



Eur Heart J 2009;30:2369-2413.  
doi:10.1093/eurheartj/ehp285

EUROPEAN  
SOCIETY OF  
CARDIOLOGY®

## 2015/2016 ESC/ERS Preporuke za dijagnozu i lečenje plućne hipertenzije

Radna grupa za dijagnozu i lečenje plućne hipertenzije Evropskog uduženja kardiologa i Evropskog respiratornog društva prihvaćene od strane Evropske asocijacije za pedijatrijsku i kongenitalnu kardiologiju (AEPC), Međunarodno udruženje za transplantaciju srca i pluća (ISHLT)

The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS) Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT)

Authors/Task Force Members: Nazzareno Galiè \* (ESC Chairperson) (Italy), Marc Humbert\*a (ERS Chairperson) (France), Jean-Luc Vachieryc (Belgium), Simon Gibbs (UK), Irene Lang (Austria), Adam Torbicki (Poland), Gérald Simonneaua (France), Andrew Peacocka (UK), Anton Vonk Noordegraafa (The Netherlands), Maurice Beghettib (Switzerland), Ardeschir Ghofrania (Germany), Miguel Angel Gomez Sanchez (Spain), Georg Hansmannb (Germany), Walter Klepetkoc (Austria), Patrizio Lancellotti (Belgium), Marco Matuccid (Italy), Theresa McDonagh (UK), Luc A. Pierard (Belgium), Pedro T. Trindade (Switzerland), Maurizio Zompatorie (Italy) and Marius Hoepera (Germany) \* Corresponding authors: Nazzareno Galiè, Department of Experimental, Diagnostic and Specialty Medicine—DIMES, University of Bologna, Via Massarenti 9, 40138 Bologna, Italy, Tel: +39 051 349 858, Fax: +39 051 344 859, Email: nazzareno.galie@unibo.it Published on behalf of the European Society of Cardiology. All rights reserved. & 2015 European Society of Cardiology & European Respiratory Society. This article is being published concurrently in the European Heart Journal (10.1093/eurheartj/ehv317) and the European Respiratory Journal (10.1183/13993003.01032-2015). The articles are identical except for minor stylistic and spelling differences in keeping with each journal's style. Either citation can be used when citing this article. Marc Humbert, Service de Pneumologie, Ho<sup>^</sup>pital Bice<sup>^</sup>tre, Université Paris-Sud, Assistance Publique Ho<sup>^</sup>pitaux de Paris, 78 rue du Général Leclerc, 94270 Le Kremlin-Bicetre, France, Tel: +33 145217972, Fax: +33 145217971, Email: marc.humbert@aphp.fr ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) and National Cardiac Societies document reviewers: listed in Appendix a Representing the European Respiratory Society; b Representing the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology; c Representing the International Society for Heart and Lung Transplantation; d Representing the European League Against Rheumatism; and e Representing the European Society of Radiology. ESC entities having participated in the development of this document: ESC Associations: Acute Cardiovascular Care Association (ACCA), European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR), European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), European Heart Rhythm Association (EHRA), Heart Failure Association (HFA). ESC Councils: Council for Cardiology Practice (CCP), Council on Cardiovascular Nursing and Allied Professions (CCNAP), Council on Cardiovascular Primary Care (CCPC). ESC Working Groups: Cardiovascular Pharmacotherapy, Cardiovascular Surgery, Grown-up Congenital Heart Disease, Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function, Valvular Heart Disease. The content of these European Society of Cardiology (ESC) and European Respiratory Society (ERS) Guidelines has been published for personal and educational use only. No commercial use is authorized. No part of the ESC/ERS Guidelines may be translated or reproduced in any form without written permission from the ESC and/or ERS. Permission can be obtained upon submission of a written request to Oxford University Press, the publisher of the European Heart Journal or from the European Respiratory Journal and the party authorized to handle such permissions on behalf of the ESC and ERS. Disclaimer: The ESC/ERS Guidelines represent the views of the ESC and ERS and were produced after careful consideration of the scientific and medical knowledge and the evidence available at the time of their publication. The ESC and ERS are not responsible in the event of any contradiction, discrepancy and/or ambiguity between the ESC/ERS Guidelines and any other official recommendations or guidelines issued by the relevant public health authorities, in particular in relation to good use of healthcare or therapeutic strategies. Health professionals are encouraged to take the ESC/ERS Guidelines fully into account when exercising their clinical judgment, as well as in the determination and the implementation of preventive, diagnostic or therapeutic medical strategies; however, the ESC/ERS Guidelines do not override, in any way whatsoever, the individual responsibility of health professionals to make appropriate and accurate decisions in consideration of each patient's health condition and in consultation with that patient and, where appropriate and/or necessary, the patient's caregiver. Nor do the ESC/ERS Guidelines exempt health professionals from taking into full and careful consideration the relevant official updated recommendations or guidelines issued by the competent public health authorities, in order to manage each patient's case in light of the scientifically accepted data pursuant to their respective ethical and professional obligations. It is also the health professional's responsibility to verify the applicable rules and regulations relating to drugs and medical devices at the time of prescription. European Heart Journal (2016) 37, 67–119 doi:10.1093/eurheartj/ehv317 by guest on November 10, 2016 <http://eurheartj.oxfordjournals.org/> Downloaded from Document Reviewers: Victor Aboyans (CPG Review Coordinator) (France), Antonio Vaz Carneiro (CPG Review Coordinator) (Portugal), Stephan Achenbach (Germany), Stefan Agewall (Norway), Yannick Allanored (France), Riccardo Asteggiano (Italy), Luigi Paolo Badano (Italy), Joan Albert Barberàa (Spain), Hélène Bouvaist (France), Héctor Bueno (Spain), Robert A. Byrne (Germany), Scipione Carerj (Italy), Grac<sup>^</sup>a Castro (Portugal), Çetin Erol (Turkey), Volkmar Falk (Germany), Christian Funck-Brentano (France), Matthias Gorenflob (Germany), John Grantonc (Canada), Bernard lung (France), David G. Kiely (UK), Paulus Kirchhof (Germany/UK), Barbro Kjellstrom (Sweden), Ulf Landmesser (Switzerland), John Lekakis (Greece), Christos Lionis (Greece), Gregory Y. H. Lip (UK), Stylianos E. Orfanosa (Greece), Myung H. Park (USA), Massimo F. Piepoli (Italy), Piotr Ponikowski (Poland), Marie-Pierre Revele (France), David Rigaua (ERS methodologist) (Switzerland), Stephan Rosenkranz (Germany), Heinz Vo<sup>^</sup>ller (Germany), and Jose Luis Zamorano (Spain) The disclosure forms of all experts involved in the development of these guidelines are available on the ESC website <http://www.escardio.org/guidelines> Online publish-ahead-of-print 29 August 2015

## Sadržaj:

### Skraćenice i akronimi

#### 1. Predgovor

#### 2. Uvod

#### 3. Definicije i klasifikacije

##### 3.1 Definicije

##### 3.2 Klasifikacije

#### 4. Epidemiologija i genetika plućne hipertenzije

##### 4.1 Epidemiologija i faktori rizika

##### 4.2 Genetika

#### 5. Dijagnoza plućne hipertenzije

##### 5.1 Dijagnoza

###### 5.1.1 Klinička slika

###### 5.1.2 Elektrokardiogram

###### 5.1.3 Radigrafija pluća

###### 5.1.4 Testovi za procenu plućne funkcije i gasova iz arterijske krvi

###### 5.1.5 Ehokardiografija

###### 5.1.6 Ventilaciono/perfuzioni skener pluća

###### 5.1.7 Kompjuterizovana tomografija visoke rezolucije, kontrastna kompjuterizovana tomografija i plućna angiografija

###### 5.1.8 Magnetna rezonanca srca

###### 5.1.9 Laboratorijske analize krvi i imunologija

###### 5.1.10 Ultrazvuk abdomena

###### 5.1.11 Kateterizacija desnog srca i vazoreaktivnost

###### 5.1.12 Genetičko testiranje

##### 5.2 Dijagnostički algoritam

#### 6. Plućna arterijska hipertenzija (grupa 1)

##### 6.1 Kliničke karakteristike

##### 6.2 Procena ozbiljnosti

###### 6.2.1 Klinički parametri, imidžing i hemodinamika

###### 6.2.2 Kapacitet vežbanja

###### 6.2.3 Biohemijski markeri

###### 6.2.4 Sveobuhvatna prognostička procena i procena rizika

###### 6.2.5 Definicija statusa pacijenta

###### 6.2.6 Ciljevi lečenja i strategija praćenja

##### 6.3 Terapija

###### 6.3.1 Opšte mere

###### 6.3.1.1 Fizička aktivnost i nadgledana rehabilitacija

###### 6.3.1.2 Trudnoća, kontrola rađanja, i postmenopauzalna hormonska terapija

###### 6.3.1.3 Elektivna hirurgija

###### 6.3.1.4 Prevencija infekcije

###### 6.3.1.5 Psihosocijalna podrška

###### 6.3.1.6 Pridržavanje terapije

###### 6.3.1.7 Putovanja

###### 6.3.1.8 Genetičko savetovanje

###### 6.3.2 Suportivna terapija

###### 6.3.2.1 Oralna antikoagulantna terapija

###### 6.3.2.2 Diuretici

###### 6.3.2.3 Kiseonik

###### 6.3.2.4 Digoksin i drugi kardiovaskularni lekovi

###### 6.3.2.5 Anemija i nivo gvožđa

###### 6.3.3 Specifična terapija lekovima

###### 6.3.3.1 Blokatori kalcijumskih kanala

###### 6.3.3.2 Antagonisti endotelinskih receptora

###### 6.3.3.3 Inhibitori 5-fosfodiesteraze i stimulatori guanil-ciklaze

###### 6.3.3.4 Analozii prostaciklina i agonisti receptora za prostaciklin

###### 6.3.3.5 Eksperimentalna jedinjenja i strategije

###### 6.3.4 Kombinovana terapija

###### 6.3.5 Interakcije lekova

###### 6.3.6 Balon atrijalna septostomija

###### 6.3.7 Uznappedovala insuficijencija desne komore

###### 6.3.7.1 Lečenje u jedinicama intenzivne nege

###### 6.3.7.2 Pumpa za desnu komoru

###### 6.3.8 Transplantacija

###### 6.3.9 Terapijski algoritam

###### 6.3.10 Dijagnoza i lečenje komplikacija plućne arterijske hipertenzije

###### 6.3.10.1 Aritmije

###### 6.3.10.2 Iskašljavanje krvi

###### 6.3.10.3 Mehaničke komplikacije

###### 6.3.11 Terminalna nega i etički problemi

#### 7. Specifična plućna (arterijska) hipertenzija podgrupe

##### 7.1 Plućna arterijska hipertenzija kod dece

###### 7.1.1 Dijagnoza

###### 7.1.2 Terapija

##### 7.2 Plućna arterijska hipertenzija udružena sa kongenitalnim srčanim manama odraslih

###### 7.2.1 Dijagnoza

###### 7.2.2 Terapija

##### 7.3 Plućna arterijska hipertenzija udružena sa sistemskim bolestima vezivnog tkiva

###### 7.3.1 Dijagnoza

###### 7.3.2 Terapija

##### 7.4 Plućna arterijska hipertenzija udružena sa portnom hipertenzijom

###### 7.4.1 Dijagnoza

###### 7.4.2 Terapija

##### 7.5 Plućna arterijska hipertenzija udružena sa HIV-om

###### 7.5.1 Dijagnoza

###### 7.5.2 Terapija

##### 7.6 Plućna veno-okluzivna bolest udružena sa plućnom kapilarnom hemangiomatozom

###### 7.6.1 Dijagnoza

###### 7.6.2 Terapija

#### 8. Plućna hipertenzija usled oboljenja levog srca (grupa 2)

##### 8.1 Dijagnoza

##### 8.2 Terapija

#### 9. Plućna hipertenzija usled oboljenja pluća i/ili hipoksije (grupa 3)

##### 9.1 Dijagnoza

##### 9.2 Terapija

#### 10. Hronična tromboembolijska plućna hipertenzija

##### 10.1 Dijagnoza

##### 10.2 Terapija

###### 10.2.1 Hirurška

###### 10.2.2 Medikamentna

###### 10.2.3 Interventna

#### 11. Plućna hipertenzija sa nepoznatim i/ili multifaktorijalnim mehanizmima (grupa 5)

#### 12. Definicija ekspertskeg centra za plućnu hipertenziju

##### 12.1 Oprema i veštine neophodne za ekspertske centar

#### 13. Glavne poruke iz preporuka

#### 14. Web dodatak

#### 15. Dodatak

#### 16. Reference

## Skraćenice i akronimi

ALAT	alanin aminotransferaza	Ipc-PH	izolovana postkapilarna plućna hipertenzija
ASTA	aspartat aminotransferaza	IPF	idiopatska plućna fibroza
APAH	udružena plućna arterijska hipertenzija	i.v.	intravenski
BAS	balon atrijska septostomija	IVC	donja šuplja vena
BMPR2	morfogenetski proteinski receptor kosti 2	LA	leva pretkomora
BNP	moždani natriuretski peptid	LHD	slabost levog srca
BPA	plućna balon angioplastika	LV	leva komora
BREATHE	Bosentan Randomised trial of Endothelin Antagonist Therapy	MR	magnetna rezonanca
CAV1	kaveolin-1	NYHA	New York Heart Association
CCB	blokatori kalcijumskih kanala	NO	azot monoksid
cGMP	ciklični guanozin monofosfat	NT-proBNP	N-terminal pro-brain natriuretic peptide
CHD	kongenitalne srčane mane	PA	plućna arterija
CI	srčani indeks	PaCO <sub>2</sub>	arterijski pritisak ugljen dioksida
CMR	magnetna rezonanca srca	PaO <sub>2</sub>	arterijski pritisak kiseonika
CO	minutni volumen	PAH	plućna arterijska hipertenzija
COPD	hronična opstruktivna bolest pluća	PAP	plućni arterijski pritisak
Cpc-PH	kombinovana post i prekapilarna plućna hipertenzija	PAPm	srednji plućni arterijski pritisak
CPET	kardiopulmonalni test opterećenja	PAPs	sistolni plućni arterijski pritisak
CPFE	kombinovana plućna fibroza i emfizem	PAWP	plućni arterijski wedge pritisak
CT	kompjuterizovana tomografija	PASP	plućni arterijski sistolni pritisak
CTD	bolest vezivnog tkiva	PCH	plućna kapilarna hemangiomatoza
CTPA	kompjuterizovana tomografska plućna angiografija	PDE-5i	inhibitor fosfodiesteraze tip 5
CTEPH	hronična tromboembolijska plućna hipertenzija	PE	plućna embolija
DLCO	difuzioni kapacitet pluća za ugljen monoksid	PEA	plućna endarterektomija
DPAH	plućna arterijska hipertenzija uzrokovana lekovima	PFTs	funkcionalni testovi pluća
DPG	dijastolni gradijent pritiska (dijastolni PAP-srednji PAWP)	PH	plućna hipertenzija
EACVI	evropska asocijacija za kardiovaskularni imidžing	PoPH	porto-plućna hipertenzija
ECG	elektrokardiogram	PPHN	perzistentna plućna hipertenzija novorođenčadi
ECMO	ekstrakorporalna oksigenacija preko membrane	PVOD	plućna veno-okluzivna bolest
EIF2AK4	eukariotski faktor inicijacije translacije 2 alfa kinaza 4	PVR	plućni vaskularni otpor
EMA	evropska medicinska agencija	RA	desna pretkomora
ERA	antagonisti endotelinskog receptora	RAP	pritisak desne pretkomore
FC	funkcionalna klasa	RCT	randomizovana kontrolisana studija
FDA	administracija US hrane i lekova	RHC	kateterizacija desnog srca
HAART	visoko aktivna retrovirusna terapija	RV	desna komora
HIV	virus humane imunodeficijencije	6MWD/6MWT	šestominutna distanca hoda/ šestominutni test hodanja
HF-pEF	srčana slabost sa očuvanom ejekcionom frakcijom	SCD	bolest srpastih ćelija
HPAH	nasledna plućna arterijska hipertenzija	sCG	solubilna guanilatna ciklaza
HRCT	kompjuterizovana tomografija visoke Rezolucije	SSc	sistemska skleroza
ICU	jedinica intenzivne nege	SvO <sub>2</sub>	mešovita venska saturacija kiseonika
INR	internacionalni normalizovani odnos	SVR	sistemski vaskularni otpor
IPAH	idiopatska plućna arterijska hipertenzija	t.i.d.	tri puta dnevno
		TGF-β	transformišući faktor rasta β
		TPG	transpulmonalni gradijent pritiska
		TRV	trikuspidna regurgitacija
		VE/VCO <sub>2</sub>	odnos minutne ventilacije- produkcije ugljen dioksida
		V/Q	ventilacija/perfuzija
		WHO-FC	funkcionalna klasa Svetske zdravstvene Organizacije
		WU	Wood jedinice

## 1. Predgovor

Vodiči sumiraju i vrše procenu svih trenutno dostupnih dokaza o određenoj oblasti sa ciljem da pomognu lekarima u odabiru najboljeg načina lečenja za svakog pacijenta individualno, uzimajući u obzir uticaj na prognozu kao i odnos rizik-korist određene dijagnostičke ili terapijske procedure. Vodiči nisu zamena ali su komplementarni knjigama i pokrivaju sve teme iz kardiologije u ESC priručnicima. Vodiči i preporuke treba da pomognu lekarima u donošenju odluka u svakodnevnoj praksi. Međutim, konačnu odluku za svakog pacijenta individualno treba da donese odgovorni lekar(i).

