pulmonare și fenotip hemodinamic sugestiv de HTPA, de exemplu HTP ce asociază RVP crescută și CO redus) pot fi tratați conform recomandărilor pentru HTPA, fără însă a omite potențialele implicații ale bolii pulmonare co-existente asupra simptomelor și a răspunsului la tratament.

Recomandările privind HTP datorată bolilor pulmonare sunt rezumate în Tabelul 33.

Tabelul 33. Recomandări pentru HTP asociată afecțiunilor pulmonare			
Recomandări	Clasă^a	Nivel^b	Ref.^c
Ecocardiografia este recomandată ca metodă de diagnostic non-invazivă în cazul suspiciunii de HTP la pacienții cu boală pulmonară.	I	C	403, 405
Se recomandă ^d transferul către un centru de referință în cazul pacienților cu semne ecocardiografice de HTP severă și/ sau disfuncție severă de VD.	I	C	
În cazul HTP asociată afecțiunilor pulmonare, se recomandă tratamentul optim al bolii pulmonare de bază, inclusiv oxigenoterapie pe termen lung la pacienții cu hipoxemie cronică.	I	C	169
Transferul către un centru de referință pentru HTP, pentru tratament individualizat, ar trebui luat în considerare la pacienții cu semne de HTP severă/ disfuncție severă de VD.	IIa	C	
CCD nu este recomandat pentru suspiciunea de HTP la pacienții cu afecțiuni pulmonare, cu excepția unor potențiale implicații terapeutice (ex. transplant pulmonar; alternativă de diagnostic, cum ar fi: HTPA sau HTPCT, potențială include-re într-un trial clinic).	III	C	169
Utilizarea medicamentelor specifice pentru HTPA nu este recomandată și în cazul HTP datorată bolii de plămâni.	III	C	411-416
<small>HTPCT = hipertensiune pulmonară asociată tromboembolismului pulmonar cronic; HTPA = hipertensiune arterială pulmonară; HTP = hipertensiune pulmonară; CCD = cateterismul cordului drept; ^a Clasa de recomandări. ^b Nivelul de dovezi. ^c Referințe ce susțin recomandările. ^d Această recomandare nu se aplică în cazul pacienților cu boală pulmonară în stadiul terminal, care nu repezintă candidați pentru transplantul pulmonar.</small>			

10. HIPERTENSIUNEA PULMONARĂ CRONICĂ TROMBOEMBOLICĂ (GRUPUL 4)

HTPCT reprezintă o patologie caracterizată prin remodelare vasculară pulmonară ca și consecință a tromboembolismului arterelor pulmonare mari. Incidența cumulată a HTPCT în primii doi ani după un episod tromboembolic simptomatic a fost raportată a fi cuprinsă în intervalul 0,1-9,1%⁴¹⁷. Diferența mare dintre cele două procente este atribuită unor factori ce induc în eroare: absența simptomatologiei precoce și dificultatea diferențierii între tromboembolismul pulmonar acut și simptome determinate de HTPCT pre-existent⁴¹⁸. Cu toate că prevalența exactă și incidența anuală a HTPCT sunt necunoscute, există date care sugerează că această boală survine la aproximativ 5 indivizi dintr-un milion, pe parcursul unui an de zile⁴¹⁹.

Următoarele patologii fac parte din diagnosticul diferențial a HTPCT: sarcom pulmonar; embolie cu celule neoplazice, paraziți (chist hidatic), embolie cu corpi străini, stenoză congenitală sau dobândită de arteră pulmonară (Tabelul 4).

10.1 Diagnostic

Pe baza dovezilor existente, după un episod de tromboembolism pulmonar, screeningul de rutină pentru detectarea HTPCT nu este indicat; un procent semnificativ de cazuri cu HTPCT nu se corelează cu existența unui episod de tromboembolism pulmonar acut în antecedente.

Media de vârstă a pacienților la momentul diagnosticului este de 63 ani; nu există diferențe semnificative între cele două sexe²⁵; cazurile pediatrice sunt rare^{287,420}. Semnele și simptomele HTPCT incipiente sunt nespecifice sau chiar absente; modificările sugestive de insu-

ficiență cardiacă dreaptă sunt evidente doar când boala este avansată. Diagnosticul precoce al HTPCT rămâne în continuare o provocare; într-un centru de specialitate, timpul mediu de la instalarea simptomatologiei până la diagnostic este de 14 luni⁴²¹. Atunci când există, simptomele clinice din HTPCT pot fi similare celor din TEP acut sau HTPAI; totuși, edemele și hemoptizia sunt mai des întâlnite în HTPCT, pe când sincopa este mai frecventă în caz de HTPAI⁴²².

Diagnosticul de HTPCT se bazează pe modificările documentate după cel puțin trei luni de anticoagulare eficientă, pentru a putea exclude în acest fel tromboembolismul pulmonar subacut. Aceste modificări sunt: PAP medie ≥ 25 mmHg cu PAWP ≤ 15 mmHg, defecte de perfuzie la radiografia pulmonară și semne specifice de HTPCT observate pe angio CT multi-slice, IRM sau angiografia pulmonară convențională, și anume: stenoze inelare, în "straturi", ocluzii totale (leziuni în "săculeț" sau conice).

Unii pacienți, în mod particular cei cu obstrucție vasculară unilaterală completă, pot avea în repaus hemodinamică pulmonară normală, contrastând cu simptomatologia bolii; se consideră totuși că și acești pacienți au HTPCT, iar managementul lor este similar. Fiziopatologia bolii vasculare din tromboembolismul pulmonar cronic nu este pe deplin înțeleasă.

Algoritmul diagnosticului HTPCT este ilustrat în Figura 3. În timp ce angio CT-ul pulmonar este investigația standard pentru diagnosticul tromboembolismului pulmonar acut, scintigrafia pulmonară de ventilație/perfuzie reprezintă metoda imagistică de bază în HTPCT, cu o sensibilitate diagnostică de 96-97% și o specificitate de 90-95%⁴⁷. În contrast, în HTPAI și BVOP, tipic, scintigrafia de perfuzie este normală sau nu relevă de-

fecte segmentare³⁷⁷. Date recente sugerează utilizarea ambelor investigații (angio-CT pulmonar și scintigrafie pulmonară de ventilație/perfuzie) pentru o eficacitate diagnostică excelentă (100% sensibilitate, 93,7% specificitate și 96,5% acuratețe pentru scintigrafia de ventilație/perfuzie; respectiv 96,1% sensibilitate, 95,2% specificitate și 95,6% acuratețe pentru angio-CT pulmonar)^{93,423,424}.

Angio CT-ul pulmonar multislice a devenit o metodă imagistică de confirmare a HTPCT⁹³, cu toate acestea, această investigație singură nu poate exclude prezența bolii⁴⁷. Angio CT-ul pulmonar ajută la identificarea complicațiilor bolii, precum dilatația arterei pulmonare ce duce la compresia arterei coronariene stânga și hipertrofia arterelor bronșice colaterale, cu posibilitatea apariției hemoptiziilor.

Computer tomografia toracică de înaltă rezoluție oferă imagini ale parenchimului pulmonar, poate identifica emfizemul, modificări bronșice sau interstițiale, infarcte, malformații vasculare sau pericardice, precum și deformări ale peretelui toracic. Inegalitățile de perfuzie au un pattern parenchimos în "mozaic", cu arii întunecate ce corespund reducerii perfuziei în aceste

zone. Cu toate că pattern-ul mozaicat este frecvent în HTPCT, acest aspect poate fi observat în aproape 12% din pacienții cu HTPA⁴²⁵. Imagistica prin rezonanță magnetică a vascularizării pulmonare este considerată în continuare inferioară CT⁴²⁶, dar această investigație, ca și CT cu fascicule conice⁴²⁷, angioscopia⁴²⁸, ecografia intravasculară sau tomografia prin coerență optică, pot fi complementare și utilizate conform experienței și practicii locale.