Veliki broj vodiča razmatran je poslednjih godina od strane Evropskog društva kardiologa (ESC) kao i drugih društava i organizacija. Zbog uticaja na kliničku praksu, ustanovljeni su kvalitativni kriterijumi za razvoj vodiča u cilju donošenja svih odluka dostupnih korisnicima. Preporuke za formulaciju ESC vodiča mogu se naći na ESC sajtu (<http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/about/Pages/rules-writing.aspx>). ESC vodiči predstavljaju zvanično mišljenje ESC o datim temama i redovno se osavremenjuju. Članovi radne grupe su provereni profesionalci koji se ozbiljno bave ovom patologijom. Izabrani eksperti iz određene oblasti publikuju revijalni prikaz objavljenih dokaza za dijagnozu, lečenje i/ili prevenciju datih stanja prema ESC propozicijama (pravilima) za izradu praktičnih vodiča. Pravi se kritična procena dijagnostičkih i terapijskih procedura, uključujući odnos rizik-korist. Tamo gde postoje podaci, uključena je i procena očekivanih zdravstvenih rezultata za veću populaciju. Nivo dokaza i jačina preporuka za određenu opciju lečenja su procenjeni i gradirani prema postojećim definisanim skalama kao što je prikazano u tabelama 1 i 2.

Eksperti koji su učestvovali u pisanju i revidiranju preporuka su zvanično potvrdili sve o realnim ali i mogućim konfliktima interesa. Ova dokumenta se nalaze u arhivi na zvaničnom sajtu ESC. Svaka promena u odnosu na konflikt interesa koja se pojavljuje tokom perioda pisanja preporuka ESC mora se notirati i obnoviti. Naučni odbor je u potpunosti finansiran od strane ESC bez učesća industrijskog zdravstva.

Komitet za praktične preporuke CPG u okviru ESC je bio koordinator i supervizor pripreme novih preporuka, koje su predložile ekspertske grupe i konsultativni odbori. Komitet je takođe odgovoran za sprovođenje (usvajanje) preporuka. CPG i spoljni saradnici, eksperti, su podrobno revidirali ESC preporuke. Posle adekvatne revizije preporuke su odobrene od strane eksperata i članova naučnog odbora. Finalni dokument je odobren za štampu u European Heart Journal.

Cilj obnovljenih preporuka nije bio samo integracija najnovijih istraživanja nego i stvaranja planova za edukaciju i implementaciju preporučenih programa. Za implementaciju preporuka su pripremljene skraćene (džepne) verzije preporuka, jezgroviti slajdovi, priručnici sa esencijama iz preporuka i elektronske verzije za digitalne aplikacije (smart phone). Ove verzije su skraćene tako da, ukoliko je potrebno, mogu se uvek pozvati i dopuniti sa kompletnom tekstulano verzijom preporuka koja je uvek besplatno dostupna na web sajtu ESC. Nacionalna

udruženja ESC su motivisana da primenjuju prevode i implementiraju ESC preporuke. Programi implementacije su potrebni jer je pokazano da tok i ishod bolesti značajno zavise od primene kliničkih preporuka.

Ankete i registratori su potrebni da verifikuju primenu preporuka u svakodnevnoj praksi, objedinjujući tako kliničko istraživanje, pisanje preporuka i njihovu implementaciju u kliničkoj praksi.

Preporuke, svakako, ne mogu da zanemare individualnu odgovornost lekara-profesionalca da donese odgovarajuću odluku u slučaju pojedinačnog bolesnika, u dogovoru sa samim bolesnikom posebno kada je neophodan poseban oprez i zaštita. Takođe odgovornost lekara profesionalca se ogleda i u poštovanju pravila i regulativa koji se odnose na lekove i na pomoćna sredstva u vreme preskripcije.

Sledeće tabele pokazuju klase preporuka i nivo dokaza koji su korišćeni u daljem tekstu.

**Tabela 1.** Klase preporuka

Klase preporuka	Definicija
Klasa I	Postoje dokazi i/ili opšta saglasnost da je određeni tretman ili procedura delotvorna, korisna, efikasna.
Klasa II	Postoje protivrečni dokazi i/ili različiti stavovi o korisnosti/efikasnosti određenog tretmana ili procedure
Klasa IIa	Najveći broj dokaza/stavova govori u prilog korisnosti/efikasnosti
Klasa IIb	Korisnost/efikasnost je mnogo manje zasnovana na dokazima/stavovima
Klasa III	Postoje dokazi ili opšta saglasnost da određeni tretman ili procedura nije korisna/efikasna i u nekim slučajevima može biti štetna

**Tabela 2.** Nivo dokaza

Nivo dokaza A	Dokazi potiču iz više randomizovanih kliničkih studija ili meta-analiza
Nivo dokaza B	Dokazi potiču iz jedne randomizovane kliničke studije ili velikih nerandomizovanih studija
Nivo dokaza C	Konsenzus ili mišljenje eksperata i/ili male studije, retrospektivne studije, registri

## 2. Uvod

Plućna hipertenzija (PH) je patofiziološki poremećaj koji koji može obuhvatiti više kliničkih stanja i komplikovati većinu kardiovaskularnih i plućnih bolesti. Sastav eksperata zaduženih za ovaj vodič, odražava multidisciplinarnu prirodu PH, uključujući članove različitih medicinskih društava, asocijacija i radnih grupa. Sadašnjem dokumentu prethode dva ESC i ERS vodiča, objavljenih 2004. i 2009. godine, koji su se fokusirali na kliničko rešavanje PH. Izvršen je Detaljan pregled literature, izvršen je od strane MEDLINer, iz baze MEDLINE u cilju pronalazanja novih studija od 2009., a vezanih za temu PH. Eksperti su odabrali studije na osnovu značajnosti i pode-

snosti. Glavne promene i adaptacije u poređenju sa ESC i ERS vodičima iz 2009. su sledeće:

- Struktura sadržaja je pojednostavljena, sa tri početna opšta poglavlja koja uključuju klasifikaciju, osnovne aspekte i diferencijalne dijagnoze, dva poglavlja za plućnu arterijsku hipertenziju (PAH) i po jedno poglavlje za PH uzrokovanu slabošću levog srca (LHD), plućnom bolešću i/ili hipoksijom, hroničnom plućnom tromboembolijskom hipertenzijom (CTEPH) i nejasnim i/ili multifaktorijalnim mehanizmima.

- Usvojene su nove formulacije i parametri za hemodinamsku definiciju podgrupa postkapilarne PH. Plućni vaskularni otpor (PVR) je uključen u hemodinamsku definiciju PAH.

- Ažurirana je klinička klasifikacija za odrasle i pedijatrijske pacijente.

- Prijavljen je napredak u oblasti patologije, patobiologije, genetike, epidemiologije i faktora rizika.

- Obezbeđen je ažurirani dijagnostički algoritam u posebnom poglavlju i predložene nove skrining strategije u web dodatku.

- U dijagnostičkim i terapijskim algoritmima naglašena je važnost ekspertskih referentnih centara u vođenju pacijenata sa PH.

- Prijavljene su novine u evaluaciji ozbiljnosti PAH, lečenju i ciljevima lečenja, uključujući kombinaciju terapije i dva nedavno odobrena leka. Terapijski algoritmi su ažurirani u skladu sa tim.

- Ažurirana su poglavlja o PH uzrokovanj LHD i plućnim bolestima. Termin „disproporcionalna PH», napušten je u oba slučaja.

- Prijavljeni su novi dijagnostički i terapijski algoritmi u poglavlju CTEPH, koji obuhvataju opšte kriterijume za operabilnost i plućnu balon angioplastiku (BPA) i nedavno odobrene lekove.

- Dodato je kratko poglavlje o PH nejasne etiologije i/ili PH uzrokovanj multifaktorijalnim mehanizmima.

### 3. Definicije i klasifikacije

#### 3.1. Definicije

PH se definiše kao povećanje srednjeg plućnog arterijskog pritiska (PAPm)  $\geq 25$  mmHg u miru, procenjeno kateterizacijom desnog srca (RHC).<sup>1</sup> Dostupni podaci pokazali su da je normalna vrednost PAPm u miru  $14 \pm 3$  mmHg sa gornjom granicom od 20 mmHg.<sup>1,2</sup> Klinička značajnost vrednosti PAPm između 21 i 24 mmHg je još uvek predmet tumačenja. Pacijente sa plućnim arterijskim pritiskom u ovom opsegu treba pažljivo pratiti jer su pod rizikom za razvoj PAH [npr. pacijenti sa bolešću vezivnog tkiva (CTD) ili članovi porodice pacijenta sa naslednom PAH (HPAH)].<sup>1</sup>

U nedostatku pouzdanih podataka koji definišu koji nivo naporom indukovanih promena vrednosti PAPm ili PVR ima prognostički uticaj, entitet bolesti 'PH izazvana naporom' ne može biti definisan i ne treba ga koristiti. Nedavna retrospektivna studija predložila je definiciju PH izazvane naporom u kombinaciji sa PAPm i ukupnim PVR, ali još uvek nema objavljenih rezultata prospektivne studije.<sup>3</sup>

Termin PAH opisuje grupu pacijenata sa PH koji se hemodinamski karakterišu prisustvom prekapilarne PH, definisane plućnim arterijskim wedge pritiskom-pritisak u plućnim kapilarima (PAWP)  $\leq 15$  mmHg i PVR  $> 3$  Wood jedinice (WU) u odsustvu drugog uzroka prekapilarne PH kao što je PH uzrokovana bolestima pluća, CTEPH ili drugim retkim bolestima.<sup>1</sup>

Prema različitim kombinacijama PAP, PAWR, minutnog volumena (MV) gradijenta dijastolnog pritiska i PVR, procenjenih u stabilnim kliničkim stanjima, različite definicije PH pokazane se u Tabeli 3 zajedno sa odgovarajućom kliničkom klasifikacijom (Tabela 4).<sup>1,4</sup> Razlozi zbog kojih su ažurirane definicije postkapilarne PH, prikazani su u posebnom odeljku. **(8.0).**

#### 3.2. Klasifikacije

Klinička klasifikacija PH namenjena je da grupiše različita klinička stanja u pet grupa prema sličnosti kliničke prezentacije, patološkim nalazima, hemodinamskim karakteristikama i strategiji lečenja.<sup>5</sup> Klinička klasifikacija će možda biti ažurirana kada budu dostupni novi podaci ili kada se razmotre novi klinički entiteti. Sveobuhvatna verzija kliničke klasifikacije predstavljena je u Tabeli 4.<sup>6</sup> Skraćena verzija dostupna je u web dodatku (Web Tabela I).

Novine su sledeće:

- Nova stanja koja se često nalaze kod dece, uključena su u različite kliničke grupe u cilju obezbeđivanja sveobuhvatne klasifikacije koja odgovara i odraslima i pedijatrijskim pacijentima.

- Nedavno identifikovane genske mutacije uključene su u HPAH podgrupu kliničke grupe 1 (PAH). Nove mutacije se ređe u poređenju sa tradicionalnim mutacijama na morfogenetskom protein receptoru za kost 2 (BMPR2) (Tabela 4).

- Izgleda se prekapilarna PH udružena sa hroničnom hemolitičkom anemijom značajno razlikuje od drugih formi PAH prema patološkim nalazima (odsustvo pleksiformnih lezija), hemodinamskim karakteristikama (nizak PVR i visok CO/MV) i odgovoru na PAH specifičnu terapiju (nema pokazatelja efikasnosti). Zato su ova klinička stanja prebačena iz prve grupe (PAH) u petu grupu (nejasni i/ili multifaktorijalni mehanizmi).

- Grupa 1' [plućna venookluzivna bolest (PVOD) i/ili plućna kapilarna hemangiomatoza (PCH)] proširena je i uključuje idiopatsku, naslednu, lekovima, toksinima i zračenjem indukovanu i udružene forme.

- Perzistentna PH novorođenčadi (PPHN) obuhvata heterogenu grupu stanja koja se mogu razlikovati od klasične PAH. Zbog toga je PPHN subkategorizovana kao grupa 1''.<sup>7-9</sup>

- Pedijatrijske bolesti srca, kao što je nasledna ili stečena obstrukcija izlaznog ili ulaznog trakta leve komore i nasledne kardiomiopatije, uključene se u drugu grupu (PH uzrokovana slabošću levog srca LHD).

- Nisu predložene promene za treću grupu (PH uzrokovana bolestima pluća i/ili hipoksijom).

- Grupa 4 je reimenovana u 'CTEPH i ostale opstrukcije plućne arterije (PA)' koja uključuje CTEPH, plućni angiosarkom, druge intravaskularne tumore, arteritis, nasledne stenoze plućne arterije i parazite (Tabela 4).

• Segmentna PH viđena je u manjim plućnim poljima perfundovanih iz aorto-plućnih kolaterala kod kongenitalnih bolesti srca kao što je pulmonalna ili trikuspidna atrezija. Ova veoma neobična hemodinamska stanja uključena su u 5 grupu (nejasna i/ili multifaktorijalni mehanizmi)

Pojedine patološke i patofiziološke informacije o kliničkim grupama date su u web dodatku.

Važne patofiziološke i kliničke definicije date su u Tabeli 5. Klinička klasifikacija PAH udružene sa kongenitalnim srčanim oboljenjima (CHD) data je u Tabeli 6.

Anatomska-patofiziološka klasifikacija kongenitalnih sistemsko-plućnih šantova udruženih sa PAH prezentovana je u Web tabeli II. Lista razvojnih plućnih bolesti udruženih sa PH data je u Web tabeli III.

**Tabela 3.** Hemodinamska definicija plućne hipertenzije

Definicija	Karakteristike <sup>a</sup>	Kliničke grupe <sup>b</sup>
PH	PAP <sub>m</sub> ≥25mmHg	Sve
Prekapilarna PH	PAP <sub>m</sub> ≥25mmHg PAWP≤15mmHg	1. Plućna arterijska hipertenzija 3. PH uzrokovana plućnim bolestima 4. Hronična tromboembolijska PH 5. PH sa nejasnim i/ili multifaktorijalnim mehanizmima
Postkapilarna PH	PAP <sub>m</sub> ≥25mmHg PAWP>15mmHg	2. PH uzrokovana bolestima levog srca
Izolovana postkapilarna PH (Ipc-PH)	DPG<7mmHg i/ili PVR≤3WU <sup>c</sup>	5. PH sa nejasnim i/ili multifaktorijalnim mehanizmima
Kombinovana postkapilarna i prekapilarna PH (Cpc-PH)	DPG≥7mmHg i/ili PVR>3WU <sup>c</sup>	

CO=minutni volumen; DPG=gradijent dijastolnog pritiska (dijastolni PAP-srednja vrednost PAWP); mPAP=srednja vrednost plućnog arterijskog pritiska; PAWP=plućni arterijski wedge pritisak; PH=plućna hipertenzija; PVR=plućni vaskularni otpor; WU=Wood jedinica.

<sup>a</sup>Sve vrednosti merene u miru, videti odeljak 8.0,

<sup>b</sup>Prema tabeli 4, <sup>c</sup>Wood jedinice imaju prednost prema dynes.s.cm<sup>-5</sup>.

**Tabela 4.** Sveobuhvatna klinička klasifikacija plućne hipertenzije (ažurirano prema Simonneau i sar5)

<b>I. Plućna arterijska hipertenzija</b>
I.1 Idiopatska
I.2 Nasledna
I.2.1 BMPR2 mutacija
I.2.2 Drzge mutacije
I.3 Uzrokovana lekovima i toksinima
I.4 Udružena sa:
I.4.1 Bolesti vezivnog tkiva
I.4.2 Infekcijom virusom humane imunodeficijencije (HIV)
I.4.3 Portnom hipertenzijom
I.4.4 Kongenitalnim srčanim bolestima (Tabela 6)
I.4.5 Šistozomijazom
<b>I' Plućna venookluzivna bolest i/ili plućna kapilarna hemangiomatoza</b>
I'.1 Idiopatska
I'.2 Nasledna
I'.2.1 EIF2AK4 mutacija
I'.2.2 Druge mutacije
I'.3 Uzrokovana lekovima, toksinima i zračenjem
I'.4 Udružena sa
I'.4.1 Bolesti vezivnog tkiva
I'.4.2 HIV infekcijom
<b>I'' Perzistentna plućna hipertenzija novorođenčadi</b>
<b>2. Plućna hipertenzija uzrokovana slabošću levog srca</b>
2.1 Sistolna disfunkcija leve komore
2.2 Dijastolna disfunkcija leve komore
2.3 Valvularne bolesti
2.4 Kongenitalne/stečene obstrukcije izlaznog/ulaznog trakta leve komore i kongenitalne kardiomiopatije
2.5 Kongenitalne/stečene stenoze plućnih vena
<b>3. Plućna hipertenzija uzrokovana plućnim bolestima i/ili hipoksijom</b>
3.1 Hronična opstruktivna bolest pluća
3.2 Intersticijalne bolesti pluća
3.3 Druge plućne bolesti sa mešovitim restriktivnim i opstruktivnim poremećajima
3.4 Poremećaji disanja povezani sa spavanjem
3.5 Alveolarna hipoventilacija
3.6 Hronična izloženost velikim visinama
3.7 Razvojna plućna bolest (Web tabela III)
<b>4. Hronična tromboembolijska plućna hipertenzija i druge opstrukcije plućne arterije</b>
4.1 Hronična tromboembolijska plućna hipertenzija
4.2 Druge opstrukcije plućne arterije
4.2.1 Angiosarkom
4.2.2 Drugi intravaskularni tumori
4.2.3 Arteritis
4.2.4 Kongenitalne stenoze plućne arterije
4.2.5 Paraziti (hidatidoza)
<b>5. Plućna hipertenzija sa nejasnim i/ili multifaktorijalnim mehanizmima</b>
5.1 Hematološki poremećaji: hronična hemolitička anemija, mijeloproliferativne bolesti, splenektomija
5.2 Sistemske bolesti: sarkoidoza, plućna histiocitoza, limfangioleiomiomatoza, neurofibromatoza
5.3 Metabolički poremećaji: bolest deponovanja glikogena, Gaucher-ova bolest, tireoidni poremećaji
5.4 Ostalo: plućna tumorska trombotična mikroangiopatija, fibrozirajući medijastinitis, hronična bubrežna slabost (sa/bez dijalize), segmentna plućna hipertenzija

BMPR2 = morfogenetski proteinski receptor za kost tip 2; EIF2AK4 = eukariotski faktor inicijacije translacije 2 alfa kinaze 4; HIV=humani virus imunodeficijencije.

**Tabela 5.** Važne patofiziološke i kliničke definicije

1. Plućna hipertenzija (PH) je hemodinamsko i patofiziološko stanje koje se definiše kao povećanje srednjeg plućnog arterijskog pritiska $\geq 25$ mmHg u miru, izmereno desnom kateterizacijom srca (Tabela 3). PH se može naći u brojnim kliničkim stanjima (Tabela 4).
2. Plućna arterijska hipertenzija (PAH, grupa I) je kliničko stanje koje se karakteriše prisustvom prekapilarne PH (Tabela 3) i plućnog vaskularnog otpora $>3$ Wood jedinice, u odsustvu drugih uzroka prekapilarne PH kao što je PH uzrokovana bolestima pluća, hronična tromboembolijska PH ili druge retke bolesti (Tabela 4). PAH obuhvata različite forme koje imaju sličnu kliničku sliku i naizgled identične patološke promene u plućnoj mikrocirkulaciji (Tabela 4).
3. Nema dovoljno podataka da podrži definiciju 'PH uzrokovane naporom'.

**Tabela 6.** Klinička klasifikacija plućne arterijske hipertenzije udružene sa kongenitalnim bolestima srca

<b>1. Eisenmengerov sindrom</b> Obuhvata sve velike intra i ekstra kardijalne defekte koji počinju kao sistemsko plućni šantovi i progrediraju vremenom do značajnog porasta PVR i do reverznog (plućno sistemskog) ili bidirekcionog šanta; obično su prisutni cijanoza, sekundarna eritrocitoza i zahvatanje više organa.
<b>2. PAH udružena sa prevalentnim sistemsko plućnim šantovima</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Korektibilna</li> <li>• Nekorektibilna</li> </ul> Obuhvata umerene i velike defekte; PVR je malo do umereno povećana, i dalje je sistemsko plućni šant, cijanoza u miru nije uobičajena.
<b>3. PAH sa malim/slučajnim defektima<sup>b</sup></b> Značajni porast PVR u prisustvu malih kardijalnih defekata (obično ventrikularni septalni defekt $<1$ cm i atrijalni septalni defekt $<2$ cm efektivnog prečnika procenjeno ultrazvukom), koji sami ne doprinose razvoju povišenog PVR; klinička slika je slična idiopatskoj PAH. Zatvaranje defekata je kontraindikovano.
<b>4. PAH nakon korekcije defekta</b> Urađena je korekcija kongenitalne srčane mane ali PAH perzistira ili odmah nakon korekcije ili se razvija mesecima ili godinama nakon korekcije u odsustvu značajnih postoperativnih hemodinamskih lezija.

PAH=plućna arterijska hipertenzija; PVR= plućni vaskularni otpor. <sup>a</sup>Hirurški ili perkutanom intravaskularnom procedurom <sup>b</sup>Veličina se odnosi na odrasle pacijente. Međutim, takođe i kod odraslih, običan dijametar može biti nedovoljan za definisanje hemodinamske značajnosti defekta i treba izmeriti gradijent pritiska, veličinu šanta i pravac, kao i odnos plućno sistemskog protoka (Web tabela III).

## 4. Epidemiologija i genetika plućne hipertenzije

### 4.1 Epidemiologija i faktori rizika

Podaci u literaturi o incidenci PH na globalnom nivou su siromašni. U Velikoj Britaniji je prevalenca 97 slučajeva prema milion sa odnosom žene-muškarci 1.8. Smrtnost u USA prema starosti iznosi 4.5 i 12.3 na 100.000 populacije. Komparativni epidemiološki podaci o prevalenci u različitim grupama PH nisu dostupni, ali je sigurno da

je LHD (grupa 2) najčešći uzrok PH, iako značajna PH ovde nije uobičajena. Iako pacijenti koji pripadaju grupama 2 i 3 predstavljaju važan deo kliničke prakse, neproporcionalno je malo informacija o demografskim i kliničkim karakteristikama ovog dela PH populacije, ukazujući da baza podataka može biti korisna ovim grupama. Globalno, PAH udružena sa šistozomijazom i PH povezana sa izloženošću velikim visinama značajna su briga čovečanstva.

- Grupa 1 (PAH): Nekoliko registara je zabeležilo epidemiologiju PAH.<sup>10-12</sup> Najniža prevalenca PAH i idiopatske PAH (IPAH) je 15 slučajeva i 5.9 na milion odrasle populacije. Najniža incidenca PAH je 2.4 slučaja na milion odraslih godišnje. U Evropi, prevalenca i incidenca PAH su u opsegu 15-60 na milion populacije i 5-10 slučajeva na milion godišnje.<sup>11</sup> U registrima, oko polovina PAH pacijenata ima idiopatsku, naslednu ili lekovima uzrokovanu PAH. U podgrupi stanja udruženih sa PAH (APAH), vodeći uzrok je CTD, uglavnom sistemski skleroza (SSc).<sup>10</sup>

PAH se može pojaviti u različitim oblicima u zavisnosti od udruženih kliničkih stanja.<sup>13</sup> IPAH odgovara sporadičnoj bolesti, bez ikakve porodične istorije PAH ili poznatog provokativnog faktora. Dok je prosečna starost pacijenata sa IPAH prema prvom US National Institutes of Health registru, iz 1981. godine, 36 godina, sada se PAH češće registruje kod starijih pacijenata, sa prosečnom starošću između 50 i 65 godina u trenutku postavljanja dijagnoze. Nadalje, predominantnost ženskog pola jako varira među registrima i možda neće biti prisutna među starijim pacijentima, a preživljavanje se vremenom poboljšalo.

Faktori rizika za razvoj PAH su identifikovani i definisani kao bilo koji faktor ili stanje za koje se sumnja da ima predisponirajuću ili olakšavajuću ulogu u razvoju bolesti. Faktori rizika su klasifikovani na definitivne, verovatne ili moguće, zasnovane na jačini njihove udruženosti sa PH i uloge mogućeg uzroka.<sup>13</sup> Definitivna udruženost je priznata u slučaju ili epidemije kao što je pokazano u slučaju lekova koji suprimiraju apetit, ili ako velike, multicentrične, epidemiološke studije pokažu povezanost između kliničkog stanja ili leka i PAH. Verovatna udruženost je priznata ako kontrolisana studija jednog centra ili multiple serije slučajeva pokažu povezanost ili ako se klinički i hemodinamski oporavak desi nakon prestanka izlaganja, kao što se desilo u desatinib indukovanj PAH. Moguća udruženost može biti pretpostavljena, na primer, za lekove sa sličnim mehanizmom delovanja kao što imaju oni u kategoriji definitivni ili verovatni ali koji još nisu proučavani, kao što su lekovi za lečenje poremećaja nedostatka pažnje. Definitivni klinički faktori nabrojani su u APAH u tabeli 4, a nivo rizika različitih lekova i toksina u tabeli 7.<sup>6,14-16</sup>

- Grupa 2 (PH uzrokovana LHD): prevalenca PH kod pacijenata sa hroničnom srčanom slabošću raste sa progresijom funkcionalnog pogoršanja. Do 60% pacijenata sa teškom sistolnom disfunkcijom leve komore (LV) i do 70% pacijenata sa očuvanom ejectionom frakcijom može se prezentovati sa PH. Kod valvularnih bolesti levog srca, prevalenca PH raste sa porastom težine defekta i simptoma. PH se praktično može naći kod svih pacijenata sa teškom simptomatskom bolesti mitralne valvule i kod do 65% onih sa simptomatskom aortnom stenozom.<sup>17-19</sup>

- Grupa 3 (PH uzrokovana plućnim bolestima i/ili hipoksemijom): blaga PH je uobičajena i kod teške intersticijalne bolesti pluća i kod teške hronične opstruktivne bolesti pluća (COPD),<sup>20</sup> dok je teška PH neuobičajena.<sup>21</sup> Teška PH se može videti u kombinovanom emfizem/fibroznom sindromu, gde je prevalenca PH visoka.<sup>22</sup>

- Grupa 4 [CTEPH i druge opstrukcije PH]: u španjskom registru PH, prevalenca i incidenca CTEPH su bile 3.2 slučaja na milion i 0.9 na milion godišnje.<sup>23</sup> Iako je prevalenca CTEPH od 3.8% prijavljena kod pacijenata koji su preboleli akutnu plućnu emboliju (PE), prava incidenca CTEPH nakon akutne PE je niža, od 0.5 do 2%.<sup>24</sup> Istorija akutne PE prijavljena je kod 74.8% pacijenata iz internacionalnog CTEPH registra.<sup>25</sup> Udružena stanja obuhvataju trombofilijske poremećaje (lupus antikoagulant/antifosfolipidna antitela, nedostatak proteina S i C, aktivirana rezistencija proteina C uključujući faktor V Leiden mutaciju, mutaciju gena za protrombin, nedostatak antitrombina III i povišen faktor VIII) kod 31.9% pacijenata i splenektomiju kod 3.4%.

**Tabela 7.** Ažurirani nivoi rizika lekova i toksina koji indukuju plućnu arterijsku hipertenziju

Definitivni	Verovatni	Mogući
-Aminorex -Fenilfluramin -Dexfenilfluramin -Toksična uljana repica -Benfluorex -Selektivni inhibitor preuzimanja serotonina <sup>a</sup>	-Amfetamini -Dasatinib -L-triptofan -Metamfetamini	-Kokain -Fenilpropanolamin -Kantarion -Lekovi slični amfetaminu -Interferon $\alpha$ i $\beta$ -Neki hemioterapeutske agensi kao što su alkilirajući agensi (mitomicin C, ciklofosamid) <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Povećan rizik perzistentne plućne hipertenzije kod novorođenčadi čije su majke uzimale selektivne inhibitore preuzimanja serotonina.

<sup>b</sup> Alkilirajući agensi su moguć uzrok plućne veno-okluzivne bolesti.

## 4.2. Genetika

- Grupa 1 (PAH): heterozigot BMPR2 mutacije postojе kod oko 75% familijarnih PAH i kod oko 25% naizgled sporadičnih PAH.<sup>26</sup> BMPR2 kodira tip 2 receptora za morfogenetske proteine kosti koji učestvuju u kontroli proliferacije vaskularnih ćelija. Mutacije gena koje kodiraju aktivni receptor-like kinaza 1 i endoglin, identifikovani su kod PAH pacijenata sa ličnom i porodičnom istorijom naslednih hemoragijskih teleangiektazija, kao i BMPR18 i SMAD9, podržavajući značajnu ulogu transformišućeg faktora rasta  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) kod članova porodice sa PAH.<sup>26</sup> Sekvenciranjem celog egzoma identifikovane su retke heterozigotne mutacije za gene koji kodiraju proteine kao što je kaveolin 1 (CAV1) i podfamilija kalijumskih kanala K član 3 (KCNK3).<sup>26,27</sup>

- Grupa 1: Nasledna PVOD/PCH je otkrivena kod porodica sa istom krvnom grupom ukazujući na recesivnu transmisiju. Čitava sekvenca genoma pokazuje da su bialelne mutacije kod eukariota faktora inicijacije translacije 2 alfa kinaze 4 (EIF2AK4) prisutne u svim porodičnim PVOD/PCH i u 25% histološki potvrđenih sporadičnih PVOD/PCH.<sup>28</sup> EIF2AK4 kodira serin-treonin kinazu prisutnu kod svih eukariota, što može indukovati

promene u genskoj ekspresiji kao odgovor na deprivaciju amino kiseline.

- Grupa 2 (PH uzrokovana LHD): nije identifikovana specifična genetska povezanost.<sup>18</sup>

- Grupa 3 (PH uzrokovana plućnim bolestima i/ili hipoksemijom): Genski polimorfizam može doprineti utvrđivanju težine PH kod hipoksemičnih pacijenata sa COPD.<sup>29</sup>

- Grupa 4 (CTEPH i druge opstrukcije PA): nisu detektovane specifične genske mutacije koje doprinose razvoju CTEPH.

- Grupa 5 (PH sa nejasnim i/ili multifaktorijalnim mehanizmima): Heterogenost ove grupe onemogućava odgovarajući opis genetike, epidemiologije i faktora rizika u ovom vodiču.

## 5. Dijagnoza plućne hipertenzije

### 5.1 Dijagnoza

Postavljanje dijagnoze PH zahteva najpre klinički sumnju zasnovanu na simptomima i fizikalnom nalazu, kao i sprovođenje niza dijagnostičkih procedura u cilju potvrđivanja hemodinamskih kriterijuma i opisivanja etiologije kao i funkcionalne i hemodinamske ozbiljnosti stanja. Interpretacija sprovedenog ispitivanja zahteva eksperte iz oblasti kardiologije, imidžinga i pulmologije i daće najbolje rezultate ako o tome diskutuje multidisciplinarni tim. Ovo je posebno važno za identifikovanje pacijenata koji imaju više od jednog uzroka PH. Glavni uzrok PH treba da bude utvrđen prema kliničkoj klasifikaciji datoj u tabeli 4. Algoritam za postavljanje dijagnoze pokazan je na slici 1.

#### 5.1.1 Klinička prezentacija

Simptomi PH nisu specifični i uglavnom su posledica progresivne disfunkcije desne komore (RV). Početni simptomi se tipično javljaju u naporu. Obuhvataju nedostatak vazduha, malaksalost, slabost, anginu i krizu svesti. Ređe se javljaju suv kašalj i naporom uzrokovana mučnina i povraćanje. Simptomi u miru se javljaju kada je bolest uznapredovala. Distenzija trbuha i oticanje nogu razvijaju se sa progresijom slabosti RV. Prezentacija PH može biti određena bolestima koje su je uzrokovale ili koje su udružene sa PH kao i bilo koje druge prateće bolesti.

Kod nekih pacijenata, klinička prezentacija može biti povezana sa mehaničkim komplikacijama PH i poremećanom distribucijom krvi u plućnom vaskularnom koritu. Obuhvata hemoptizije uzrokovane rupturom hipertrofičnih bronhijalnih arterija i simptome koji se pripisuju dilataciji plućne arterije kao što je promuklost uzrokovana kompresijom levog rekurentnog laringealnog nerva, vizing uzrokovan kompresijom velikog disajnog puta i anginozne tegobe usled ishemije miokarda uzrokovane kompresijom glavnog stabla koronarne arterije. Značajna dilatacija PA može dovesti do rupture ili disekcije, sa simptomima i znacima tamponade srca.

Fizikalni znaci koji se javljaju kod PH su levo parasteralno podizanje, akcentovana pulmonalna kompenenta drugog srčanog tona, S3 galop nad desnim srcem, sistolni šum trikuspidne regurgitacije i dijastolni šum pulmo-



nalne regurgitacije. Povišen jugularni venski pritisak, hepatomegalija, ascit, periferni edemi i hladni ekstremiteti javljaju se kod pacijenta sa uznapređovalom bolesti. Vizing i pukoti su obično odsutni.

Klinički pregled može da ukaže na skriveni uzrok PH. Teleangiektazije, ulceracije na prstima i sklerodaktilija viđaju se kod sistemske skleroze, inspirijumski pukoti mogu ukazati na intersticijalnu plućnu bolest, a spider nevusi, atrofija testisa i palmarni eritem ukazuju na oboljenje jetre. Kada imamo maljičaste prste treba razmotriti PVOD, cijanotičnu CHD, intersticijalnu bolest pluća ili oboljenje jetre.

### 5.1.2 Elektrokardiogram

Elektrokardiogram (EKG) može govoriti u prilog PH, ali normalan EKG ne isključuje dijagnozu. Patološki EKG je češći kod teške nego kod umerene PH. Promene na EKG-u uključuju P pulmonale, devijaciju osovine udesno, hipertrofiju RV, opterećenje RV, blok desne grane, produžen QTc. Dok hipertrofija RV ima nedovoljnu senzitivnost (55%) i specifičnost (70%) za skrining, opterećenje RV je senzitivniji znak.<sup>30</sup> Proširenje QRS kompleksa i produženje QTc intervala ukazuje na teško oboljenje.<sup>31,32</sup> Diferencijalna dijagnoza na osnovu EKG-a može biti i ishemija miokarda anterolateralno. Nasuprot PH, EKG promene kod miokardne ishemije češće pogađaju lateralne i inferiorno odvođe, a kada su prisutne u anteriornim odvodima obično su praćene Q zubcem u V1-V3 i retko uzrokuju devijaciju osovine udesno.

Supraventrikularne aritmije mogu se javiti u uznapređovanoj bolesti, posebno arijalni flater i arijalna fibrilacija sa zajedničkom incidencom kod 25% pacijenata nakon 5 godina.<sup>33</sup> Pretkomorske aritmije kompromituju udarni volumen srca i skoro uvek dovode do kliničkog pogoršanja. Komorske aritmije su retke.

### 5.1.3 Radiografija srca i pluća

U 90% pacijenata se IPAH radiografija srca i pluća je patološka u trenutku postavljanja dijagnoze.<sup>34</sup> Kod pacijenta sa PAH postoji proširenje plućne arterije u hilusima, uz gubitak periferne vaskularne mreže. Uvećanje desne pretkomore i komore se viđa u uznapređovanim slučajevima. Radiografija doprinosi diferencijalnoj dijagnozi PH ukazujući na bolest pluća (grupa 3, tabela 4) ili plućnu vensku kongestiju uzrokovanu LHD (grupa 2, tabela 4). Radiografija takođe može pomoći u razlikovanju arterijske i venske PH pokazujući povećan ili smanjen odnos arterija:vena.<sup>35</sup>

Na kraju, stepen PH ne korelira sa stepenom radiografskih poremećaja. Kao i za EKG, normalna radiografija srca i pluća ne isključuje PH.