Cateterismul cardiac drept este o metodă diagnostică esențială. RVP pre și imediat postoperator este un predictor al prognosticului pe termen lung⁴²⁹. Pasul final în schema diagnostică este angiografia pulmonară selectivă, cu proiecții antero-posterioare și laterale, ilustrând stenoze inelare, în pânză, "buzunărașe", neregularități ale peretelui, obstrucții vasculare complete, precum și colaterale bronșice, facilitând astfel evaluarea tehnicii intervenției chirurgicale.

10.2 Tratament

10.2.1 Chirurgical

Enderarteriectomia pulmonară este tratamentul de elecție pentru HTPCT (Figura 4). În Europa, morta-

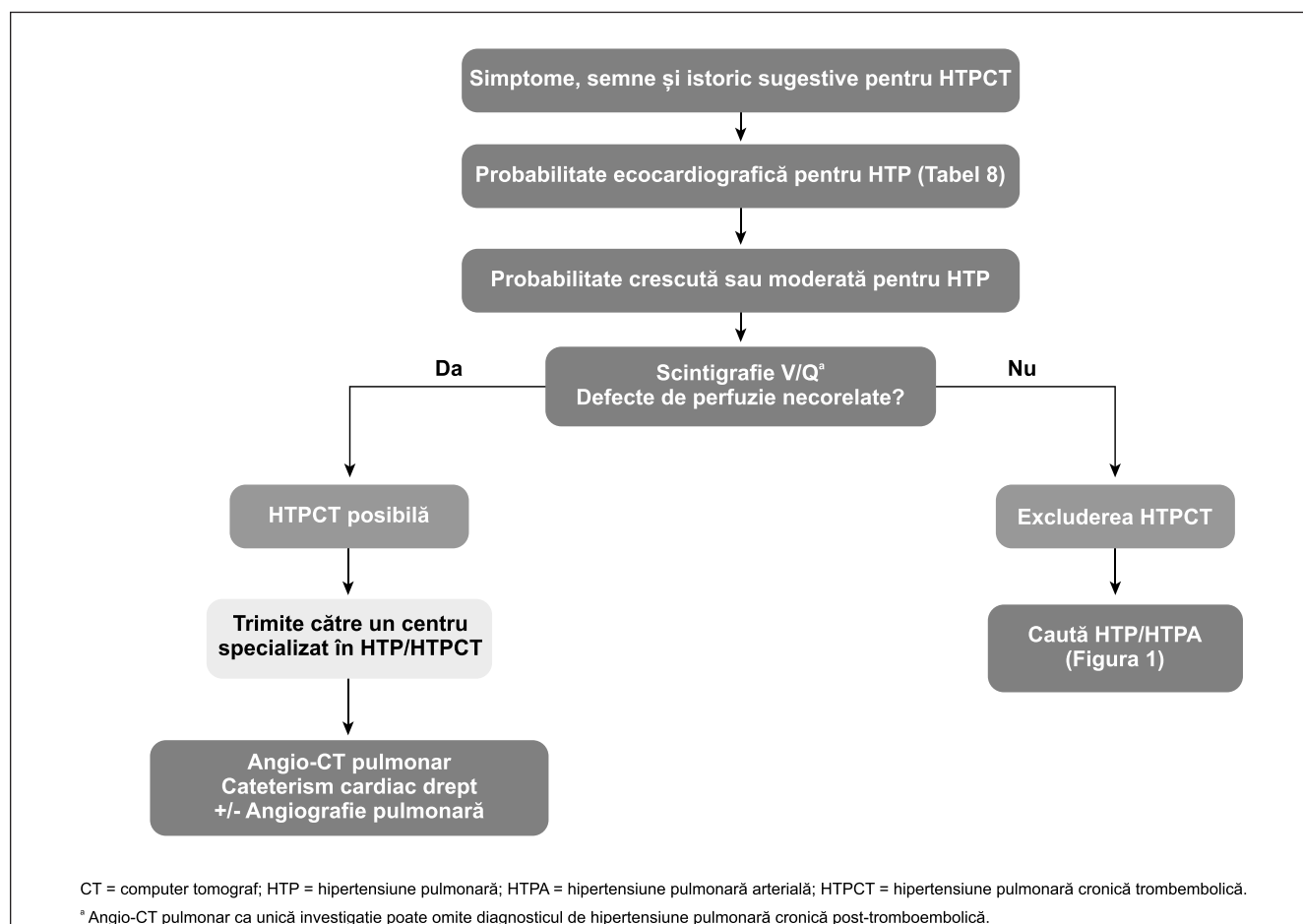


Figura 3. Algoritm de diagnostic pentru hipertensiunea pulmonară tromboembolică cronică.

litatea în perioada spitalizării este redusă, aproximativ 4,7%⁴³⁰, chiar și mai mică în centrele specializate⁴³¹. După o intervenție eficientă, majoritatea pacienților descriu îmbunătățire clinică semnificativă, iar hemodinamica pulmonară se normalizează aproape în totalitate⁴³⁰⁻⁴³². Comparativ cu embolectomia chirurgicală în caz de TEP acut, tratamentul pentru HTPCT necesită endarteriectomie bilaterală prin stratul mediu al arterelor pulmonare, manevră efectuată în hipotermie profundă și în stop circulator⁴³¹, fără însă a necesita perfuzie cerebrală⁴³³.

Indicația de intervenție chirurgicală în cazul pacienților cu HTPCT este influențată de mulți factori ce nu pot fi standardizați cu ușurință; acești factori sunt legați de caracteristicile pacientului, experiența echipei chirurgicale și resursele disponibile. Criteriile generale includ CF-OMS II-IV preoperatorii și accesibilitatea chirurgicală a trombilor de la nivelul arterelor pulmonare principale, lobare și segmentare. Vârsta înaintată nu reprezintă ea însăși o contraindicație pentru intervenția

operatorie. Nu există deocamdată valori ale RVP sau grade de disfuncție ventriculară dreaptă ce pot fi luate în considerare pentru excluderea indicației de endarteriectomie pulmonară.

În centrele specializate de endarteriectomie pulmonară, OMEC post-operatorie este recomandată ca și standard terapeutic pentru cazurile severe⁴³⁴⁻⁴³⁶. Dezvoltarea precoce a edemului de reperfuție post-operator poate necesita OMEC veno-arterial; OMEC veno-venos poate fi o terapie temporară până la efectuarea transplantului pulmonar în caz de HTP severă și persistentă.

Pacienții care nu beneficiază de EAP sau rămân cu HTP persistentă sau recurentă după EAP (HTP post EAP) au un prognostic rezervat.