### 5.1.4 Plućni funkcionalni testovi i arterijska gasna razmena

Plućni funkcionalni testovi i arterijska gasna razmena mogu da doprinesu otkrivanju oboljenja disajnih puteva i parenhima pluća. Pacijenti sa PAH obično imaju blago do umereno smanjene plućne volumene u zavisnosti od težine bolesti.<sup>36,37</sup> Iako difuzioni kapacitet može biti normalan u PAH, većina pacijenata ima smanjen plućni di-

fuzioni kapacitet za ugljen monoksid (DLCO). Nizak DLCO, definisan kao <45% od predviđenog, udružen je sa lošim ishodom.<sup>36,37</sup> Diferencijalna dijagnoza niskog DLCO u PAH uključuje PVOD, PAH udruženu sa sistemskom sklerozom i parenhimsku bolest pluća. Iako je opstrukcija disajnog puta neuobičajena, može se naći periferna opstrukcija. Zahvaljujući alveolarnoj hiperventilaciji u miru, arterijski pritisak kiseonika (PaO<sub>2</sub>) ostaje normalan ili diskretno snižen a arterijski pritisak ugljen dioksida (PaCO<sub>2</sub>) je smanjen.<sup>38</sup>

COPD kao uzrok hipoksične PH dijagnostikuje se postojanjem ireverzibilne opstrukcije disajnih puteva zajedno sa povećanim rezidualnim volumenom i smanjenim DLCO.<sup>39</sup> Arterijska gasna razmena kod pacijenata sa COPD pokazuje smanjenje PaO<sub>2</sub> sa normalnim ili povećanim PaCO<sub>2</sub>.<sup>40</sup> Smanjenje plućnih volumena u kombinaciji sa smanjenjem difuzionog kapaciteta za ugljen monoksid ukazuje na intersticijalnu bolest pluća.<sup>39</sup> Ozbiljnost emfizema i intersticijalne bolesti pluća može se dijagnostikovati kompjuterizovanom tomografijom (CT) sa visokom rezolucijom. Kombinacija emfizema i plućne fibroze može dati lažno normalan nalaz spirometrije, iako je DLCO uvek smanjen, što ukazuje da plućnu funkciju treba ispitati i van plućnog imidžinga.

Prevalenca noćne hipoksemije i centralne sleep apnee je visoka u PAH (70-80%).<sup>41,42</sup> Ukoliko postoji sumnja na opstruktivni sleep apnea sindrom ili hipoventilaciju, treba uraditi noćnu oksimetriju ili polisomnografiju.

### 5.1.5 Ehokardiografija

Transtoraksna ehokardiografija koristi se za procenu efekata PH na srce i procenu PAP uz pomoć Doplera. Ehokardiografiju treba uvek uraditi ukoliko se sumnja na PH, korisna je za postavljanje dijagnoze PH. Kada se razmatra lečenje PH, ehokardiografija sama nije dovoljna za donošenje odluke te je neophodna kateterizacija. Detaljni vodiči koji opisuju ehokardiografski pristup desnom srcu nalaze se u dokumentima datim od strane evropskog udruženja za kardiovaskularni imidžing (EACVI), registrovani ogranak ESC, čitalac se upućuje tamo za više informacija.<sup>43,44</sup>

Sistolni PAP se procenjuje na osnovu brzine mlaza trikuspidne regurgitacije (TRV) pritiska u desnoj pretkomori (RAP) prema Bernoulli jednačini. RAP se procenjuje na osnovu dijametra i varijacijama pri disanju dijametra donje šuplje vene (IVC): dijametar IVC <2.1cm sa inspiratornim kolapsom preko 50% ukazuje na normalan pritisak RA od 3mmHg (opseg od 0-5mmHg), dok dijametar IVC >2,1cm sa smanjenim inspiratornim kolapsom <50% ili manje od 20% pri normalnom inspirijumu ukazuje na visok pritisak u RA od 15mmHg (opseg od 10-20mmHg). U slučajevima kada dijametar IVC i kolaps ne odgovaraju prethodno navedenom, koristi se intermedijarna vrednost od 8mmHg (opseg 5-10mmHg). EACVI preporučuje takav pristup pre nego upotrebu fiksne vrednosti od 5-10mmHg za procenu sistolnog pritiska PA. Međutim, obzirom na nepreciznosti procene RAP i grešaka pri merenju, preporučuje se merenje kontinuiranim Doplerom brzine mlaza TRV (bez procene PASP) kao glavne varijable za procenu ehokardiografske verovatnoće PH.

Kada je brzinu mlaza TRV tehnički teže izmeriti (bla-

ga ili umerena trikuspidna regurgitacija) negde se koristi kontrastna ehokardiografija (npr. intravenska primena zasićenog fiziološkog rastvora), koja može poboljšati Dopler signal, dozvoljavajući merenje brzine mlaza. Nažalost, uprkos korelaciji između TRV i gradijenta pritiska trikuspidne regurgitacije, tačnost procene pritiska Doplerom podleže subjektivnim oscilacijama. Kod pacijenata sa teškom trikuspidnom regurgitacijom, TRV može biti značajno potcenjena i ne može se koristiti za isključenje PH. Takođe može biti i precenjena.<sup>44</sup> PH se ne može sa sigurnošću definisati cut-off vrednosti TRV. Zbog toga procena PAP zasnovana samo na Dopler merenjima transtoraksnom ehokardiografijom, nije odgovarajuća kao skrining za umerenu, asimptomatsku PH. Treba uvek tražiti druge dodatne ehokardiografske indekse na osnovu kojih se može posumnjati na PH.

**Tabela 8A.** Ehokardiografska verovatnoća plućne hipertenzije kod simptomatskih pacijenata sa sumnjom na PH

Brzina mlaza trikuspidne regurgitacije (m/s)	Prisustvo drugih eho 'PH znakova' <sup>a</sup>	Ehokardiografska verovatnoća plućne hipertenzije
≤2.8 ili nemerljiva	Ne	Niska
≤2.8 ili nemerljiva	Da	Intermedijarna
2.9-3.4	Ne	
2.9-3.4	Da	Visoka
>3.4	Nije potrebno	

PH=plućna hipertenzija; <sup>a</sup> Videti tabelu 8B.

Zaključci doneti ehokardiografskim ispitivanjem, treba da posluže za procenu verovatnoće PH. Ovaj ESC vodič ukazuje na verovatnoću PH zasnovanu na TRV u miru i postojećim dodatnim ehokardiografskim varijablama koje ukazuju na PH (Tabela 8A). Verovatnoća PH može biti visoka, intermedijarna i niska. U korelaciji sa kliničkim, ehokardiografski nalaz treba da odluči o potrebi za kateterizacijom srca kod pojedinih pacijenata. U cilju lakše procene i standardizacije verovatnoće PH, predloženo je nekoliko dodatnih ehokardiografskih znakova

**Tabela 9.** Ehokardiografska verovatnoća plućne hipertenzije i predloženo dijagnostičko vođenje kod simptomatskih pacijenata sa ili bez faktora rizika za plućnu arterijsku hipertenziju ili hroničnu tromboembolijsku plućnu hipertenziju

Ehokardiografska verovatnoća PH	Bez faktora rizika ili udruženih stanja za PAH ili CTEPH <sup>d</sup>	Klasa <sup>a</sup>	Nivo dokaza <sup>b</sup>	Sa faktorima rizika ili udruženim stanjima sa PAH ili CTEPH <sup>c</sup>	Klasa <sup>a</sup>	Nivo dokaza <sup>b</sup>	Reference <sup>c</sup>
Niska	Razmotriti alternativne dijagnoze	Ila	C	Razmotriti EHO praćenje	Ila	C	
Intermedijarna	Razmotriti alternativne dijagnoze i EHP praćenje	Ila	C	Razmotriti dalju procenu PH uključujući RHC <sup>e</sup>	Ila	B	45,46
	Razmotriti dalje ispitivanje PH <sup>e</sup>	Ilb					
Visoka	Preporučeno je dalje ispitivanje PH (uključujući RHC <sup>e</sup> )	I	C	Preporučeno je dalje ispitivanje PH uključujući RHC	I	C	

CTEPH=hronična tromboembolijska plućna hipertenzija; Echo=ehokardiografija; PAH=plućna arterijska hipertenzija; PH=plućna hipertenzija; RHC=kateterizacija desnog srca. <sup>a</sup> Klasa preporuka. <sup>b</sup> Nivo dokaza. <sup>c</sup> Reference koje podržavaju preporuke. <sup>d</sup> Ove preporuke ne primenjavati kod pacijenata sa difuznom plućnom bolesti parenhima ili sa bolešću levog srca. <sup>e</sup> U zavisnosti od prisustva faktora rizika za PH grupu 2,3 ili 5.

kao dodatak kriterijumu zasnovanom na TRV (Tabela 8B). Ovi znaci obezbeđuju procenu veličine i pritiska RV, brzinu protoka u RV, dijаметar PA i procenu RAP.<sup>43-45</sup> Njihovo merenje je definisano u preporukama koje je odobrila EACVI.<sup>43,44</sup>

**Tabela 8B.** Dodatni ehokardiografski znaci (pored brzine mlaza trikuspidne regurgitacije, Tabela 8A) koji se koriste za određivanje verovatnoće plućne hipertenzije

A: komore	B: plućna arterija	C: donja šuplja vena i desna pretkomora
Odnos desne komore i osnovnog dijametra leve komore >1.0		Dijametar donje šuplje vene >21mm sa smanjenjem inspiratornog kolapsa (<50% sniff?? Ili <20% pri normalnom inspirijumu)
		Površina desne pretkomore (end-sistola) >18cm <sup>2</sup>
	PA dijametar >25mm	

PA=plućna arterija, <sup>a</sup>Treba da postoje ehokardiografski znaci iz makar dve različite kategorije (A/B/C) sa liste kako bi povećali nivo ehokardiografske verovatnoće za plućnu hipertenziju.

Plan za dalje ispitivanje zasnovan na ehokardiografskoj verovatnoći PH prikazan je u Tabeli 9 za simptomatske pacijente. U Web dodatku je slična tabela ( Web tabela IX) koja služi za skrining za asimptomatske pacijente sa faktorima rizika ili za uzgredne nalaze na EKG-u ili snimku pluća koji ukazuju na mogućnost PH.

Ehokardiografija može pomoći i u otkrivanju uzroka suspektne ili potvrđene PH. Dvodimenzionalni, Dopler i kontrastni pregled može se identifikovati CHD. Veliki plućni protok na pulsnom Dopleru u odsustvu vidljivog šanta ili značajne dilatacije proksimalne PA kod umerene PH, može zahtevati transezofagealni pregled sa kontrastom ili magnetnu rezonancu srca (CMR) u cilju isključenja sinus venosus aatrijalnog septalnog defekta i/ili abnormalnog plućnog venskog protoka. U slučaju sumnje na dijastolnu disfunkciju LV, treba proceniti Dopler

ehokardiografske znake iako je njihova pouzdanost niska. RHC treba razmotriti kada je nakon neinvazivne dijagnostike dijagnoza nesigurna (videti odeljak 8.1). Praktični klinički značaj stres Dopler ehokardiografije za identifikaciju slučajeva PH ograničenih na fizičku aktivnost, nije potvrđen obzirom na nedostatak potvrđenih kriterijuma i prospektivnih podataka.

### 5.1.6 Ventilaciono-perfuziona scintigrafija pluća

Ventilaciono-perfuziona scintigrafija pluća (V/Q) može da posluži za otkrivanje CTEPH kod pacijenata sa PH. V/Q scintigrafija je bila skrining metoda izbora za otkrivanje CTEPH zbog visoke osetljivosti u poređenju sa CT plućnom angiografijom (CTPA), posebno u centrima bez iskustva.<sup>47</sup> Normalna ili V/Q scintigrafija niskog stepena verovatnoće efikasno isključuje CTEPH sa senzitivnošću od 90-100% i specifičnošću od 94-100%; međutim, većina V/Q scintigrama nije dijagnostička. Dok V/Q scintigrafija pluća može kod PAH biti normalna, može takođe pokazivati i male periferne mrljaste i nesegmentne perfuzione defekte. Međutim ovi mrljasti perfuzioni defekti se takođe mogu videti i u drugim plućnim vaskularnim bolestima kao što je PVOD. Iako se V/Q scintigrafija i dalje preporučuje kao skrining metoda izbora, često je zamenjena radiografijom grudnog koša ili CT-om pluća visoke rezolucije, iako ovo nije zasnovano na dokazima. Takođe, CT ima prednost u mnogim centrima jer je dostupniji. Nekoliko studija je pokazalo da PET skener može biti superiorniji od V/Q scintigrafije i CTPA, ali ove rezultate čeka detaljnija evaluacija.<sup>48</sup> Nedavno, nove tehnike kao što je procena perfuzije trodimenzionalnom magnetnom rezonancom, predstavljene su kao podjednako senzitivne kao tradicionalna perfuziona scintigrafija kao skrining za CTEPH; MR se takođe može koristiti za procenu i ventilacije i perfuzije kod CTEPH, a kao metoda je bezbednija jer je se izvodi bez radijacije.<sup>49</sup>

### 5.1.7 Kompjuterizovana tomografija visoke rezolucije, kompjuterizovana tomografija sa kontrastom, i plućna angiografija

CT imidžing je široko rasprostranjena metoda koja obezbeđuje važne informacije o vaskularnim, srčanim, parenhimskim i medijastinalnim poremećajima. Može ukazati na dijagnozu PH (uvećanje PA ili RV), identifikovati uzrok PH kao što je CTEPH ili bolesti pluća, obezbediti ključke za određivanje podgrupe PAH (npr. dilatacija jednjaka u SSc ili kongenitalna srčana mana kao što je anomalna drenaža plućnih vena) i prognostičke podatke.<sup>50</sup>

CT-om se može posumnjati na PH kod simptomatskih pacijenata ili onih pregledanih zbog drugih indikacija, u slučaju povećanog PA dijametara ( $\geq 29$ mm) i ako je odnos dijametara plućne arterije i ascedentne aorte  $\geq 1.0$ . Ako je odnos između segmentnih i bronhijalnih arterija  $> 1:1$  u tri ili četiri lobusa, postoji visoka specifičnost za PH.<sup>51,52</sup>

CT visoke rezolucije daje detaljniji pogled na plućni parenhim i olakšava postavljanje dijagnoze intersticijalne bolesti pluća i emfizema. CT visoke rezolucije takođe može pomoći tamo gde postoji klinička sumnja na PVOD. Karakteristične promene intersticijalnog edema sa difuznim mrljasto mlečnim zamućenjem i istanjenim interlobularnim pregradama upućuju na dijagnozu PVOD; dodatni nalazi uključuju limfadenopatiju, pleuralne senke i izlive.

<sup>53</sup> Na plućnu kapilarnu hemangiomatozu ukazuju difuzno obostrano istanjene interlobularnih pregrada i prisustvo malih kružnih zamućenja centralno lokalizovanih u lobusu. Međutim, mrljasto mlečna zamućenja su prisutna i u PAH kod više od jedne trećine pacijenata.<sup>50</sup>

Kontrastna CT angiografija plućne arterije pomaže u dokazivanju operabilnost CTEPH. Može opisati tipične angiografske nalaze kod CTEPH, kao što je kompletna opstrukcija, grananje i mreže i poremećaje intime, sa istom tačnošću i preciznošću kao i digitalna subtraktivna angiografija.<sup>54,55</sup> Ovom tehnikom se mogu identifikovati kolaterale bronhijalnih arterija.

Tradicionalna plućna angiografija neophodna je kod većine pacijenata sa CTEPH kako bi bili identifikovani oni koji bi imali korist od plućne endarterektomije (PEA) ili BPA.<sup>56,57</sup> Angiografija se bezbedno izvodi sa iskusnim osobljem kod pacijenata sa teškom PH uz upotrebu modernog kontrasta. Angiografija može takođe biti korisna za procenu mogućih vaskularnih ili plućnih arteriovenskih malformacija, ali CT angiografija ima sličnu ili veću preciznost za obe dijagnoze, a manje je invazivna.<sup>58,59</sup>

### 5.1.8 Magnetna rezonanca srca (CMR)

CMR imidžing je precizan za procenu veličine, morfologije i funkcije RV i obezbeđuje neinvazivan pristup krvotoku, uključujući procenu udarnog volumena, minutnog volumena, komplijanse plućne arterije i mase RV.

Kod pacijenata sa sumnjom na PH, prisustvo produženog ispiranja kontrasta (gadolinijuma), smanjene komplijanse plućne arterije i retrogradnog protoka ima visoku prediktivnu vrednost za PH; međutim, nijedno pojedinačno CMR merenje, ne isključuje PH.<sup>60-62</sup> Kod pacijenata sa PH, CMR može takođe koristiti u slučajevima kada suspektna CHD nije ehokardiografski konkluzivna.

MR angiografija sa i bez kontrasta može koristiti u ispitivanju plućne vaskularne mreže kod pacijenata sa suspektnom CTEPH, posebno u kliničkim scenarijima kao što je suspektan hronični embolizam kod trudnica, kod mladih osoba, i kada je jodni kontrast kontraindikovano.<sup>63</sup>

CMR obezbeđuje korisne prognostičke podatke kod pacijenata sa PAH, na početku i za dalje praćenje.<sup>64-66</sup>

### 5.1.9 Laboratorijske analize i imunologija

Laboratorijske analize nisu korisne u postavljanju dijagnoze PH, ali su neophodne za identifikaciju etiologije nekih formi PH kao i oštećenja pojedinih organa. Kod svih pacijenata neophodna je rutinska biohemija, krvna slika i tireoidna funkcija kao i druge specifične analize. Hepatogram može biti poremećen zbog visokog venskog pritiska u jetri, bolesti jetre i/ili kao posledica terapije antagonistom endotelin receptora (ERA). Treba uraditi serološke testove za hepatitis ukoliko postoje kliničke abnormalnosti. Tireoidni poremećaji su uobičajeni kod PAH i mogu se razviti tokom napredovanja bolesti. Ovo treba uvek razmotriti u slučaju naglog pogoršanja.

Serološki testovi su neophodni u cilju otkrivanja skrivene CTD, hepatitisa ili HIVa. Do 40% pacijenata sa IPAH ima povišena antinuklearna antitela obično niskog titra (1:80). Treba tragati za SSc obzirom da ova bolest ima relativno visoku prevalencu u PAH. Ograničena skleroderma tipično ima antinuklearna antitela, uključujući

anticentromerna, dsDNA, anti-Ro, U3-RNP, B23, Th/To i U1-RNP. Difuzna skleroderma ima pozitivna U3-RNP.

Pacijentima sa CTEPH treba uraditi skrining za trombofiliju, uključujući antifosfolipidna antitela, antikardiolipinska antitela i lupus antikoagulant. Testiranje na HIV je obavezno kod pacijenata sa PAH. NT-proBNP može biti povišen kod pacijenata sa PH i nezavisan je faktor rizika.

#### 5.1.10 Ultrazvuk abdomena

Kao i laboratorijske analize, ultrazvuk abdomenamože biti koristan za identifikaciju nekih kliničkih entiteta udruženih sa PAH. UZ abdomena može da potvrdi ali ne i da isključi portnu hipertenziju. Upotreba kontrasta i dodatni kolor Dopler mogu poboljšati tačnost dijagnoze.<sup>67</sup> Portna hipertenzija može sa sigurnošću biti potvrđena ili isključena merenjem gradijenta između slobodnog venskog hepatičnog pritiska i pritiska okludirane vene, kateterizacijom desnog srca (RHC).<sup>68</sup>

#### 5.1.11 Kateterizacija desnog srca i vazoreaktivnost

RHC je neophodna za potvrđivanje dijagnoze PAH i CTEPH, za procenu težine hemodinamskog oštećenja i za izvođenje vazoreaktivnog testa plućne cirkulacije kod pojedinih pacijenata (Tabela 10). Kada se izvode u specijalizovanim centrima, ove procedure imaju nisku stopu morbiditeta (1.1%) i mortaliteta (0.055%).<sup>69</sup> Kateterizaciju levog srca kao dodatak RHC treba raditi kod pacijenata sa faktorima rizika za koronarnu bolest ili srčanom slabošću sa očuvanom ejakcionom frakcijom, kao i kod pacijenata sa ehokardiografskim znacima sistolne i/ili dijasistolne disfunkcije LV. Posebne preporuke za kateterizaciju kod pacijenata sa LHD ili plućnim bolestima opisane su u Tabelama 31 i 33. Merenje endijastolnog pritiska LV takođe je važno kako bi se izbegla greška pri razvrstavanju bolesnika [odsustvo faktora rizika sa srčanom slabost sa očuvanom ejakcionom frakcijom, normalna veličina leve pretkomore (LA) i odsustvo ehokardiografskih znakova povišenog pritiska punjenja LV].

Interpretaciju invazivne procene hemodinamike treba tumačiti zajedno sa kliničkom slikom i imidžingom, posebno ehokardiografijom. Kateterizaciju srca treba raditi nakon kompletiranja svih ostalih ispitivanja kako bi odgovorila na određena pitanja proistekla iz tih ispitivanja i kako bi se izbegla nepotrebna procedura kada je druga dijagnoza ustanovljena.

RHC je tehnički zahtevna procedura koja iziskuje obraćanje pažnje na detalje kako bi se došlo do klinički korisnih informacija. Kako bi se postigli rezultati visokog kvaliteta uz nizak rizik za pacijenta, proceduru je potrebno izvoditi u specijalizovanim centrima. Posebnu pažnju treba obratiti na sledeće:

- Transdjuser spoljnog pritiska treba zirovati na srednjoj torakalnoj liniji kod ležećeg pacijenta, na polovini između prednjeg sternuma i površine kreveta.<sup>70</sup> Ovo predstavlja nivo LA.

- Treba izmeriti pritisak u PA, plućnim kapilarima, RV i RA. Balon kateter se ubacuje u RA, odakle napreduje dok ne stigne do plućnih kapilara. Ponavljano naduvavanje i izduvavanje balona na kraju plućnih arterija treba izbegavati zbog rupture. PAWP odgovara pritisku u LA i treba ga izračunati kao srednju vrednost tri merenja. Uzimanje

uzorka krvi se takođe može razmotriti nakon naduvavanja balona na wedge poziciji u cilju potvrde tačnog merenja PAWP, obzirom da ima saturaciju koja odgovara onoj u sistemske cirkulaciji. Sva merenja treba uraditi na kraju normalnog ekspirijuma (zadržavanje daha nije neophodno). Alternativno, pretpostavljajući da se negativan inspiratorni i pozitivan ekspiratorni intratorakalni pritisci međusobno potiru, prosečna vrednost plućnih vaskularnih pritisaka izmerena tokom nekoliko respiratornih ciklusa je takođe prihvatljiva, izuzev u stanjima dinamske hiperinflacije.<sup>70</sup> Idealno treba štampati nalaze, pre nego imati zapise samo na monitoru. Treba zabeležiti neinvazivne pritiske izmerene tokom procedure, u slučaju kada nije rađena kateterizacija levog srca.

- Uzorak krvi za oksimetriju treba uzeti najmanje iz gornje i donje šuplje vene i PA. Takođe treba odrediti saturaciju kiseonikom (O<sub>2</sub>) iz sistemske arterijske krvi. Određivanje O<sub>2</sub> saturacije treba izvesti kod svih pacijenata sa O<sub>2</sub> saturacijom u plućnoj arteriji >75% i uvek kada je postoji sumnja na levo desni šant.

- Minutni volumen se meri korišćenjem metode termodilucije ili direktne Fick-ove metode. Prednost je data termodilucionoj metodi jer obezbeđuje pouzdana merenja čak i kod pacijenata sa malim minutnim volumenom i/ili teškom trikuspidnom regurgitacijom.<sup>71</sup> Kod pacijenata sa intrakardijalnim šantovima termodilucija može biti neprecizna zbog rane recirkulacije ubrizgane tečnosti. Direktna Fick-ova metoda zahteva direktno merenje preuzimanja kiseonika, i nije široko rasprostranjena. Indirektna Fick-ova metoda koja koristi procenjene vrednosti preuzimanja kiseonika je prihvatljivija ali manje pouzdana.

- Testiranje plućne vazoreaktivnosti za identifikaciju pacijenata pogodnih za lečenje visokim dozama blokatora kalcijumskih kanala (CCB), preporučuje se samo za pacijente sa IPAH, HPAH ili lekovima izazvanu PAH. Izvodi se tokom RHC. Kod svih drugih oblika PAH i PH rezultati mogu biti varljivi i responderi su retki. Za test se standardno koristi udahnuti azot monoksid (NO) 10-20 ppm kao i intravenski epoprostenol, adozin ili udahnuti iloprost (Web Tabela IV). Pozitivan test akutne vazoreaktivnosti (pozitivni akutni responderi) definiše se smanjenjem srednjeg PAP  $\geq 10$  mmHg tako da bude  $\leq 40$  mmHg od apsolutne vrednosti srednjeg PAP, uz povećan ili nepromenjen minutni volumen. Samo 10-tak% pacijenata sa IPAH ispunjavaju ovaj kriterijum. Primena blokatora kalcijumskih kanala, O<sub>2</sub>, inhibitora fosfodiesteraze tip 5 i drugih vazodilatatora za test akutne vazoreaktivnosti nije u upotrebi.

- PAWP treba interpretirati u korelaciji sa kliničkim nalazom. Kod mnogih pacijenata sa LHD, diureticima se može smanjiti PAWP za do 15 mmHg.<sup>72-74</sup> Zbog ovoga se uzima u obzir efekat akutnog opterećenja volumenom na pritisak punjenja u levom srcu.<sup>75</sup> Oskudni podaci ukazuju da je bolus tečnosti od 500 ml bezbedan i može napraviti razliku između pacijenata sa PAH i onih sa dijasistolnom disfunkcijom leve komore.<sup>76,77</sup> Pre nego što ovo postane rutinska klinička praksa, neophodna je dalja evaluacija. Slično, hemodinamsko opterećenje fizičkom aktivnošću za identifikaciju pacijenata sa disfunkcijom LV, malo je verovatno da je korisno,<sup>2,78,79</sup> ali nedostatak standardizacije zahteva dalju evaluaciju.<sup>17</sup> Nadalje PAWP može potceniti end-dijasistolni pritisak leve komore.<sup>80</sup>

- Različite varijable dobijene RHC merenjima treba da obuhvate transpulmonalni gradijent pritiska (TPG) i PVR. PVR >3 WU neophodan je za dijagnozu PAH.<sup>1</sup> PVR se obično koristi ali ima nedostatak obzirom da je složena varijabla koja je visoko senzitivna na promene i protoka i pritiska punjenja i može da ne pokaže promene u plućnoj cirkulaciji u miru.<sup>81,82</sup> Na DPG između srednjeg PAWP i dijastolnog PAP manje utiču protok i pritisci punjenja ali nema prognostičku vrednost.<sup>83</sup> DPG može imati ulogu kod pacijenata sa sumnjem na PH povezanu sa LHD, što je diskutovano u odeljku 8.<sup>4</sup>

- Koronarna angiografija potrebna je u slučaju anginoznih tegoba, prisustva faktora rizika za koronarnu bolest i ukoliko je pacijent na listi čekanja za PEA ili transplataciju pluća. Ovom procedurom se može identifikovati kompresija glavnog stabla koronarne arterije uvećanom PA kao i koronarna arterijska bolest.

**Tabela 10.** Preporuke za izvođenje kateterizacije desnog srca kod plućne hipertenzije

Preporuke	Klasa <sup>a</sup>	Nivo dokaza <sup>b</sup>	Ref. <sup>c</sup>
RHC se preporučuje za postavljanje dijagnoze plućne arterijske hipertenzije (grupa 1) i donošenje terapijske odluke	I	C	
Kod pacijenata sa PH, preporučeno je izvođenje RHC u specijalizovanim centrima (videti odeljak 12) obzirom na tehničku zahtevnost i mogućnost ozbiljnih komplikacija	I	B	69
Razmotriti RHC kod plućne arterijske hipertenzije (grupa 1) za procenu efekta medikamentne terapije (Tabela 16)	Ila	C	
RHC se preporučuje kod pacijenata sa kongenitalnim srčanim šantovima radi donošenja odluke o njihovoj korekciji (Tabela 24)	I	C	
RHC se preporučuje kod pacijenata sa PH uzrokovanom bolešću levog srca (grupa 2) ili plućnim bolestima (grupa 3) kada se razmatra transplatacija organa	I	C	
Kada je merenje PAWP nesigurno, treba razmotriti kateterizaciju levog srca kako bi izmerili LVEDP	Ila	C	
RHC se može razmotriti kod pacijenata sa suspektnom PH i bolešću levog srca ili pluća u cilju postavljanja diferencijalne dijagnoze i odluke o terapiji	Ilb	C	
RHC je indicovana kod pacijenata sa CTEPH (grupa 4) radi potvrde dijagnoze i donošenja odluke o terapiji	I	C	

CTEPH=hronična tromboembolijska plućna hipertenzija; LVEDP= end-dijastolni pritisak leve komore; PAWP=pritisak u plućnim kapilarima; PH=plućna hipertenzija; RHC=kateterizacija desnog srca.

<sup>a</sup>Klasa preporuka, <sup>b</sup>Nivo dokaza, <sup>c</sup>Reference.

**Tabela 11.** Preporuke za vazoreaktivni test

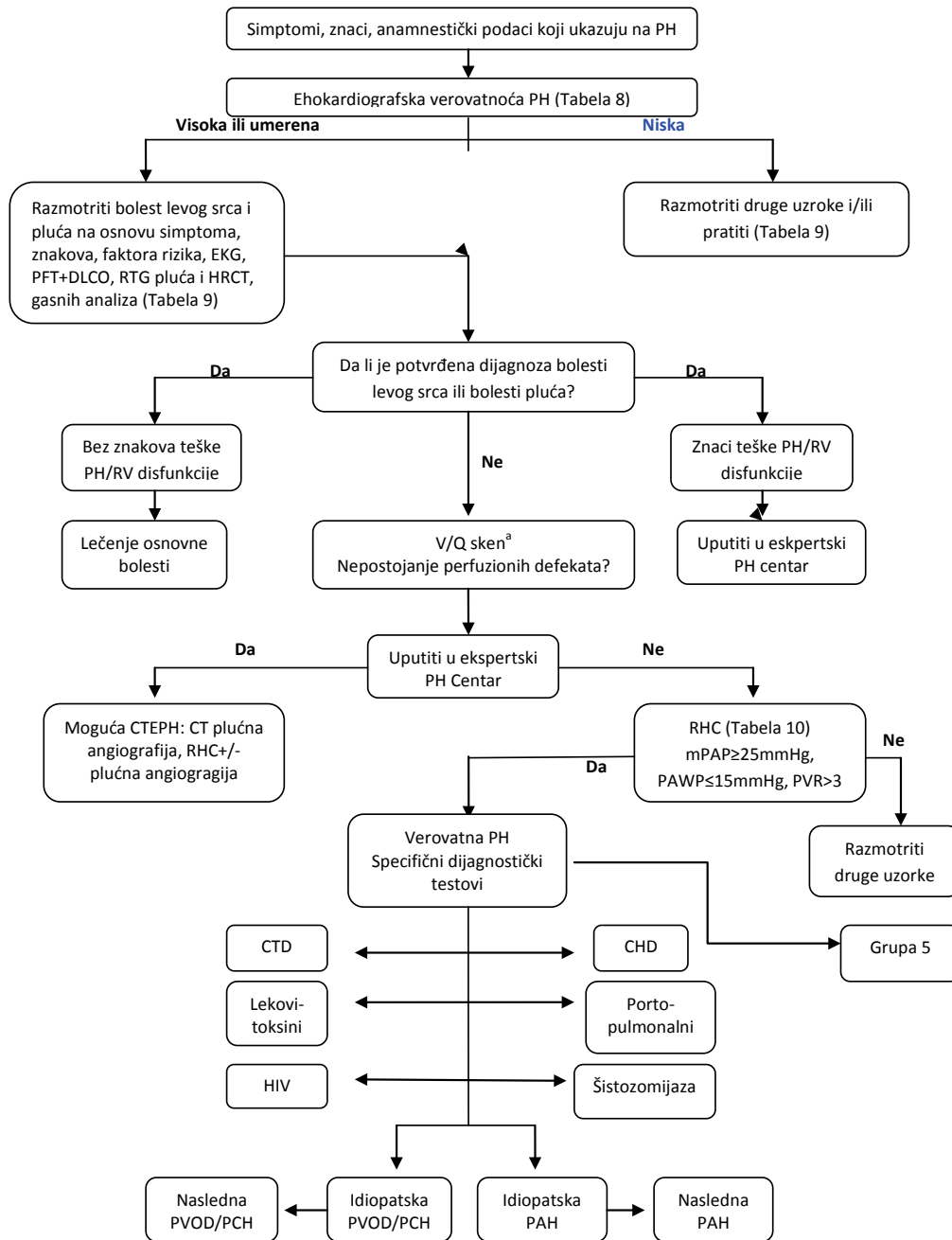
Preporuke	Klasa <sup>a</sup>	Nivo dokaza <sup>b</sup>	Ref. <sup>c</sup>
Vazoreaktivni test indicovan je samo u specijalizovanim centrima	I	C	69
Vazoreaktivni test se preporučuje kod pacijenata sa IPAH, HPAH i PAH uzrokovane lekovima u cilju otkrivanja onih koji bi mogli biti lečeni visokim dozama CCB	I	C	84, 85
Pozitivni odgovor na vazoreaktivni test definiše se smanjenjem srednjeg PAP≥10mmHg tako da bude ≤40mmHg od apsolutne vrednosti srednjeg PAP, uz povećan ili nepromenjen minutni volumen	I	C	85, 86
Azotni oksid se preporučuje za izvođenje vazoreaktivnog testa	I	C	85, 86
Kao alternativa za izvođenje testa, preporučuje se intravenski epoprostenol	I	C	85,86
Treba razmotriti adenozin kao alternativu za izvođenje testa	Ila	C	87,88
Može se razmotriti inhalatorni iloprost za izvođenje vazoreaktivnog testa kao alternativa	Ilb	C	89,90
Ne preporučuje se upotreba oralnih ili intravenskih CCB za izvođenje vazoreaktivnog testa	III	C	
Vazoreaktivni test kojim se otkrivaju pacijenti koji bi bezbedno bili lečeni visokim dozama CCB, ne preporučuje se osim kod IPAH, HPAH i PAH uzrokovane lekovima i ne preporučuje se kod 2, 3, 4 i 5 grupe PAH	III	C	

CCB = blokator kalcijumskih kanala; HPAH = nasledna plućna arterijska hipertenzija; IPAH = idiopatska plućna arterijska hipertenzija; PAP = plućni arterijski pritisak; PAH = plućna arterijska hipertenzija.

<sup>a</sup>Klasa preporuka, <sup>b</sup>Nivo dokaza, <sup>c</sup>Reference.