10.2.2 Medicamentos

Tratamentul medicamentos optim în cazul HTPCT constă în anticoagulante și diuretice; oxigenoterapie în caz de insuficiență cardiacă sau hipoxemie. Se recomandă anticoagulare permanentă, chiar și după EAP;

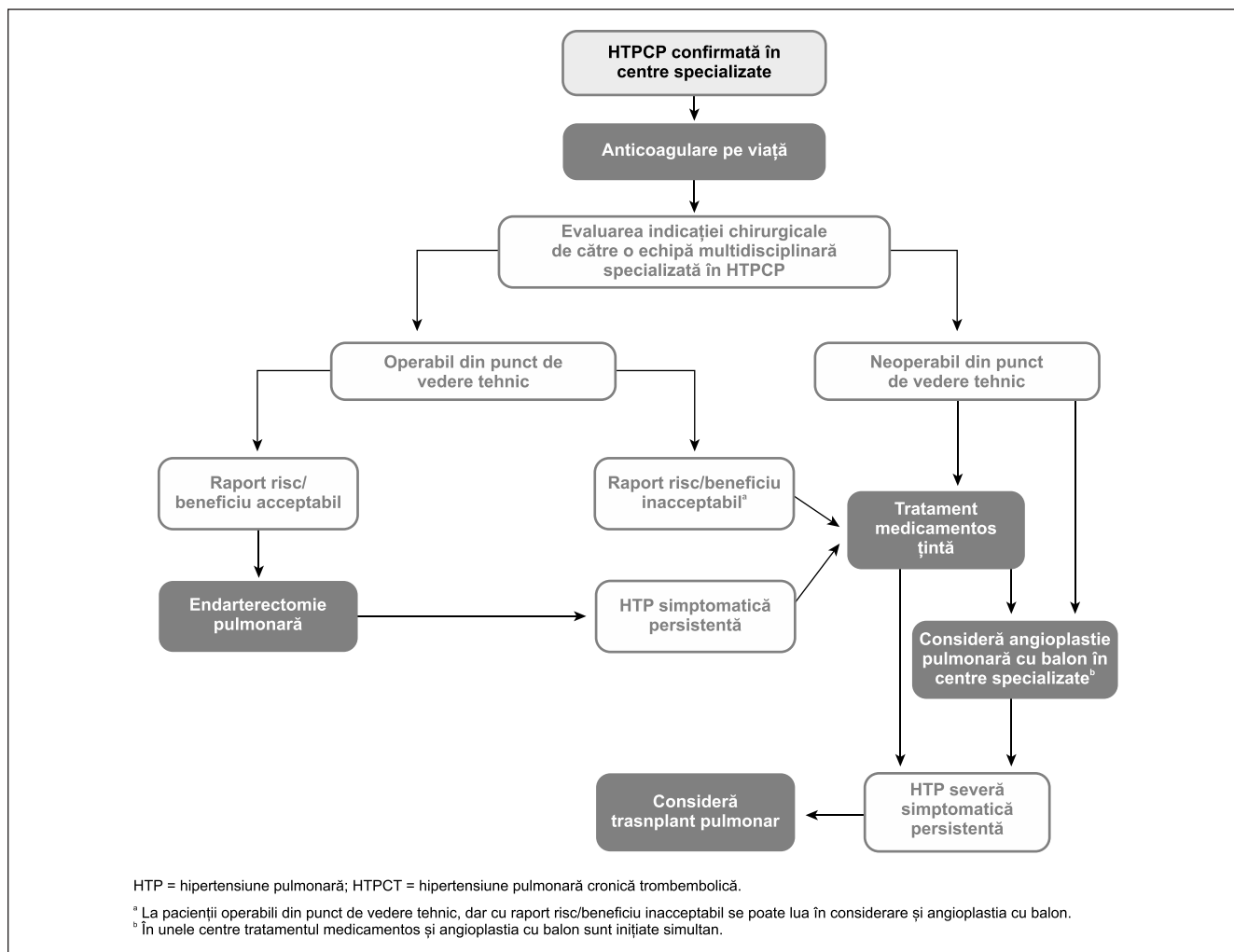


Figura 4. Algoritm de tratament pentru hipertensiunea pulmonară tromboembolică cronică.

deocamdată nu există date asupra eficacității și siguranței utilizării NOAC. Dovezile existente nu justifică indicația de implantare a unui filtru de venă cavă. Boala microvasculară pulmonară din HTPCT reprezintă raționamentul pentru utilizarea medicamentelor aprobate pentru HTPA²⁵. Câteva TCR au dovedit creșterea toleranței la efort, precum și îmbunătățirea hemodinamicii⁴³⁷⁻⁴³⁹. Tratamentul medicamentos al HTPCT, cu terapie țintită, poate fi justificat în cazurile inoperabile din punct de vedere tehnic sau în prezența unui raport risc/beneficiu inacceptabil (Figura 2). Pacienții cu HTP persistentă sau recurentă după EAP pot fi de asemenea candidați pentru terapia medicamentoasă țintită. Utilizarea tratamentului medicamentos specific în cazul pacienților cu indicație operatorie, ca și terapie temporară până la efectuarea endarteriectomiei pulmonare, nu se justifică, neavând deocamdată dovezi concludente.

Bosentanul, antagonistul dual de endotelină, a fost evaluat la 157 pacienți cu HTPCT inoperabili sau cu HTP persistentă / recurentă la 16 săptămâni după EAP; endpoint-ul primar nu a fost îndeplinit (reducerea RVP și creșterea toleranței la TM6M)⁴⁴⁰. S-au efectuat studii și cu riociguat (stimulant oral al GCs – guanilatciclaza solubilă); a fost administrat la 261 dintre 446 pacienți cu HTPCT inoperabili sau cu HTP persistentă / recurentă la 16 săptămâni după EAP; rezultatele au fost: creșterea cu 39 metri la TM6M ($p < 0,001$, endpoint primar) și o diferență de 246 $\text{dyn}\cdot\text{cm}\cdot\text{s}^{-5}$ la RVP ($p < 0,001$, endpoint secundar); durata până la deteriorarea clinică a rămas neschimbată în ambele grupuri⁴⁴¹.

Beneficiul tratamentului medicamentos preoperator este incert; efectele s-au dovedit a fi reduse într-un TCR⁴⁴². Un studiu retrospectiv a avut ca rezultate: ab-

sența influenței asupra prognosticului, dar întârziere în necesitatea intervenției chirurgicale în rândul pacienților tratați medicamentos⁴⁴². Sunt necesare RCT-uri prospective în cazul pacienților cu beneficiu medicamentos potențial; de exemplu, pacienți cu RVP mare dar cu anatomie dificil de abordat din punct de vedere tehnic.

După EAP, pacienții trebuie supravegheați în centre specializate în HTPCT, cu cel puțin o monitorizare hemodinamică odată la 6-12 luni de la intervenție.

10.2.3 Intervențional

În 2001, Feinstein și colaboratorii⁴⁴³ au publicat o serie de cazuri (18 pacienți) cu HTPCT inoperabili ce au beneficiat de dilatație cu balon a arterelor pulmonare. În ciuda unei reduceri semnificative a PAPm, 11 pacienți au dezvoltat edem pulmonar de reperfuzie și 3 dintre aceștia au necesitat ventilație mecanică. Recent, investigatorii japonezi au revoluționat tehnica angioplastiei cu balon (BPA) prin: utilizarea unor baloane de dimensiuni mai mici, limitarea expandării baloanelor într-o singură sesiune la unul sau două segmente vasculare pulmonare și utilizarea imagisticii intravasculare⁴⁴⁴⁻⁴⁴⁶. Pentru îmbunătățirea parametrilor funcției VD este nevoie în medie de 4,8 sesiuni de BPA⁵⁷. În centre specializate, incidența edemului pulmonar de reperfuzie a fost redusă la 2% printr-o abordare precaută a BPA: limitarea intervenției la un singur lob pulmonar în fiecare sesiune și alegerea cu atenție a dimensiunii balonului⁴⁴⁷. Cu toate că BPA nu este deocamdată utilizată de rutină⁴⁴⁸, a devenit de real interes în lumea întregă. Se recomandă totuși efectuarea BPA doar în centre experimentate și cu cazuistică mare de HTPCT.

Recomandările privind HTPCT sunt rezumate în Tabelul 34.

Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
În cazul supraviețuitorilor TEP ce prezintă dispnee de efort ar trebui să se suspicioneze HTPCT.	IIa	C	449
Anticoagularea permanentă este recomandată la toți pacienții cu HTPCT.	I	C	91
Se recomandă ca la toți pacienții cu HTPCT evaluarea privind indicația de intervenție chirurgicală și celelalte posibilități de tratament să fie efectuate de către o echipă multidisciplinară de experți.	I	C	91
Pentru pacienții cu HTPCT se recomandă EAP chirurgicală în stop circulator prin hipotermie profundă.	I	C	91
Riociguatul este recomandat în cazul pacienților simptomatici cu HTPCT persistentă/recurentă după tratament chirurgical sau HTPCT in-operabilă (evaluăți de o echipă expertă în HTPCT, inclusiv chirurg cu experiență în EAP).	I	B	441
Se poate lua în considerare utilizarea terapiei specifice aprobată pentru HTPA în cazurile simptomatice, clasificate ca inoperabile de către o echipă expertă în HTPCT, inclusiv chirurg cu experiență în EAP	IIb	B	437-440
Se poate lua în considerare BPA intervențională la pacienții tehnic inoperabili sau cu raport risc/beneficiu defavorabil pentru EAP.	IIb	C	57, 444-446, 448
Nu se recomandă screening-ul HTPCT la supraviețuitorii TEP asimptomatici.	IIb	C	417

BPA = angioplastie pulmonară cu balon; HTPCT = hipertensiune pulmonară asociată tromboembolismului pulmonar cronic; HTPA = hipertensiune pulmonară arterială; TEP = tromboembolism pulmonar; EAP = endarteriectomie pulmonară.
^a Clasa de recomandări.
^b Nivelul de dovezi.
^c Referințe ce susțin recomandările.

Un algoritm al tratamentului HTPCT este ilustrat în Figura 4.

I I. HIPERTENSIUNEA PULMONARĂ DATORATĂ UNOR MECANISME NECLARE SAU/ȘI MULTIFACTORIALE (GRUPUL 5)

HTP dată de mecanisme neclare sau/și multifactoriale include mai multe patologii de etiologie variată. Caracteristici comune ale acestor boli reprezintă mecanismele fiziopatologice ale HTP, incomplet cunoscute, ce pot include: vasoconstricție pulmonară, vasculopatie proliferativă, compresie extrinsecă, ocluzii intrinseci, insuficiență cardiacă cu debit crescut, obliterări vasculare și insuficiență ventriculară stângă (Tabelul Web VIII).

Acești pacienți necesită un diagnostic corect, tratamentul fiind ghidat în funcție de acesta; tratamentul HTP este secundar. Ipoteza în aceste cazuri este: "Tratează plămânul, nu presiunea". Nu sunt TCR în ceea ce privește utilizarea medicamentelor aprobate pentru HTPA în terapia pentru bolile din grupul 5⁴⁵⁰. Este important de menționat că unele din bolile descrise în Tabelul Web VII pot avea o componentă venoasă (BVOP) ce poate fi agravată de utilizarea vasodilatatoarelor pulmonare.

12. DEFINIȚIA UNUI CENTRU DE REFERINȚĂ PENTRU HIPERTENSIUNEA PULMONARĂ

HTPA este o patologie rară. Deoarece, în general, centrele medicale cu un volum mai mare de pacienți au rezultate mai bune, costurile instituirii unor centre specializate de referință sunt suportate de organizații de pacienți (nu sunt clinic și economic rentabile). Scopul unui centru de referință este de a evalua și investiga HTP de diverse etiologii, managementul adecvat al terapiei medicamentoase specifice în cazurile cu HTPA și HTPCT, colaborarea cu alți furnizori de servicii medicale pentru obținerea celor mai bune rezultate pentru pacienți și de a desfășura activitate de audit, educație și cercetare.

Centrele de referință trebuie să aibă suficienți pacienți cu tratament medicamentos cronic, precum și referințe pentru a dobândi acest statut. Numărul ideal de pacienți ce ar trebui monitorizați într-un centru de referință pentru adulți, pe parcursul unui an, este recomandat a fi mai mare de 200, dintre care, în cel puțin jumătate din cazuri să se regăsească diagnosticul final - HTPA. În țările cu o populație >10 milioane de locui-

tori, centrele de referință pentru adulți ar trebui să se dezvolte astfel încât să poată supraveghea 300 de pacienți anual. Este recomandat ca un centru de referință să urmărească cel puțin 50 de pacienți cu HTPA sau HTPCT și să primească cel puțin doi pacienți noi cu HTPA sau HTPCT documentată. Centrele pediatrice ar trebui să monitorizeze 30-50 pacienți anual. Aceste cifre pot fi adaptate în funcție de caracteristicile țării (distribuția populației, constrângerile geografice, etc).

12.1 Facilitățile și abilitățile ce trebuie îndeplinite de către un centru de referință

1. Centrele de referință furnizează îngrijire medicală oferită de o echipă multidisciplinară care trebuie să cuprindă, cel puțin:
 - (a) doi medici consultanți (în mod obișnuit cardiolog și/sau pneumolog) cu experiență și interes în mod special pentru HTP și dedicație pentru sesiuni clinice de HTP pentru pacienți din spital sau ambulator, precum și pentru întâlniri multidisciplinare;
 - (b) asistentă medicală;
 - (c) medic radiolog cu experiență în imagistica din hipertensiunea pulmonară;
 - (d) medic cardiolog sau specialist în HTP cu experiență în ecocardiografie;
 - (e) medic cardiolog sau specialist în HTP cu experiență în cateterismul cardiac drept și testarea vasoreactivității;
 - (f) acces la centre de asistență socială și psihologică;
 - (g) expertiză și serviciu de gardă corespunzător.
2. Pentru centrele de referință, este recomandat accesul la următoarele facilități:
 - (a) o secție în care personalul are expertiză specială pentru HTP;
 - (b) o unitate de terapie intensivă cu expertiză relevantă;
 - (c) un centru ambulator specializat;
 - (d) unitate de primiri urgențe;
 - (e) posibilitatea de a efectua investigații în scop diagnostic, inclusiv: ecocardiografie, computer tomografie, medicină nucleară, rezonanță magnetică, ecografie, test de efort, teste funcționale respiratorii, laborator de cateterism cardiac;
 - (f) acces la o gamă largă de terapii medicamentoase specifice HTPA și HTPCT aprobate în țara respectivă.
3. Centrele de referință trebuie să aibă conexiuni stabilite (ex: criterii de transfer, transferul pacien-

tului și protocolul de management clinic) cu alte servicii medicale, care nu sunt neapărat în același loc:

- (a) genetică;
- (b) centru pentru boli de colagen;
- (c) planificare familială;
- (d) serviciu de chirurgie ce poate efectua endarteriectomie pulmonară;
- (e) centru de transplant pulmonar;
- (f) centru de boli congenitale cardiace ale adultului.

4. Centrele de referință ar trebui să aibă un program de audit clinic al aderenței la ghiduri și prognostic clinic, inclusiv analiza supraviețuirii. În țările unde există mai mult decât un centru de referință, comparații între rezultatele acestora trebuie efectuate.

5. Centrele de referință ar trebui să participe în co-

laborare la proiecte clinice de cercetare despre HTPA și HTPCT, care să includă trialuri clinice de faza a II-a și a III-a.

- 6. Centrele de referință ar trebui să furnizeze educație continuă personalului medical privind toate aspectele clinice ale HTP, precum și criteriile de transfer al pacienților. În mod particular, educația trebuie să vizeze atât tinerii doctori aflați în pregătire, cât și colegii specialiști.
- 7. Centrele de referință ar trebui să ia în considerare participarea la dezvoltarea și buna desfășurare a unui sistem de comunicare între centrele de HTP din aceeași țară (acolo unde există mai multe centre de referință).
- 8. Centrele de referință ar trebui să aibă o legătură directă cu asociațiile naționale și/sau europene ale pacienților cu HTP.