### 5.1.12. Genetski testovi

Dostupnost molekularne genetske dijagnostike otvorilo je novo polje zbrinjavanja bolesnika, uključujući genetsko savetovanje za PAH (opisano u poglavlju 6.3.1.8).<sup>26</sup> Genetsko testiranje i savetovanje prate stroge regulative koje postavljaju uslove za propisivanje i sprovođenje ispitivanja genetskih karakteristika pacijenta. Etički principi služe da adekvatno informišu pacijente, da dozvole pacijentima da sadrže autonomnost (saznanje o procesu, rizicima i benefitu genetskog ispitivanja bez pritiska spolja) i da dozvole jednaku dostupnost genetskog savetovanja i testiranja. Pacijente sa sporadič-



**Slika 1.** Dijagnostički algoritam

CHD=kongenitalne srčane mane; CT=kompjuterizovana tomografija; CTD=bolest vezivnog tkiva; CTEPH= hronična tromboembolijska plućna hipertenzija; DLCO= difuzioni kapacitet za ugljen monoksid; ECG= elektrokardiogram; HIV= virus humane imunodeficijencije; HR-CT= CT visoke rezolucije; mPAP= srednji plućni arterijski pritisak; PA=plućna angiografija; PAH=plućna arterijska hipertenzija; PAWP=plućni arterijski wedge pritisak; PFT= plućni funkcionalni testovi; PH=plućna hipertenzija; PVOD/PCH=plućna veno-okluzivna bolest ili plućna kapilarna hemangiomatoza; PVR=plućni vaskularni otpor; RHC= kateterizacija desnog srca; RV=desna komora; V/Q=ventilacija/perfuzija.

<sup>a</sup>Samo plućna CT angiografija može prevideti dijagnozu hronične tromboembolijske plućne hipertenzije.

nom ili familijarnom PAH ili PVOD/PCH treba upoznati sa mogućnošću genetskog testiranja i savetovanja zbog velike mogućnosti da su nosioci mutacije koja uzrokuje bolest. Obučeni profesionalci treba da ponude savetovanje i testiranje. Genetsko savetovanje i skrining za BMP2 mutaciju ( tačkaste mutacije i veći rearenžmani) treba ponuditi u ekspertnim referentnim centrima, pacijentima sa sporadičnom ili indukovanom IPAH i pacijentima sa porodičnom istorijom PAH. Kada je BMP2 mutacija identifikovana kod pacijenata sa familijarnom PAH ili kod pacijenata sa IPAH mlađih od 40 godina ili

kada PAH postoji kod pacijenata sa ličnom ili porodičnom istorijom hereditarne hemoragijske teleangiektazije, može se uraditi skrining za ACVRL1 i ENG gene. Ako nisu identifikovane mutacije kod BMP2, ACVRL1 i ENG gena, može se razmotriti skrining za retke mutacije (KCNK3, CAV1, itd.). Pacijente sa sporadičnom ili familijarnom PVOD/PCH treba testirati na EIF2AK4 mutacije.<sup>28</sup> Prisustvo bialelne EIF2AK4 mutacije dovoljno je da potvrdi dijagnozu PVOD/PCH bez izvođenja biopsije pluća za histološku potvrdu.

## 5.2. Dijagnostički algoritam

Dijagnostički algoritam pokazan je na slici 1: dijagnostički proces započinje postavljanjem sumnje na PH i ehokardiografskom kompatibilnošću sa PH (prema različitim nivoima verovatnoće PH prikazanim u Tabelama 8 i 9) i nastavlja se identifikovanjem najčešćih kliničkih grupa PH [grupe 2 (LHD) i grupe 3 (plućne bolesti)], zatim izdvajanjem 4 grupe (CTEPH) i konačno postavljanjem dijagnoze i prepoznavanjem različitih tipova u grupi 1 (PAH) i ređih stanja u grupi 5.

PAH treba razmotriti kao diferencijalnu dijagnozu kod dispneje u naporu, sinkope, angine i/ili progresivnog ograničenja tolerancije napora, posebno kod pacijenata bez očiglednih faktora rizika, simptoma i znakova kardiovaskularnih i respiratornih poremećaja. Posebnu pažnju treba obratiti na pacijente sa udruženim stanjima i/ili faktorima rizika za razvoj PAH, kao što su porodična anamneza, CTD, CHD, HIV infekcija, portna hipertenzija ili anamneza uzimanja lekova ili toksina za koje se zna da indukuju PAH (Tabela 7). U svakodnevnoj kliničkoj praksi ne obraća se dovoljno pažnje. Češće se PH otkrije neočekivano transtorakalnom ehokardiografijom, traženom zbog druge indikacije.

Ako je transtorakalna ehokardiografija kompatibilna sa visokom ili intermedijernom verovatnoćom PH (Tabela 9), onda su klinički nalaz, simptomi, znakovi, EKG, radiografija pluća, plućni funkcionalni testovi (PFTs, uključujući DCLO, analizu gasova u arterijskoj krvi i noćna oksimetrija ako je potrebno) i CT grudnog koša visoke rezolucije, neophodni za utvrđivanje prisustva grupe 2 (LHD) ili grupe 3 (plućne bolesti) PH. U slučaju niske ehokardiografske verovatnoće PH (Tabela 9), nisu potrebna dodatna ispitivanja i treba tražiti druge uzroke te kliničke slike i pratiti pacijente. Ako je potvrđena dijagnoza bolesti levog srca ili pluća, treba razmotriti odgovarajući tretman ovakvih stanja. U slučaju teške PH i/ili disfunkcije RV, pacijenta treba uputiti u ekspertski centar za PH gde se mogu ispitati dodatni uzroci PH. Ako nije potvrđena dijagnoza bolesti levog srca ili pluća, treba uraditi ventilaciono perfuzionu scintigrafiju za diferencijalnu dijagnozu između CTEPH i PAH. Istovremeno, pacijenta treba uputiti u ekspertski centar za PH.

Ako ventilaciono perfuzionu scintigrafiju pokaže višestruke segmentne perfuzione defekte, treba posumnjati na grupu 4 PH (CTEPH).<sup>91</sup> Definitivna dijagnoza CTEPH (i procena podobnosti za PEA) zahteva CT plućnu angiografiju, RHC i selektivnu plućnu angiografiju. CT može takođe pokazati znake koji ukazuju na grupu 1' (PVOD). Ako je ventilaciono perfuzionu scintigrafiju normalna ili pokazuje samo mrljaste subsegmentne perfuzione defekte, treba razmotriti dijagnozu grupe 1 (PAH) ili ređih stanja u grupi 5. U tabeli 9, dati su dalji postupci u odnosu na verovatnoću PH, uključujući i indikacije za RHC. Dodatni specifični dijagnostički testovi, uključujući hematološke, biohemijske, imunološke, serološke, ultrazvučne i genetske, otkriće definitivnu dijagnozu.

Otvorena ili torakoskopska biopsija pluća nosi značajan rizik od morbiditeta i mortaliteta.<sup>92</sup> Biopsija pluća se ne preporučuje kod pacijenata sa PAH.

Preporuke za dijagnostičku strategiju prikazane se u Tabeli 12.

Skrining program za plućnu arterijsku hipertenziju prikazan je u Web dodatku.

**Tabela 12.** Preporuke za dijagnostičku strategiju

Preporuke	Klasa <sup>a</sup>	Nivo dokaza <sup>b</sup>	Ref. <sup>c</sup>
U slučaju sumnje na PH kao prva dijagnostička neinvazivna metoda preporučuje se ehokardiografija	I	C	
Ventilaciono-perfuzionu ili perfuzionu scintigrafiju pluća preporučuje se kod pacijenata sa neobjašnjivom PH kako bi se isključila CTEPH	I	C	47
Kontrasna CT angiografija preporučuje se kod pacijenata sa CTEPH	I	C	93
Rutinski nalazi biohemije, krvne slike, imunologije, testiranje na HIV i provera tireoidne funkcije, preporučuje se kod svih pacijenata sa PAH u cilju otkrivanja udruženih stanja	I	C	
UZ abdomena preporučuje se za skrining portne hipertenzije	I	C	67
Testovi plućne funkcije sa DLCO preporučuju se za inicijalnu evaluaciju pacijenata sa PH	I	C	36
CT visoke rezolucije treba razmotriti kod svih pacijenata sa PH	Ila	C	94
Plućnu angiografiju treba razmotriti kod pacijenata sa CTEPH	Ila	C	
Kod pacijenata sa PAH ne preporučuje se otvorena ili torakoskopska biopsija pluća	III	C	

CT = kompjuterizovana tomografija; CTEPH=hronična tromboembolijska plućna hipertenzija; DLCO=difuzioni kapacitet pluća za ugljen monoksid; PAH=plućna arterijska hipertenzija; PH=plućna hipertenzija. <sup>a</sup>Klasa preporuka, <sup>b</sup>Nivo dokaza, <sup>c</sup>Reference.

## 6. Plućna arterijska hipertenzija (Grupa 1)

### 6.1. Kliničke karakteristike

Kliničke karakteristike PAH nisu specifične i odgovaraju onim opisanim u odeljku 5.1.1. Detaljniji opis posebnih PAH dat je u odeljku 7.

### 6.2. Evaluacija težine

#### 6.2.1 Klinički pokazatelji, imidžing i hemodinamika

Klinički pristup je ključni deo evaluacije pacijenata sa PH jer obezbeđuje značajne informacije za određivanje težine bolesti, poboljšanje, pogoršanje ili stabilnost. Elementarni anamnestički podaci obuhvataju promene

u toleranciji napora, epizode bola u grudima, aritmije, hemoptizije ili sinkope i promene u lekovima, kao i uzimanje propisane terapije. Fizički pregled daje informacije o prisustvu ili odsustvu periferne ili centralne cijanoze, naglašenih jugularnih vena, edemu, ascitesu ili pleuralnim izlivima, o srčanoj frekvenci, ritmu i arterijskom pritisku.

Funkcionalna klasa Svetske zdravstvene organizacije (WHO-FC) (Web tabela V), uprkos varijabilnosti između posmatrača,<sup>95</sup> ostaje najznačajniji prediktor preživljavanja, ne samo u trenutku postavljanja dijagnoze, već i tokom perioda praćenja.<sup>96-98</sup> Pogoršanje FC je jedan od najalarmantnijih indikatora progresije bolesti, koji treba da bude okidač za dalju dijagnostiku u cilju identifikovanja uzroka kliničkog pogoršanja.<sup>97,99</sup>

Obzirom da je funkcija RV ključna determinanta kapaciteta napora i ishoda pacijanata sa PH, ehokardiografija je važna za praćenje. Suprotno uobičajenom verovanju, procenjen sistolni PAP (PAPs) u miru nije prognostički indikator i nije relevantan za donošenje odluka vezanih za terapiju.<sup>96,97,100</sup> Povećanje PAPs ne ukazuje uvek na progresiju bolesti i smanjenje PAPs ne ukazuje uvek na poboljšanje. Sveobuhvatni ehokardiografski nalaz uključuje veličinu šupljina, posebno RA i RV, veličinu trikuspidne regurgitacije, indeks ekecentričnosti leve komore i kontraktilnost RV, koji se može odrediti sa nekoliko varijabli koje uključuju longitudinalni sistolni strain/strain rate kao i frakciju promene površine desne komore tokom srčanog ciklusa, Tei indeks (indeks miokardne performanse) i amplitudu pokreta lateralnog anulusa desne komore (TAPSE)<sup>101-108</sup>

Trodimenzionalna ehokardiografija može dati bolju procenu nego standardna dvodimenzionalna, ali su prijavljene i pogrešne procene volumena i ejeckione frakcije.<sup>109</sup>

Speckle tracking je nova ehokardiografska metoda koja poboljšava kvantifikaciju funkcije RV.<sup>110</sup> Obzirom na kompleksnu geometriju RV, nijedna od ovih varijabli samostalno nije dovoljna da opiše funkciju RV, i ukupni utisak iskusnog lekara je često važniji nego pojedinačne varijable. Ehokardiografija tokom napora obezbeđuje dodatne informacije o funkciji RV. Značajno povećanje (>30mmHg) PAPs tokom napora odražava bolju funkciju RV i udruženo je sa boljim višegodišnjim ishodom nego u slučaju umerenog povećanja ili bez povećanja uopšte.<sup>111</sup>

CMR imidžing je precizniji za procenu morfologije i funkcije RV nego ehokardiografija i takođe omogućava merenje udarnog volumena i CO. Identifikovan je veći broj CMR prognostičkih markera, uključujući povećan volumen RV, smanjen volumen LV, smanjenu ejeckionu frakciju RV i smanjen udarni volumen. Postoje neki dokazi da se praćenjem uz pomoć CMR, tokom višegodišnjeg vođenja PAH, može identifikovati pogoršanje RV pre razvoja kliničkih znakova.<sup>64,66,112,113</sup>

Hemodinamski pristup RHC, obezbeđuje važne prognostičke informacije, kako u trenutku dijagnostikovanja tako i tokom praćenja. Pritisak RA, srčani indeks (CI) i mešovita venska saturacija kiseonikom (SvO<sub>2</sub>) su najvažniji indikatori funkcije RV i prognoze, dok PAPm obezbeđuje malo prognostičkih informacija (osim za CCB respondere).<sup>96,97,99,100,114</sup> Neinvazivni pristup procene CO

tehnika disanja<sup>71</sup> ili bioreaktance još uvek nije dovoljno validan da dozvoli rutinsku kliničku upotrebu i donošenje terapijskih odluka.

Još uvek postoje nesigurnosti oko optimalnog vremena praćenja izvođenjem RHC. Strategije se razlikuju između centara, od hemodinamskog pristupa do predominantno neinvazivne strategije praćenja. Ne postoje dokazi da je pristup koji uključuje regularno izvođenje RHC udružen sa boljim ishodom u odnosu na predominantno neinvazivnu strategiju praćenja. Međutim, postoji konsenzus među ekspertima, da RHC treba raditi uvek kada se na osnovu njenih rezultata može očekivati terapijska odluka, koja uključuje promene u lekovima i/ili se tiče transplatacione liste.

## 6.2.2 Funkcionalni kapacitet

Šestominutni test hoda (6MWT), submaksimalni tet opterećenja, je najčešće korišćen test opterećenja u centrima za PH. Test je lako izvodljiv, jeftin i već poznat pacijentima i centrima. Kao i svi pristupi u PH, i rezultate 6MWT treba interpretirati u kliničkom kontekstu. Na distancu šestominutnog hoda (6MWD) utiče nekoliko faktora, pol, godine starosti, visina, težina, komorbiditeti, potreba za kiseonikom, kriva učenja i motivacija. Rezultati testa su obično prikazani u apsolutnim brojevima pre nego procentima. Apsolutne vrednosti, ne i promene u 6MWD, obezbeđuju prognostičke informacije, ali nema jedinstvenog praga koji je primenjiv za sve pacijente (videti ispod).<sup>96,99,116-118</sup> Preporučuje se Borgov skor na kraju 6MWT kako bi se odredio nivo napora. Pojedine studije predlažu dodatak, merenja perifernog O<sub>2</sub> i srčane frekvence, u cilju poboljšanja prognostičke važnosti, ali ovi nalazi čekaju nezavisnu potvrdu.<sup>119,120</sup>

Kardiopulmonalni test opterećenja (CPET) obično se izvodi kao maksimalni test opterećenja i obezbeđuje važne informacije o kapacitetu opterećenja kao i o gasnoj razmeni, ventilaciji i srčanoj funkciji tokom opterećenja. Većina PH centara koristi postepen ramp protokol, iako test još uvek nije standardizovan za ovu populaciju pacijenata. Pacijenti sa PAH pokazuju tipičan šablon sa niskim parcijalnim pritiskom ugljen dioksida (pCO<sub>2</sub>), visokim ventilatornim ekvivalentnom za ugljen dioksid (VE/VCO<sub>2</sub>), niskom kiseoničnom frekvencom (VO<sub>2</sub>/HR) i niskim pikom potrošnje kiseonika (pik VO<sub>2</sub>).<sup>121</sup> Nekoliko varijabli određenih CPET obezbeđuje prognostičku informaciju, iako je pik VO<sub>2</sub> najšire korišćen za donošenje terapijskih odluka.<sup>106,122-125</sup> Dijagnostičke i prognostičke informacije dobijene CPET, dodaju se onima dobijenim 6MWT.<sup>122</sup>

## 6.2.3 Biohemijski markeri

Još uvek nema specifičnih markera za PAH ili remodelovanje plućne vaskularne mreže, iako su do sada ispitivani različiti biomarkeri. Mogu biti grupisani na markere vaskularne disfunkcije [asimetrični dimetilarginin (ADMA), endotelin-1, angiopoetin, von Willebrandov faktor],<sup>126-131</sup> markeri miokardnog stresa (atrijalni natriuretski peptid, moždani natriuretski peptid (BNP)/NT-proBNP, troponini),<sup>97,118,136-139</sup> markeri niskog CO i/ili tkivne hipoksije [pCO<sub>2</sub>, mokraćna kiselina, faktor rasta



diferencijacije 15 (GDF15), osteopontin]<sup>38,140-142</sup> i markeri oštećenja sekundarnih organa (kreatinin, bilirubin).<sup>97,137</sup> Lista markera neprestano raste ali za sada su BNP i NT-proBNP jedini biomarkeri koji se u PH centrima koriste u rutinskoj praksi kao i u kliničkim studijama. Nivoi BNP i NT-proBNP koreliraju sa stepenom oštećenja miokarda i daju prognostičke informacije u trenutku postavljanja dijagnoze i tokom perioda praćenja.<sup>143</sup> Oni nisu specifični za PH ali mogu biti povišeni u skoro svim srčanim oboljenjima. Nivoi BNP/NT-proBNP variraju i treba ih tumačiti u kliničkom kontekstu. Nema prednosti korišćenja BNP u odnosu na NT-proBNP. BNP izgleda više korelira sa plućnom hemodinamikom i manje zavisi od bubrežne funkcije, dok NT-proBNP ima veću prognostičku vrednost.<sup>137</sup>

#### 6.2.4 Procena prognoze i rizika

Savetuje se redovna procena pacijenata sa PAH u ekspertskim centrima za PH. Sveobuhvatni pristup je neophodan obzirom da ne postoji isključivo jedna varijabla koja bi obezbedila dovoljno dijagnostičkih i prognostičkih informacija. Najvažnija pitanja na svakoj viziti su (i) ima li bilo kakvog dokaza o kliničkom pogoršanju od poslednje vizite?; (ii) ako ima, da li je kliničko pogoršanje uzrokovano progresijom PH ili konkomitantnim oboljenjima?; (iii) da li je funkcija RV stabilna i dovoljna?; i (iv) da li je trenutni status kompatibilan sa dobrom dugoročnom prognozom, npr. da li pacijent ispunjava kriterijume za nizak rizik (videti ispod)?