Recomandările pentru centrele de referință de hipertensiune pulmonară sunt rezumate în Tabelul 35.

Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b
Se recomandă ca furnizarea îngrijirilor medicale de către centrele de referință să fie asigurată de către o echipă multidisciplinară (cardiolog, pneumolog, asistent medical specializat, radiolog, suport social și psihologic, serviciu de gardă).	I	C
Centrele de referință trebuie să aibă conexiuni directe și modalități rapide de transfer a pacienților către alte centre (cum ar fi: centre pentru BȚC, planificare familială, EAP, transplant pulmonar; centre pentru bolile cardiace congenitale ale adultului).	I	C
Un centru de referință ar trebui să monitorizeze anual cel puțin 50 de pacienți cu HTPA sau HTPCT și să evalueze cel puțin 2 pacienți noi transferați cu HTPA sau HTPCT documentată.	IIa	C
Un centru de referință ar trebui să efectueze cel puțin 20 de testări ale vasoreactivității, în fiecare an, la pacienți cu HTPAI, HTPAE sau HTPM.	IIa	C
Centrele de referință ar trebui să participe la cercetări clinice privind HTPA care includ studii clinice de faza a II-a și a III-a.	IIa	C

BȚC = boală de țesut conjunctiv; HTPCT = hipertensiunea pulmonară din tromboembolismul pulmonar cronic; HTPM = hipertensiunea pulmonară indusă de medicamente; HTPA = hipertensiune pulmonară arterială ereditară; HTPAI = hipertensiunea pulmonară arterială idiopatică; HTPA = hipertensiune arterială pulmonară; EAP = endarteriectomie pulmonară.

^a Clasa de recomandări.

^b Nivelul de dovezi.

^c Referințe ce susțin recomandările.

13. DE REȚINUT

Diagnosticul hipertensiunii pulmonare		
Cateterismul cardiac drept se recomandă pentru confirmarea diagnosticului de hipertensiune pulmonară arterială (HTPA – grupul I) și pentru strategia terapeutică.	I	C
Testarea vasoreactivității se recomandă în caz de HTPAI, HTPAE și HTPA indusă de medicamente pentru detectarea pacienților ce pot fi tratați cu doze mare de blocant de canale de calciu.	I	C
Severitatea hipertensiunii arteriale pulmonare		
Se recomandă evaluarea severității HTPA cu ajutorul datelor provenite din: examinarea clinică, teste la efort, modificări biochimice, precum și evaluare hemodinamică și ecocardiografică (Tabelele 13 și 14); se recomandă, de asemenea, și controale periodice la fiecare 3-6 luni în cazul pacienților stabili (Tabelul 14).	I	C
Măsuri generale în hipertensiunea pulmonară arterială		
Se recomandă evitarea sarcinii la paciențele cu HTPA.	I	C
Tratamentul hipertensiunii pulmonare arteriale		
Se recomandă ca furnizarea îngrijirilor medicale de către centrele de referință să fie asigurată de către o echipă multidisciplinară (cardiolog, pneumolog, asistent medical specializat, radiolog, suport social și psihologic, serviciu de gardă).	I	C
Inițierea monoterapiei cu medicamente aprobate este recomandată în tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare la pacienții cu risc minim, redus sau intermediar (Tabelul 19).	I	A
Inițierea tratamentului combinat cu medicamente orale aprobate este recomandată în tratamentul HTPA la pacienții cu risc minim, redus sau intermediar (Tabelul 20).	I	B

Terapia în combinație medicamentoasă secvențială se recomandă la pacienții cu răspuns inadecvat inițial la monoterapie sau dublă combinație medicamentoasă (Tabelul 2I).	I	B
Recomandări pentru bolile cordului stâng și bolile pulmonare		
Utilizarea medicamentelor aprobate pentru HTPA nu se recomandă în caz de HTP asociată afecțiunilor cordului stâng sau bolilor pulmonare.	III	C
Recomandări pentru hipertensiunea pulmonară asociată tromboembolismului pulmonar cronic		
Endarteriectomia pulmonară chirurgicală în stop circulator prin hipotermie profundă se recomandă a se efectua în caz de HTPCT; evaluarea indicației de intervenție chirurgicală, precum și deciziile privind alte strategii terapeutice (medicamentoasă, angioplastie pulmonară cu balon), trebuie efectuate de către o echipă multidisciplinară de experți.	I	C

14. WEB ADDENDA

Toate figurile Web și tabelele Web sunt disponibile în addenda Web la: <http://www.escardio.org/Guidelines-&-Education/Clinical-PracticeGuidelines/Pulmonary-Hypertension-Guidelines-on-Diagnosisand-Treatment-of>

15. APPENDIX

ESC Committee for Practice Guidelines (CPG):

Jose Luis Zamorano (Președinte) (Spania), Victor Aboyans (Franța), Stephan Achenbach (Germania), Stefan Agewall (Norvegia), Lina Badimon (Spania), Gonzalo Baron-Esquivias (Spania), Helmut Baumgartner (Germania), Jeroen J. Bax (Olanda), Hector Bueno (Spania), Scipione Carerj (Italia), Veronica Dean (Franța), Çetin Erol (Turcia), Donna Fitzsimons (Marea Britanie), Oliver Gaemperli (Elveția), Paulus Kirchhof (Germania/Marea Britanie), Philippe Kolh (Belgia), Patrizio Lancellotti (Belgia), Gregory Y.H. Lip (Marea Britanie), Petros Nihoyannopoulos (Marea Britanie), Massimo F. Piepoli (Italia), Piotr Ponikowski (Polonia), Marco Roffi (Elveția), Adam Torbicki (Polonia), Antonio Vaz Carneiro (Portugalia), Stephan Windecker (Elveția).

ESC Societățile Naționale de Cardiologie implicate activ în procesul de review al 2015 ESC/ERS Ghidul pentru diagnosticul și tratamentul hipertensiunii pulmonare:

Albania: Societatea Albaneză de Cardiologie, Sokol Myftiu; **Austria:** Societatea Austriacă de Cardiologie, Diana Bonderman; **Azerbadjan:** Societatea de Cardiologie din Azerbadjan, Ibrahimov Firdovsi; **Belarus:** Societatea Stiințifică Bieloruscă de Cardiologie, Irina Lazareva; **Belgium:** Societatea Belgiană de Cardiologie, Michel De Pauw; **Bosnia & Herțegovina:** Asociația Cardiologilor din Bosnia & Herțegovina, Sekib Sokolovic; **Bulgaria:** Societatea Bulgară de Cardiologie, Vasil Velchev; **Croatia:** Societatea Croată de Cardiologie, Maja Cikes; **Cipru:** Societatea Cipriotă de Cardiologie, Josef Antoniou Moutiris; **Cehia:** Societatea Cehă de Cardiologie, Pavel Jansa; **Danemarca:** Societatea Daneză de Cardiologie, Jens Erik Nielsen-Kudsk; **Es-**

tonia: Societatea Estoniană de Cardiologie, Ly Anton; **Finlanda:** Societatea Finlandeză de Cardiologie, Pertti Jaaskelainen; **Franța:** Societatea Franceză de Cardiologie, Fabrice Bauer; **Georgia:** Societatea Georgiană de Cardiologie, Archil Chukhrukidze; **Germania:** Societatea Germană de Cardiologie, Christian Opitz; **Grecia:** Societatea Elenă de Cardiologie, George Giannakoulas; **Ungaria:** Societatea Ungară de Cardiologie, Kristof Karlocai; **Islanda:** Societatea Islandeză de Cardiologie, Hjortur Oddsson; **Irlanda:** Fundația Irlandeză a Inimii, Sean Gaine; **Israel:** Societatea Israeliană de Cardiologie, Doron Menachemi; **Italia:** Federația Italiană de Cardiologie, Michele Emdin; **Kirghistan:** Societatea de Cardiologie din Kirghistan, Talant Sooronbaev; **Letonia:** Societatea Lituaniană de Cardiologie, Ainars Rudzitis; **Lituania:** Societatea Lituaniană de Cardiologie, Lina Gumbiene; **Luxemburg:** Societatea de Cardiologie din Luxemburg, Frederic Lebrun; **Malta:** Societatea Malteză de Cardiologie, Josef Micallef; **Moldova:** Societatea Moldoveană de Cardiologie, Victor Botnaru; **Maroc:** Societatea Marocană de Cardiologie, Latifa Oukerraj; **Norvegia:** Societatea Norvegiană de Cardiologie, Arne K. Andreassen; **Polonia:** Societatea Poloneză de Cardiologie, Marcin Kurzyna; **Portugalia:** Societatea Portugheză de Cardiologie, Maria Joao Ribeiro Leite Baptista; **România:** Societatea Română de Cardiologie, Ioan Mircea Coman; **Rusia:** Societatea Rusă de Cardiologie, Olga Moiseeva; **Serbia:** Societatea Sârbă de Cardiologie, Branislav S. Stefanovic; **Slovacia:** Societatea Slovacă de Cardiologie, Iveta Simkova; **Suedia:** Societatea Suedeză de Cardiologie, Gerhard Wikstrom; **Elveția:** Societatea Elvețiană de Cardiologie, Markus Schwerzmann; **Macedonia:** Societatea Macedoneană de Cardiologie, Elizabeta Srbinovska-Kostovska; **Olanda:** Societatea Olandeză de Cardiologie, Arie P.J. van Dijk; **Tunisia:** Societatea Tunisiană de Cardiologie și Chirurgie Cardiovasculară, Abdallah Mahdhaoui; **Turcia:** Societatea Turcă de Cardiologie, Cihangir Kaymaz; **Marea Britanie:** Societatea Britanică de Cardiologie, Gerry Coghlan; **Ucraina:** Asociația Ucrainiană de Cardiologie, Yuriy Sirenko.

Textul CME '2015 ESC/ERS Ghidul pentru diagnosticul și tratamentul hipertensiunii pulmonare' este acreditat de către Board-ul European de Acreditare în Cardiologie (EBAC). EBAC lucrează în conformitate cu standardele de calitate ale Consiliului European de Acreditare pentru Educație Medicală Continuă (EACCME), care este o instituție a Uniunii Europene a Specialiștilor Medicali (UEMS). În conformitate cu ghidurile EBAC/EACCME, toți autorii participanți în acest program și-au divulgat potențialele conflicte de interese care ar putea interfera cu articolul. Comitetul de Organizare este răspunzător să se asigure că toate potențialele conflicte de interese relevante sunt declarate participanților anterior activităților CME. Întrebările CME pentru acest articol sunt disponibile pe: European HeartJournal <http://www.oxford-learning.com/eurheartj> și European Society of Cardiology <http://www.escardio.org/guidelines>

16. BIBLIOGRAFIE

1. Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, Frantz R, Khanna D, Kurzyna 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.
2. 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.
3. Herve P, Lau E, Sitbon O, Savale L, Montani D, Godinas L, Lador F, Jai's X, Parent F, Gu'nther S, Humbert M, Simonneau G, Chemla D. Criteria for diagnosis of exercise pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2015;46:728–737.
4. Vachiery JL, Adir Y, Barbera JA, Champion HC, Coghlan JG, Cottin V, DeMarco T, Galie' 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.
5. Simonneau G, Galie' 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.
6. 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.
7. Dhillon R. The management of neonatal pulmonary hypertension. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2012;97:F223–F228.
8. Porta NF, Steinhorn RH. Pulmonary vasodilator therapy in the NICU: inhaled nitric oxide, sildenafil, and other pulmonary vasodilating agents. *Clin Perinatol* 2012; 39:149–164.
9. Ivy DD, Abman SH, Barst RJ, 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.
10. 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.
11. 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, Gu'nther 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, Jai's 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, Chamaïs 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, Jai's 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, Chamaïs MC, Perrin S, Jai's 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, Jung 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, Barbera JA, Champion H, Coghlan JG, Cottin V, De Marco T, Galie' N, Ghio S, Gibbs S, Martinez FJ, Semigran MJ, Simonneau G, Wells AU, Vachiery 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 JJ, 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, Marchioni A, Davidson BL, Tiozzo F, Albanese P, Biasiolo A, Pegoraro C, Illiceto 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 B, Bresser P, Torbicki A, Kristensen B, Lewczuk J, Simkova I, Barbera JA, de Perrot M, Hoeper MM, Gaine S, Speich R, Gomez-Sanchez MA, Kovacs G, Hamid AM, Jai's 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, Dartevielle 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, Martischign 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 K, 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 J, Jai 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, Kuznetsova 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, Nadzadin 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, Sibilla J, Kahan A, Cabane J, Frances C, Launay D, Mouthon L, Allanore Y, Kiet PT, Clerson P, de Grootte 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 venoocclusive disease. *Am J Roentgenol* 2004;183:65–70.
 54. Dartevielle P, Fadel E, Mussot S, Chapelier A, Herve P, de Perrot M, Cerrina J, Ladurie FL, Lehouerou D, Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2004;23:637–648.
 55. Reichelt A, Hoepfer MM, Galanski M, Keberle M. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: evaluation with 64-detector row CT versus digital subtraction angiography. *Eur J Radiol* 2008;71:49–54.
 56. Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2001;345:1465–1472.
 57. Fukui S, Ogo T, Morita Y, Tsuji A, Tateishi E, Ozaki K, Sanda Y, Fukuda T, Yasuda S, Ogawa H, Nakanishi N. Right ventricular reverse remodeling 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, Pyeritz RE, Trerotola 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, Spreeuwenberg 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, Franco-ne 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, Jai's 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, Niedermeyer 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, McGoon 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 enddiastolic pressure. *Chest* 2009;136:37-43.
 81. Naeije R, Vachiery JL, Yerly P, Vanderpool R. The transpulmonary pressure gradient for the diagnosis of pulmonary vascular disease. *Eur Respir J* 2013;41:217-223.
 82. Provencher S, Herve P, Sitbon O, 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, Beaty 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, Jai's 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, McGoon 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, Niedermeyer 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, Jai's 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, McGoon 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, McGoon 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, McGoon 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, McGoon MD, Hsiao JF, Maalouf JF, Ammass 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, Ettinger NA, Hill NS, Summer WR, de Boisblanc B, Schwartz T, Koch G, Clayton LM, Jobsis MM, Crow JW, Long W. Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1214–1219.
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, Nihoyannopoulos 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, Ehikhen 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, Dufton 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 haemodynamics 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 VV, 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, Vosswinkel N, Haredza P, Klepetko W, Aigner C, Fink L, Muyal J, 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, Bereckashvili 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 angiotensin II 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, Fousat A, Dorfmueller P, Durand-Gasselini I, Capel F, Bouchet-Delbos L, Portier A, Marfaing-Koka A, Krzysiek R, Rimaniol 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-Gasselini I, Monti G, Balabanian K, Garcia G, Capron F, Coulomb-Lhermine 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. Galie` N, Manes A, Negro L, Palazzini M, Bacchi Reggiani ML, Branzi A. A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2009;30:394–403.
147. Bai Y, Sun L, Hu S, Wei Y. Combination therapy in pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis. *Cardiology* 2011;120:157–165.
148. Galie` N, Simonneau G. The Fifth World Symposium on Pulmonary Arterial Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(Suppl):D1–D3.
149. Galie` N, Corris P, Frost A, Girgis R, Granton J, Jing ZC, Klepetko W, McGoon M, McLaughlin VV, Preston RJ, Rubin LJ, Sandoval J, Seeger VV, Keogh AM. Updated treatment algorithm of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(Suppl):D60–D72.
150. Lowe B, Grafe K, Ufer C, Kroenke K, Grunig E, Herzog W, Borst MM. Anxiety and depression in patients with pulmonary hypertension. *Psychosom Med* 2004;66:831–836.
151. Galie` 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. Meroles D, Ehlken N, Kreuzer S, Ghofrani S, Hoepfer MM, Halank M, Meyer FJ, Karger G, Buss J, Juenger J, Holzappel N, Opitz C, Winkler J, Herth FF, Wilkens H, Katus HA, Olschewski H, Grunig 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. Grunig 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 respirator training on clinical progression and survival in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Respiration* 2011;81:394–401.
155. Grunig E, Maier F, Ehlken N, 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. Grunig E, Lichtblau M, Ehlken N, Ghofrani HA, Reichenberger F, Staehler G, Halank M, Fischer C, Seyfarth HJ, Klose H, Meyer A, Soricther 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-Grunig 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, Grunig 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 intensivetreadmill exercise training on cardiorespiratory function and quality of life in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 2013;143:333–343.
160. Jais X, Olsson KM, Barbera JA, 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, de-Boisblanc 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 prostacyclin therapy. *Obstet Gynecol* 2005;106:1206–1210.
164. Bonnin M, Mercier FJ, Sitbon O, Jais X, Humbert M, Audibert F, Frydman R, Simonneau G, Benhamou D. Severe pulmonary hypertension during pregnancy: mode of delivery and anesthetic management of 15 consecutive cases. *Anesthesiology* 2005;102:1133–1137.
165. Meyer S, McLaughlin VV, Seyfarth HJ, Bull TM, Vizza CD, Gombert-Maitland M, Preston IR, Barbera JA, Hassoun PM, Halank M, Jais 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, Forssell 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, Grunig E, Staehler G, Rosenkranz S, Halank M, Held M, Lange