U cilju dobijanja odgovora na ova pitanja, potreban je multidisciplinarni pristup. U Tabeli 13 date su varijable

koje se najčešće koriste u centrima za PH. Nije potrebna procena svake na svakoj viziti. Međutim, osnovna procena obuhvata određivanje FC i najmanje jedno merenje kapaciteta fizičkog opterećenja, npr. 6MWD ili CPET. Preporučuje se i dobijanje nekih informacija o funkciji RV, bilo merenjem BNP/NT-proBNP ili ehokardiografijom. Većina predloženih varijabli i referentnih vrednosti zasnovana su na mišljenju eksperata. One mogu obezbediti prognostičke informacije i pomoći u donošenju terapijskih odluka ali ih treba obazrivo primenjivati na svakog pacijenta individualno.

Stope mortalite su grubo procenjene a prikazane varijable su ispitivane uglavnom kod pacijenata sa IPAH. Ne mogu sve varijable biti u istoj rizičnoj grupi i terapijske odluke treba donositi na osnovu sveobuhvatnog pristupa svakom pacijentu individualno. Na individualnu procenu rizika dalje utiču drugi faktori kao što je brzina progresije bolesti i prisustvo ili odsustvo znakova popuštanja desnog srca, sinkopa i komorbiditeti, starost, pol, dosadašnja terapija i podtip PAH.

Konačno, procena pacijenata sa PAH treba da obezbedi informacije o komorbiditetima i komplikacijama bolesti. EKG treba raditi rutinski u cilju otkrivanja klinički značajnih aritmija koje su česte kod ovih pacijenata.<sup>33</sup> Kod pacijenata sa PAH često dolazi do progresije hipoksemije i mogu biti kandidati za dugotrajnu oksigenoterapiju. Dodatno, nizak pCO<sub>2</sub> udružen je sa smanjenim plućnim protokom i ima uticaj na prognozu.<sup>38</sup> Zbog toga, arterijska ili kapilarna gasna razmena obezbeđuje važne podatke i treba da bude deo rutinskog kliničkog pregleda, makar u slučaju pogoršanja. Alternativno, može se

**Tabela 13.** Procena rizika kod plućne arterijske hipertenzije

Prognostičke determinante <sup>a</sup> (procena jednogodišnjeg mortaliteta)	Nizak rizik <5%	Umereni rizik 5-10%	Visoki rizik >10%
Klinički znaci popuštanja desnog srca	Odsutni	Odsutni	Prisutni
Progresija simptoma	Ne	Spora	Brza
Sinkopa	Ne	Povremeno sinkopa <sup>b</sup>	Ponavljane sinkope
Funkcionalna klasa WHO	I,II	III	IV
6MWD	>440m	165-440m	<165m
Test kardiopulmonalnog opterećanja	Srednji VO <sub>2</sub> >15ml/min/kg (>65% pred.) VE/VCO <sub>2</sub> nagib <36	Srednji VO <sub>2</sub> 11-15ml/min/kg (35-65% pred.) VE/VCO <sub>2</sub> nagib 36-44.9	Srednji VO <sub>2</sub> <11 l/min/kg (<35% pred.) VE/VCO <sub>2</sub> nagib ≥45
Plazma nivoi NT-proBNP	BNP<50ng/l NT-proBNP <300ng/l	BNP 50-300ng/l NT-proBNP 300-1400ng/l	BNP >300ng/l NT-proBNP >1400ng/l
Imidžing (ehokardiografija, CMR)	RA<18cm <sup>2</sup> Bez perikardnog izliva	RA 18-26cm <sup>2</sup> Bez ili minimalni perikardni izliv	RA>26cm <sup>2</sup> Perikardni izliv
Hemodinamika	RAP<8mmHg CI≥2.5l/min/m <sup>2</sup> SvO <sub>2</sub> >65%	RAP 8-14mmHg CI 2.0-2.4 l/min/m <sup>2</sup> SvO <sub>2</sub> 60-65%	RAP>14mmHg CI<2.0 l/min/m <sup>2</sup> SvO <sub>2</sub> <60%

6MWD=šestominutna distanca hodanja; BNP= moždani natriuretski peptid; CI=kardijalni indeks; CMR= magnetna rezonanca srca; NT-proBNP= N-terminalni B-tip natriuretskog peptida; pred.=predviđeni; RA= desna pretkomora; RAP= pritisak desne pretkomore; SvO<sub>2</sub>= mešovita venska saturacija kiseonika; VE/VCO<sub>2</sub>= ventilacioni ekvivalent za ugljen dioksid; VO<sub>2</sub>= snabdevanje kiseonikom; WHO= Svetska zdravstvena organizacija. <sup>a</sup> Većina predloženih varijabli i referentnih vrednosti zasnovane su na mišljenju eksperata. One mogu da obezbede prognostičke informacije i mogu se koristiti za donošenje terapijskih odluka ali primenjene na svakog pacijenta individualno. Takođe većina varijabli i njihovih referentnih vrednosti su za IPAH i ne moraju odgovarati drugim formama PAH. Dalje, primena ortostatska terapije i njen uticaj na varijable treba razmotriti pri proceni rizika. <sup>b</sup> Povremene sinkope tokom brzih i teških vežbi ili povremena ortostatska sinkopa kod inače stabilnih pacijenata. <sup>c</sup> Ponavljane epizode sinkopa pri maloj ili uobičajenoj fizičkoj aktivnosti.

koristiti određivanje periferne saturacije kiseonikom ali je ona manje precizna i ne obezbeđuje informaciju o vrednosti pCO<sub>2</sub>. Preporučena osnovna laboratorija (kao dodatak BNP/NT-proBNP) obuhvata krvnu sliku i INR (kod pacijenata koji koriste antagoniste vitamina K), kao i natrijum, kalijum, kreatinin, mokraćnu kiselinu, AST, ALT (kod pacijenata koji dobijaju ERAs) i bilirubin. Dodatno, troponin, mokraćnu kiselinu, status gvožđa i tireoidnu funkciju treba proveriti makar jednom godišnje ili u slučaju pogoršanja bolesti. Tabele 14 i 15 prikazuju detaljne preporuke za praćenje pacijenata sa PAH.

**Tabela 14.** Predloženi pristup i vreme praćenja pacijenata sa plućnom arterijskom hipertenzijom

	Prva vizita	Na 3-6 meseci <sup>a</sup>	Na 6-12 meseci <sup>a</sup>	3-6 meseci posle promene terapije <sup>a</sup>	U slučaju kliničkog pogoršanja
Procena funkcionalne klase	+	+	+	+	+
EKG	+	+	+	+	+
6MWT/Borgov skor dispneje	+	+	+	+	+
CPET	+		+		+ <sup>e</sup>
Eho	+		+	+	+
Osnovna lab <sup>b</sup>	+	+	+	+	+
Proširena lab <sup>c</sup>	+		+		+
Analiza gasova u krvi <sup>d</sup>	+		+	+	+
Kateterizacija desnog srca	+		+ <sup>f</sup>	+ <sup>e</sup>	+ <sup>e</sup>

ALAT= alanin aminotransferaza; ASAT= aspartat aminotransferaza; BGS= analiza gasova u krvi; BNP= moždani natriuretski peptid; CPET= kardiopulmonalni test opterećenja; Echo= ehokardiografija; ECG= elektrokardiogram; ERAs= antagonisti endotelin receptora; FC= funkcionalna klasa; INR= internacionalni normalizovani odnos; lab= laboratorija; NT-proBNP = N-terminalni B-tip natriuretskog peptida; RHC= kateterizacija desnog srca; TSH= tireoidni stimulatorajući hormon; 6MWT= šestominutni test hodanja. <sup>a</sup> Intervali se prilagođavaju potrebama pacijenta, <sup>b</sup> Osnovna laboratorija obuhvata krvnu sliku, INR (kod pacijenata koji dobijaju antagoniste vitamina K), serumski kreatinin, natrijum, kalijum, ASAT/ALAT (kod pacijenata koji dobijaju ERAs), bilirubin i BNP/NT-proBNP. <sup>c</sup> Proširena laboratorija obuhvata TSH, troponin, mokraćnu kiselinu, status gvožđa (gvožđe, feririn, transferrinski receptor) i druge parametre prema potrebama pacijenta. <sup>d</sup> Iz arterijske ili kapilarne krvi; ili preko periferne saturacije kiseonikom kod stabilnih pacijenata ili ukoliko su BGA nedostupne. <sup>e</sup> Razmotriti. <sup>f</sup> Neki centri izvode RHCa u pravilnim intervalima tokom praćenja.

### 6.2.5 Definicija statusa pacijenta

Na osnovu sveobuhvatne procene opisane u prethodnom odeljku, pacijent se može klasifikovati na onog sa niskim rizikom, umerenim rizikom ili visokim rizikom za kliničko pogoršanje ili smrt (Tabela 13). Naravno, postoji i nekoliko drugih faktora koji utiču na manifestaciju bolesti i prognozu, a na koje terapija za PAH ne deluje, to su starost, pol, osnovna bolest i komorbiditeti. Iako je pouzdana individualna procena uvek teška, pacijenti kategorizovani kao niskog rizika imaju jednogodišnji mortalitet <5%. Ovi pacijenti prezentuju se neprogresivnom formom bolesti sa WHO FC I-II ili sa 6MWD > 440m i bez znakova klinički značajne disfunkcije RV. U grupi sa umerenim rizikom, procenjeni jednogodišnji mortalitet

iznosi 5-10%. Ovi pacijenti obično su WHO-FC III, sa umereno smanjenom tolerancijom napora i znakovima disfunkcije RV ali ne i popuštanja RV. Pacijenti u visoko rizičnoj grupi imaju procenjen jednogodišnji mortalitet >10%. Ovo su pacijenti sa progresivnom formom bolesti, WHO-FC III ili IV i znakovima teške disfunkcije RV ili sa popuštanjem RV i posledičnom disfunkcijom drugih organa.

**Tabela 15.** Preporuke za procenu težine plućne arterijske hipertenzije i kliničkog odgovora na terapiju

Preporuke	Klasa <sup>a</sup>	Nivo dokaza <sup>b</sup>	Ref. <sup>c</sup>
Preporučeno je da se procena težine pacijenata sa PAH izvrši na osnovu podataka dobijenih kliničkim pregledom, testovima opterećenja, biohemijskim markerima, i ehokardiografskom i hemodinamskom procenom (Tabela 13 i 14)	I	C	96, 97, 99
Preporučeno je redovno praćenje na svaka 3-6 meseca kod stabilnih pacijenata (Tabela 14)	I	C	98
Preporučeno je postizanje/ održavanje niskog rizika (Tabela 13) kao adekvatnog terapijskog odgovora kod pacijenata sa PAH	I	C	96-99
Postizanje/ održavanje umerenog rizika (Tabela 13) treba shvatiti kao neadekvatan terapijski odgovor za većini pacijenata sa PAH	Ila	C	96-99

PAH= plućna arterijska hipertenzija. <sup>a</sup> Klasa preporuka. <sup>b</sup> Nivo dokaza. <sup>c</sup> Reference koje podržavaju preporuke.

Varijable prikazane u Tabeli 13 nisu specifične, npr. mogu spadati u različite kategorije rizika. Ali ponavljamo, to je sveobuhvatna procena koja pomaže u donošenju terapijskih odluka.

### 6.2.6 Ciljevi lečenja i strategija praćenja

Ciljevi lečenja pacijenata sa PAH postižu se kod onih sa niskim rizikom (Tabela 13), koji obično imaju dobru toleranciju napora, dobar kvalitet života, dobru funkciju RV i nizak rizik mortaliteta. To praktično znači da je cilj držati pacijente u WHO-FC II kada god je to moguće. Kod većine pacijenata

to podrazumeva skoro normalnu ili normalnu 6MWD. Predloženo je nekoliko ciljeva za 6MWD, >380m, >440m i >500m.<sup>96,99,116-118,144</sup> Sve ove predložene vrednosti su dobijene analizom izabranih kohorti ili su mišljenje eksperata. Trenutni vodiči usvojili su vrednost >440m, predloženu na petom Svetskom simpozijumu za plućnu hipertenziju,<sup>145</sup> jer je ova vrednost dobijena iz do sada najvećeg sprovedenog istraživanja.<sup>99</sup> Uprkos tome, mo-

raju se uzeti u obzir i individualni faktori, pa niže vrednosti mogu biti prihvaćene kod starijih pacijenata ili pacijenata sa komorbiditetima kao što i vrednosti >440m mogu biti nedovoljne kod mlađih, inače zdravih pacijenata. Kod ovih pacijenata treba rutinski koristiti CPET jer obezbeđuje više objektivnih podataka o toleranciji napora i funkciji RV.

Ovi ciljevi lečenja, nisu uvek realni i nedostižni su kod pacijenata sa uznapredovalom bolesti, teškim komorbiditetima ili kod veoma starih pacijenata.

### 6.3. Terapija

Terapija kod pacijenata sa PAH progresivno je napredovala u protekloj deceniji, postajući kompleksnija i efikasnija.<sup>146-148</sup> Proces lečenja pacijenata sa PAH nije samo puko prepisivanje lekova, već je kompleksna strategija koja uključuje inicijalnu procenu težine bolesti i sledstvene odgovore na terapiju.

Trenutna strategija lečenja pacijenata sa PAH može biti podeljena na 3 glavna koraka.<sup>149</sup>

(1) Inicijalni pristup obuhvata opšte mere (fizička aktivnost i rehabilitacija, trudnoća, kontrola rađanja i postmenopauzalna hormonska terapija, elektivna hirurgija, prevencija infekcija, psihosocijalna podrška, prijemčivost lečenju, genetsko savetovalište i putovanje), suportivnu terapiju (oralni antikoagulansi, diuretici, kiseonik, digoksin), upućivanje u referentne centre i izvođenje testa vazoreaktivnosti u cilju postavljanja indikacije za hroničnu CCB terapiju.

(2) Drugi korak obuhvata inicijalnu terapiju visokim dozama CCB kod vazoreaktivnih pacijenata ili odobrenih lekova za PAH kod nevazoreaktivnih pacijenata prema prognostičkom riziku (tabela 13), stepenu preporuke i nivou dokaza .

(3) Treći deo odnosi se na odgovor na inicijalnu strategiju lečenja; u slučaju neadekvatnog odgovora, predlaže se kombinacija odobrenih lekova i transplatacija pluća.

#### 6.3.1 Opšte mere

Pacijentima sa PAH potreban je savet o izvođenju svakodnevnih aktivnosti i prihvatanje nesigurnosti udružene sa teškom, hroničnom, životno ugrožavajućom bolesti. Dijagnoza obično dovodi do izvesnog stepena socijalne izolacije.<sup>150</sup> Ohrabrivanje pacijenata i njihovih porodica za pridruživanje grupama za podršku ima pozitivan efekat na samopouzdanje i izgled. Preporuke opštih mera date su u Tabeli 16.

**Tabela 16.** Preporuke opštih mera

Preporuke	Klasa <sup>a</sup>	Nivo <sup>b</sup>	Ref. <sup>c</sup>
Pacijentima sa PAH preporučuje se izbegavanje trudnoće	I	C	160, 161
Preporučuje se vakcinacija pacijenata sa PAH protiv gripa i pneumokokne infekcije	I	C	
Preporučuje se psihosocijalna podrška	I	C	168
Treba razmotriti vežbanje pod nadzorom kod pacijenata sa PAH koji su na terapiji	Ila	B	153-157
Treba razmotriti terapiju kiseonikom tokom leta kod pacijenata sa WHO-FC III i IV i kod onih sa pritiskom kiseonika u arterijskoj krvi stalno <8kPA (60mmHg)	Ila	C	
Kod elektivnih operacija, kad god je moguće treba birati epidural pre nego totalno anesteziju	Ila	C	
Kod pacijenata sa PAH ne preporučuje se veća fizička aktivnost koja dovodi do pogoršanja simptoma	III	C	

O2 = kiseonik; PAH= plućna arterijska hipertenzija; WHO-FC = funkcionalna klasa Svetske zdravstvene organizacije;

<sup>a</sup>Klasa preporuka, <sup>b</sup>Nivo dokaza, <sup>c</sup>Reference.

#### 6.3.1.1 Fizička aktivnost i rehabilitacija pod nadzorom

Preporuke za PH iz 2009. godine ukazuju da pacijente sa PAH treba ohrabriti da budu aktivni unutar svojih ograničenja.<sup>151</sup> Preporučeno je da pacijenti treba da izbegavaju fizičku aktivnost koja vodi pojavi simptoma, ali se može sprovoditi rehabilitacija uz nadzor. Ovo je zasnovano na randomizovanoj kontrolisanoj studiji (RCT) koja je pokazala poboljšanje u toleranciji napora, funkcionalnom kapacitetu i kvalitetu života pacijenata sa PH koji su bili deo trening programa u odnosu na kontrolnu grupu koja nije trenirala.<sup>152</sup> Od tada, dobijeni su dodatni podaci koji podržavaju različite modele treninga.<sup>153-157</sup> Objavljene su dve dodatne RCT koje pokazuju da pacijenti sa PAH koji treniraju postižu veći stepen fizičke aktivnosti, manje se zamaraju i imaju bolju 6MWD, kardiopulmonarnu funkciju i kvalitet života u poređenju sa kontrolnom netreniranom grupom.<sup>158,159</sup> Veličine uzorka u ovim studijama su male (od 19 do 183 pacijenata).