- Tj, Behr J, Klose H, Claussen 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 (COMPEN). *Circulation* 2014;129:57–65.
176. Galie` 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, Seidlitz M, Dodin E, Osimani D, Judd D, Genthner D, McLaughlin V, Francis G. The short-term effects of digoxin in patients with right ventricular dysfunction from pulmonary hypertension. *Chest* 1998;114:787–792.
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, Bayne 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 Freyhaus 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. Galie` N, Ussia G, Passarelli P, Parlangeli R, Branzi A, Magnani B. Role of pharmacologic tests in the treatment of primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1995;75:55A–62A.
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, Jais X, Herve P, Garcia G, Humbert M, Simonneau G, Sitbon O. Long-term response to calcium-channel blockers in nonidiopathic 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. Galie` N, Manes A, Branzi A. The endothelin system in pulmonary arterial hypertension. *Cardiovasc Res* 2004;61:227–237.
193. Galie` N, Badesch BD, Oudiz R, Simonneau G, McGoon M, Keogh A, Frost A, Zwicke D, Naeije R, Shapiro RS, Olschewski H, Rubin L. Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:529–535.
194. Galie` N, Olschewski H, Oudiz RJ, Torres F, Frost A, Ghofrani HA, Badesch DB, McGoon MD, McLaughlin VV, Roecker EB, Gerber MJ, Dufton C, Wiens BL, Rubin LJ. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension. Results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation* 2008;117:3010–3019.
195. McGoon M, Frost A, Oudiz R, Badesch BD, Galie` N, Olschewski H, McLaughlin VV, Gerber MJ, Dufton C, Despaigne DJ, Rubin LJ. Ambrisentan therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: OMS 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, Tapon 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 randomized placebo-controlled study. *Lancet* 2001;358:1119–1123.
197. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galie` N, Black CM, Keogh A, Pulido T, Frost A, Roux S, Leconte I, Landzberg M, Simonneau G. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002;346:896–903.
198. Humbert M, Barst RJ, Robbins IM, Channick RN, Galie` N, Boonstra A, Rubin LJ, Horn EM, Manes A, Simonneau G. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur Respir J* 2004;24:353–359.
199. Galie` N, Rubin LJ, Hoepfer M, Jansa P, Al-Hiti H, Meyer GMB, Chiossi E, Kusic-Pajic A, Simonneau G. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomized controlled trial. *Lancet* 2008;371:2093–2100.
200. Galie` N, Beghetti M, Gatzoulis MA, Granton J, Berger RMF, Lauer A, Chiossi E, Landzberg M. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation* 2006;114:48–54.
201. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, Delcroix M, Galie` 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 G, Moller G, 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, Galie` 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, Schermuly RT, Weissmann N, Seeger W, Grimminger F. Differences in hemodynamic and oxygenation responses to three different phosphodiesterase-5 inhibitors in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized prospective study. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1488–1496.
205. Galie` N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, Fleming T, Parpia T, Burgess G, Branzi A, Grimminger F, Kurzyna M, Simonneau G, the Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER) Study Group. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *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-blinded 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, Galie` 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. Vachieri 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. Galie` 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, Galie` 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, Galie` 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. Galie` 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 prostacyclin receptors elicits opposing effects on vascular smooth muscle cell growth and mitogen-activated protein kinase signaling cascades. *Mol Pharmacol* 1995;48:890–896.
 217. Galie` N, Manes A, Branzi A. Prostanoids for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Med* 2003;2:123–137.
 218. Galie` N, Humbert M, Vachieri JL, Vizza CD, Kneussl M, Manes A, Sitbon O, Torbicki A, Delcroix M, Naeije R, Hoepfer M, Chaouat A, Morand S, Besse B, Simonneau G. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized, 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, Jeffs 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, Jo`sbis 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 RHS, Humbert M, Dartevelle P, Simonneau G, Sitbon O. Intravenous epoprostenol in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2007;26:357–362.
 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, Galie` 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, Galie` 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, Galie` N, Naeije R, Rich S, Bourge RC, Keogh A, Oudiz R, Frost A, Blackburn SD, Crow JW, Rubin LJ. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:800–804.
 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, Gomberg-Maitland M, McLaughlin VV, Benza RL, Widlitz AC, Krichman A, Barst RJ. Safety and efficacy of IV treprostinil for pulmonary arterial hypertension: a prospective, multicenter, open-label, 12-week trial. *Chest* 2006;129:683–688.
 236. Sitbon O, Manes A, Jais X, Palladini M, Humbert M, Presotto L, Paillette L, Zaccardelli D, Davis G, Jeffs R, Simonneau G, Galie` N. Rapid switch from intravenous epoprostenol to intravenous treprostinil in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2007;49:1–5.
 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, Galie` 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, Hoepfer MM, Delcroix M, Karlocaj K, Galie` 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-I 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 hypes? *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, Jaïs 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, Jaïs 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, Vachiery JL, Grunig E, Oudiz RG, Vonk-Nordgraaf A, White J, Blair C, Gillies HC, Miller L, Harris JHN, Langley J, Rubin LJ. Initial Use of Ambrisentan 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, Galie 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, Jaïs 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. 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, Albin 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, Martinez 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, Fijalkowska A, Pruszczyk P, Opolski G, Burakowski J, Florczyk M, Tomkowski WZ, Wawrzynska L, Szturmowicz M, Torbicki A. Atrial septostomy in treatment of end-stage right heart failure in Patients with pulmonary hypertension. *Chest* 2007; 131: 977–983.
255. Althoff TF, Knebel F, Panda A, McArdle J, Gliuch V, Franke I, Witt C, Baumann G, Borges AC. Long-term follow-up of a fenestrated Amplatzer atrial septal occlude in pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2008; 133: 283–285.
256. Keogh A, Benza RL, Corris P, Darteville 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. Sztymf B, Souza R, Bertoletti I, Jaïs 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: 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 I 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, Hoepfer 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, Hoepfer 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, Hoepfer 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, Bhamra 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, Darteville P. Long-term outcome of double-lung and heart+lung transplantation for pulmonary hypertension: a comparative retrospective study of 219 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010; 38: 277–284.
269. de Perrot M, Granton JT, McRae K, 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 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 LaMorena 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, Hoepfer MM. Incidence and clinical relevance of supraventricular tachyarrhythmias in pulmonary hypertension. *Am Heart J* 2007; 153: 127–132.
276. Hoeper MM, Galie N, Murali S, Olschewski H, Rubenfire M, Robbins IM, Farber HW, McLaughlin V, Shapiro S, Pepke-Zaba J, Winkler J, Ewert R, Opitz C, Westerkamp V, Vachiery JL, Torbicki A, Behr J, Barst RJ. Outcome after cardiopulmonary resuscitation in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 341–344.
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, Ietaska 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, Galie` 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, Hoeper MM. Registries for paediatric pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2013;42:580–583.
289. Cerro MJ, Abman S, Diaz G, Freudenthal AH, Freudenthal F, Harikrishnan 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, Jai` X, Schulze-Neick I, Galie` 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-I study. *Br J Clin Pharmacol* 2009;68:948–955.
300. Barst RJ, Ivy DD, Gaitan G, Szatmari 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-naive 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-naive 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 suprasystemic 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. Galie` N, Manes A, Palazzini M, Negro L, Marinelli A, Gambetti S, Mariucci E, Donti A, Branzi A, Picchio FM. Management of pulmonary arterial hypertension associated with congenital systemic-to-pulmonary shunts and Eisenmenger's syndrome. *Drugs* 2008;68:1049–1066.
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, Galie` 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 GV, 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, Galie` 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, Galie` N, Granton J, Berger RMF, Lauer A, Chiossi E, Landzberg M. Longer-term bosentan therapy improves functional capacity in Eisenmenger syndrome: results of the BRE-ATHE-5 open-label extension study. *Int J Cardiol* 2007;127:27–32.
323. Zuckerman VA, 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, Altorok N, Townsend W, FitzGerald J, McLaughlin VV. 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, Chhadha-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, Cleron 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, Cleron 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, Jai's 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 pre-capillary 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, Jai's X, Parent F, Savale L, Natali D, Gu'ntner 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, Houston-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, Cleron 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, Jai's 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. Jai's 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, Jai's X, Stephan F, Hatron PY, Lamblin N, Vignaoux O, Cottin V, Farge D, Wallaert B, Guillemin L, Simonneau G, Mercier O, Fadel E, Darstevelle 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 hepatopulmonary syndrome. *Lancet* 2004;363:1461–1468.
343. Zopey R, Susanto I, Barjaktarevic I, Wang T. Transition from hepatopulmonary syndrome to portopulmonary hypertension: a case series of 3 patients. *Case Rep Pulmonol* 2013;2013:561870.
344. Krowka MJ, Swanson KL, Frantz RP, McGoon MD, Wiesner RH. Portopulmonary hypertension: results from a 10-year screening algorithm. *Hepatology* 2006;44:502–1510.
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, Jai's 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, Jai's X, Lebrec D, Humbert M, Simonneau G, Sitbon O. Deleterious effects of beta-blockers on exercise capacity and hemodynamics in patients with portopulmonary hypertension. *Gastroenterology* 2006;130:120–126.
350. Hoepfer MM, Seyfarth HJ, Hoeffken G, Wirtz H, Spiekerkoetter E, Pletz MW, Welte T, Halank M. Experience with inhaled iloprost and bosentan in portopulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2007;30:1096–1102.
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, Voswinckel R, Steveling E, Enke B, Kreckel A, Olschewski H, Grimminger F, Seeger W, Ghofrani HA. Sildenafil treatment for portopulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2006;28:563–567.
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, Jai's 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, Schwierin 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 R, 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, Peche're M, Speich R, Joller Jemelka HI, Jenni R, Russi EV, Hirschel B, Luthy 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, Jai's X, Darteville 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. Langelen 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;109:106–119 [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, Jai's 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, Jai's 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, Jai's X, Price LC, Achouh L, Degano B, Mercier O, Mussot S, Fadel E, Darteville 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, Inserra C, Klersy C, Sebastiani R, Arbustini E, Recusani F, Tavazzi L. Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:183–188.
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 V, 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, Schwitler 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, Boateng 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, Quoix E, Moser G, Chaouat A, Charpentier C, Kessler R. Prognostic factors in COPD patients receiving longterm oxygen therapy. Importance of pulmonary artery pressure. *Chest* 1995;107:1193–1198.
399. Kessler R, Faller 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, Houston-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, Saggari R, Belperio JA, Ross DJ, Ahmad S, Saggari 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 cicletanine on secondary pulmonary hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998;31:364–371.
411. Stolz D, Rasch H, Linka A, DiValentino 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, Vilaro 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 randomized, 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 thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. Prevalence of CTEPH after pulmonary embolism. *Thromb Haemostasis* 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, Hooper 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 AD, Mellekjaer S, Yaici A, Delcroix M. Factors associated with diagnosis and operability of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. A case-control study. *Thromb Haemostasis* 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. Hooper 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, Sando 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 angiography: 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, Dartevielle 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, Screaton N, Madani M. State-of-the-art chronic thromboembolic pulmonary hypertension diagnosis and management. *Eur Respir Rev* 2012;21:32–39.
 433. Vuylsteke A, Sharples L, Charman G, 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 endarterectomy. *Ann Thorac Surg* 2011;92:e101–e103.
 437. Hughes RJ, Jaïs 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 thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2007;30:922–927.
 440. Jaïs X, D'Armini AM, Jansa P, Torbicki A, Delcroix M, Ghofrani HA, Hoeper MM, Lang IM, Mayer E, Pepke-Zaba J, Perchenet L, Morganti A, Simonneau G, Rubin LJ. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFIT (Bosentan Effects in inOperable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:2127–2134.
 441. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, Hoeper 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. Wang C. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2013;369:319–329.
 443. 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.
 444. Feinstein JA, Goldhaber SZ, Lock JE, Fernandes SM, Landzberg MJ. Balloon pulmonary angioplasty for treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2001;103:10–13.
 445. 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.
 446. Mizoguchi H, Ogawa A, Munemasa M, Mikouchi H, Ito H, Matsubara H. Refined balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv* 2012;5:748–755.
 447. Sugimura K, Fukumoto Y, Satoh K, Nochioka K, Miura Y, Aoki T, Tabebe 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.
 448. 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.
 449. 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.
 450. Rubin LJ, Hoeper MM, Klepetko W, Galiè 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.
 451. 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):ii–113.
 452. Consensus statement on the management of pulmonary hypertension in clinical practice in the UK and Ireland. *Thorax* 2008;63(Suppl 2):iii–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, Hoeper 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. Vachiery JL, Gaine S. Challenges in the diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev* 2012;21:313–320.