Ove preporuke su ograničene nedostacima dokaza u smislu optimalnog metoda rehabilitacije, jačine i trajanja treninga. Takođe, karakteristike nadzora i mehanizama za poboljšanje simptoma, treninga i funkcionalnog kapaciteta su nejasne, kao i njihov uticaj na prognozu. Programme treninga treba da sprovedu iskusni centri. Pacijente treba lečiti najboljom standardnom terapijom i kada su stabilnog kliničkog stanja započeti rehabilitacioni program uz nadzor.

### 6.3.1.2 Trudnoća, kontrola rađanja i postmenopauzalna hormonska terapija

Trudnoća kod pacijenata sa PAH udružena je sa značajnom stopom mortaliteta. Međutim, nedavni izveštaji pokazuju da je ishod trudnoća kod PAH poboljšana, makar kada je u pitanju dobro kontrolisana PAH i posebno kod respondera na CCBs.<sup>160</sup> Tokom trogodišnjeg perioda, prijavljeno je 26 trudnoća u 13 centara. Tri žene (12%) su umrle, a jedna (4%) je razvila popuštanje desnog srca koje je zahtevalo hitnu transplataciju srca i pluća. Bilo je osam abortusa; dva spontana i šest izazvanih. Šesnaest trudnoća (62%) bile su uspešne, žene su dobile zdrave bebe bez komplikacija. Tokom studije u USA u pet centara u periodu između 1999. i 2009. godine, vođeno je 18 trudnoća sa tri smrtna ishoda (17%).<sup>161</sup> Ovi podaci treba da budu potvrđeni većim studijama pre nego se razmotri opšta preporuka da svi pacijenti sa PAH treba da izbegavaju trudnoću. Još uvek nema konsenzusa za najoptimalniji metod kontrole rađanja. Kontraceptivni metodi su sigurni za pacijenta ali imaju nepredviđeni efekat. Progesteronski preparati kao što je medroksiprogesteron acetat i etonogestrel efikasni su i njima se izbegava potencijalni problemi estrogena kao oni udruženi sa starom generacijom mini pilula.<sup>162</sup> Važno je da ERA bosentan može smanjiti efikasnost oralnih kontraceptiva. Spirala sa oslobađanjem levonorgestrela takođe je efikasna, mada retko prilikom postavljanja može dovesti do vazovagalne reakcije koja se slabo toleriše kod teške PAH.<sup>162</sup> Kombinacija dva metoda može takođe biti korisna. Pacijentkinje kod kojih dođe do trudnoće treba da budu informisane o visokom riziku trudnoće i treba razmotriti prekid trudnoće. Pacijentkinje koje odluče da nastave sa trudnoćom treba lečiti optimalnom terapijom, planirati elektivni porođaj i saradnju PAH tima sa ginekolozima.<sup>163,164</sup>

Ostaje nejasno da li je hormonska terapija kod postmenopauzalnih žena preporučljiva. Može se razmotriti u slučaju intolerancije menopauzalnih simptoma u kombinaciji sa oralnom antikoagulantnom terapijom.

### 6.3.1.3 Elektivna hirurgija

Očekivano je da elektivna hirurgija ima povećan rizik kod pacijenata sa PAH. Nejasno je koja vrsta anestezije je bolja, ali se verovatno bolje toleriše epidural nego opšta anestezija.<sup>165-167</sup> Pacijenti koji su na oralnoj terapiji mogu privremeno zahtevati intravensku terapiju.

### 6.3.1.4 Prevencija infekcije

Pacijenti sa PAH podložni su razvoju pneumonije, koja je uzrok smrti u 7% slučajeva.<sup>34</sup> Kako nema kontrolisanih studija, preporučuje se vakcinacija protiv gripa i pneumokokne pneumonije.

### 6.3.1.5 Psihosocijalna podrška

PH je bolest koja značajno utiče na psihološko, socijalno (uključujući finansijsko) i emocionalno funkcionisanje pacijenata i njihovih porodica.<sup>168</sup> Timovi koji rade sa ovim pacijentima moraju imati veštine i znanje da pristupe i rešavaju probleme u svim navedenim domenima, uz saradnju sa kolegama iz drugih oblasti za one sa teškim problemima, npr. psihijatrija, kliničkim psiho-

lozima, socijalnom službom. Grupe za podršku pacijentima mogu takođe imati važnu ulogu i treba pacijente savetovati da im se pridruže.

PH je bolest koja može značajno ograničiti životni vek pacijenta. Kao dodatak psihološkoj i socijalnoj podršci, treba u odgovarajućem trenutku uključiti i specijalistu palijativnog zbrinjavanja.

### 6.3.1.6 Terapijski nadzor

Revnosno uzimanje medikamentne terapije treba periodično proveravati obzirom na složenost PAH terapije i mogućom redukcijom ili promenom terapijskog režima.

### 6.3.1.7 Putovanja

Ne postoje studije sa simulacijom leta kako bi se odredila potreba za kiseonikom tokom dužih letova kod pacijenata sa PAH. Poznati fiziološki efekti hipoksije ukazuju da treba razmotriti administraciju kiseonika tokom leta kod pacijenata sa WHO-FC III i IV i konstantnim pritiskom kiseonika u arterijskoj krvi <8kPa (60mmHg). Protok od 2l/min će podići pritisak kiseonika u inspirijumu na vrednosti koje odgovaraju onima na nivou mora. Takođe, ovi pacijenti treba da izbegavaju odlazak na visine preko 1500-2000m bez dodatnog kiseonika. Pacijente treba savetovati da putuju sa napisanim informacijama o njihovoj PAH i kako da kontaktiraju lokalne klinike za PH.

### 6.3.1.8 Genetsko savetovalište

Genetsko savetovalište treba da bude ponuđeno izabranim pacijentima sa PAH (detaljno u odeljku 5.1.12).<sup>26</sup> Zbog psihološkog uticaja pozitivnih ili negativnih rezultata treba da bude obezbeđeno genetsko testiranje i savetovalište u vidu multidisciplinarnog tima sa dostupnošću specijaliste za PH, genetskih savetnika, genetičara, psihologa i sestara. Pogođeni individualci i članovi porodica u riziku možda žele da znaju svoj status mutacije u cilju planiranja porodice. Trenutne reproduktivne opcije za parove sa nosiocem za BMPR2 mutaciju su da ostanu bez dece, da nemaju prenatalno genetsko testiranje (reproduktivna šansa), da se podvrgnu prenatalnoj ili preimplantacionoj genetskoj dijagnostici,<sup>170</sup> donacija gameti i usvajanje.

### 6.3.2 Suportivna terapija

Preporuke za suportivnu terapiju date su u Tabeli 17.

#### 6.3.2.1 Oralni antikoagulansi

Kod pacijenata sa IPAH, visoka je prevalenca vaskularnih tromboza nađenih na obdukciji.<sup>171</sup> Takođe su prijavljeni poremećaji koagulacije i fibrinolize.<sup>172-174</sup> Ovo, zajedno sa nespecifično povišenim faktorima rizika za venski tromboembolizam, uključujući srčanu slabost i imobilizaciju, obrazlaže uvođenje oralne antikoagulantne terapije u PAH. Dokazi koji idu u prilog oralnih antikoagulanasa ograničeni su na IPAH, HPAH i PAH uzrokovani lekovima za gubitak apetita i generalno su retrospektivni i zasnovani na iskustvu jednog centra.<sup>84,171</sup> Potencijalna korist oralnih antikoagulanasa kod APAH je još manje jasna. Uopšteno posmatrano, pacijenti sa PAH

koji primaju dugotrajnu terapiju npr. prostaglandina su antikoagulirani u odsustvu kontraindikacija delimično i zbog dodatnog rizika od tromboze povezane sa katetrom. Uloga novih oralnih antikoagulanasa kod PAH je nepoznata. Dodatne informacije za APAH date su u posebnim poglavljima.

**Tabela 17.** Preporuke za suportivnu terapiju

Preporuke	Klasa <sup>a</sup>	Nivo <sup>b</sup>	Ref. <sup>c</sup>
Diuretska terapija se preporučuje kod pacijenata sa PAH i znacima popuštanja RV i retencije tečnosti	I	C	178
Kontinuirana dugotrajna oksigenoterapija preporučuje se kod pacijenata sa PAH kod kojih je pritisak O <sub>2</sub> u arterijskoj krvi stalno <8 kPa (60mmHg) <sup>d</sup>	I	C	179
Oralna antikoagulantna terapija se može razmotriti kod pacijenata sa IPAH, HPAH i PAH uzrokovana upotrebom, lekovi za smanjenje apetita	IIb	C	84, 171, 175-177
Može se razmotriti korekcija anemije i statusa gvožđa kod pacijenata sa PAH	IIb	C	184
Upotreba inhibitora angiotenzin konvertujućeg enzima, antagonista angiotenzin-2 receptora, beta blokatora i ivabradina se ne preporučuje kod pacijenata sa PAH ukoliko ne zahtevaju komorbiditeti (npr. visok pritisak, koronarna bolest ili slabost levog srca)	III	C	

HPAH=nasledna plućna arterijska hipertenzija; IPAH= idiopatska plućna arterijska hipertenzija; O<sub>2</sub>= kiseonik; PAH= plućna arterijska hipertenzija; RV= desna komora. <sup>a</sup>Klasa preporuka, <sup>b</sup>Nivo dokaza, <sup>c</sup>Reference. <sup>d</sup> Videti takođe preporuke za PAH udruženu sa kongenitalnim srčanim šantovima.

### 6.3.2.2 Diuretici

Dekompenzovano desno srce vodi ka zadržavanju tečnosti, porastu centralnog venskog pritiska, kongestiji jetre, ascitesu i perifernim edemima. Iako nema RCTs o primeni diuretika kod PAH, kliničko iskustvo pokazuje jasnu korist njihovom primenom u olakšavanju simptoma kod pacijenata sa viškom tečnosti. Izbor diuretika i doza može se ostaviti lekarima koji leče PAH.<sup>178</sup> Dodatak antagonista aldosterona treba razmotriti u odnosu na vrednosti elektrolita u plazmi. Važno je kod pacijenata koji su na diuretskoj terapiji pratiti bubrežnu funkciju i biohemijske analize krvi kako bi se izbegla hipokalijemija i efekti smanjenog intravaskularnog volumena koji vode prerenalnoj bubrežnoj slabosti.

### 6.3.2.3 Kiseonik

Iako je pokazano da primena kiseonika smanjuje PVR kod pacijenata sa PAH, nema randomizovanih podataka koji ukazuju da je dugotrajna terapija kiseonikom kori-

zna. Većina pacijenata sa PAH, osim onih sa CHD i plućno sistemskim šantovima, imaju mali stepen arterijske hipoksemije u miru osim ako nemaju foramen ovale. Ima podataka koji pokazuju da noćna terapija kiseonikom ne utiče na prirodni tok uznapredovalog Eisenmenger-ovog sindroma.<sup>179</sup> Vodič može biti zasnovan na dokazima kod pacijenata sa COPD; kada je pritisak O<sub>2</sub> u arterijskoj krvi stalno <8kPa (60mmHg; alternativno <91% saturacija O<sub>2</sub>) pacijentima se savetuje primena O<sub>2</sub> kako bi se postigao pritisak >8kPa.<sup>169</sup> Može se razmotriti ambulantno kiseonik kada postoji dokaz poboljšanja simptoma i saturacije.

### 6.3.2.4 Digoksin i drugi kardiovaskularni lekovi

Pokazano je da digoksin akutno poboljšava CO kod IPAH, iako je nepoznata njegova efikasnost kada se primenjuje hronično.<sup>180</sup> Može se primeniti za usporavanje ventrikularne frekvence kod pacijenata sa PAH kod kojih dođe do atrijalnih tahiaritmija.

Nema ubedljivih podataka za korisnost i bezbednost inhibitora angiotenzin konvertujućeg enzima, antagonista angiotenzin II receptora, beta blokatora ili ivabradina kod pacijenata sa PAH.

### 6.3.2.5 Anemija i status gvožđa

Nedostatak gvožđa uobičajen je kod pacijenata sa PAH i prijavljen je kod 43% pacijenata sa IPAH, 46% pacijenata sa SSs-PAH i 56% pacijenata sa Eisenmenger-ovim sindromom.<sup>181-183</sup> Kod svih ovih entiteta, preliminarni podaci ukazuju da je nedostatak gvožđa udružen sa smanjenom tolerancijom napora i možda većim mortalitetom, nezavisno od prisustva ili stepena anemije.<sup>181,182,184,185</sup> Na osnovu ovih podataka, treba razmotriti rutinski monitoring statusa gvožđa kod pacijenata sa PAH i eventualne uzroke njegovog nedostatka. Treba razmotriti nadoknadu gvožđa u slučaju nedostatka. Pojedine studije ukazuju da je oralna apsorpcija gvožđa smanjena kod pacijenata sa PAH, te se predlaže intravenska primena.<sup>181,184,186</sup> Međutim, nedostaju kontrolisane studije.

## 6.3.3 Specifična medikamentna terapija

### 6.3.3.1 Blokatori kalcijumskih kanala

Pokazano je da samo mali broj pacijenata sa IPAH koji ima pozitivan odgovor na akutni vazodilatatorni test (Tabela 11) tokom RHC, dobro reaguje na CCB.<sup>84,85</sup> Najviše korišćeni CCB u studijama su nifedipin, diltiazem i amlodipin sa akcentom na nifedipin i diltiazem.<sup>84,85</sup> Izbor CCB zasniva se na srčanoj frekvenci pacijenta u miru, u slučaju relativne bradikardije favorizuje se nifedipin i amlodipin, a u slučaju relativne tahikardije diltiazem. Dnevne doze ovih lekova koje su pokazale efikasnost kod IPAH su visoke: 120-240mg nifedipina, 240-720mg diltiazema i do 20mg amlodipina. Savetuje se započinjanje terapija sa nižim dozama, npr. 30mg sporo oslobađajućeg nifedipina dva puta dnevno ili 60mg diltiazema tri puta dnevno (t.i.d.) ili 2.5mg amlodipina jednom dnevno, a zatim oprezno i progresivno povećanje do maksimalno tolerišućih doza. Ograničavajući faktori za povećanje doze obično su sistemska hipotenzija i periferni otoci donjih ekstremiteta. Pacijentima koji ispunjavaju kriterijume za

pozitivan vazodilatatorni odgovor i lečeni su CCB, potrebno je praćenje zbog bezbednosti i efikasnosti nakon 3-4 meseca od uvođenja terapije, koje uključuje i RHC.

Ako pacijenti nemaju adekvatan odgovor, koji se definiše kao održavanje WHO-FC I ili II i značajno hemodinamsko poboljšanje (blizu normalizacije), potrebno je uvođenje dodatne terapije za PAH. Ponekad je potrebna kombinacija CCB sa drugim lekovima za PAH, u slučajevima kada pokušaj obustave CCB izazove kliničko pogoršanje. Pacijentima kojima nije urađen vazoreaktivni test ili je bio negativan ne treba uvoditi CCB zbog potencijalnih ozbiljnih neželjenih efekata (npr. hipotenzija, sinkopa i popuštanje RV).<sup>187</sup>

Vazodilatatorni responderi ne pokazuju povoljan dugogodišnji odgovor na terapiju CCB kod PAH u slučaju CTD, HIV infekcije, porto-pulmonalne hipertenzije (PoPH) i PVOD.<sup>188,189</sup>

Preporuke za terapiju CCB date su u Tabeli 18. Za posebno odobravanje doza lekova pogledati zvaničnu preskripciju.

**Tabela 18.** Preporuke za terapiju blokatorima kalcijumskih kanala kod pacijenata koji su responderi za akutni vazoreaktivni test

Preporuke	Klasa <sup>a</sup>	Nivo <sup>b</sup>	Ref. <sup>c</sup>
Visoke doze CCB preporučuju se kod pacijenata sa IPAH, HPAH i DPAH koji su responderi za akutni vazoreaktivni test	I	C	84, 85
Preporučuje se praćenje pacijenata sa IPAH, HPAH i DPAH koji su na visokim dozama CCB, sa kompletnom procenom 3-4 meseca nakon uvođenja terapije (uključujući RHC)	I	C	84, 85
Nastavak visokih doza CCB preporučuje se kod pacijenata sa IPAH, HPAH i DPAH koji su WHO-FC I ili II i imaju značajno hemodinamsko poboljšanje (blizu normalizacije)	I	C	84, 85
Započinjanje specifične terapije za PAH preporučuje se kod pacijenata WHO-FC III ili IV ili kod onih bez značajnog hemodinamskog poboljšanja nakon visokih doza CCB	I	C	84, 85
Visoke doze CCB ne preporučuju se kod pacijenata kojime nije urađena vazoreaktivna studija ili je negativna, osim ukoliko zbog drugih indikacija (npr. Raynaud-ov sindrom) nisu propisane standardne doze CCB	III	C	

CCB=blokator kalcijumskih kanala; DPAH=lekovima indukovana PAH; HPAH= nasledna PAH; IPAH= idiopatska PAH; PAH= plućna arterijska hipertenzija; RHC= kateterizacija desnog srca; RV= desna komora; WHO-FC= funkcionalna klasa Svetske zdravstvene organizacije.

### 6.3.3.2 Antagonisti endotelinskih receptora (ERA)

Kod pacijenata sa PAH pokazana je aktivacija endotelinskog sistema u plazmi i plućima.<sup>190</sup> Iako je nejasno da li je povećanje nivoa endotelina-1 u plazmi uzrok ili posledica PH,<sup>191</sup> ovi podaci podržavaju značajnu ulogu endotelinskog sistema u patogenezi PAH.<sup>192</sup> Endotelin-1 postiže vazokonstriktorne i mitogenske efekte vezivanjem za dve različite izoforme receptora koji se nalaze u

glatkim mišićnim ćelijama plućne vaskularne mreže, endotelin receptor tip A i B. Rezultati RCT sa lekovima za PAH koji deluju na endotelin dati su u Web Tabeli VIA.

#### Ambrisentan

Ambrisentan je ERA koji se prvenstveno vezuje za endotelin receptor tip A. Ambrisentan je evaluiran u pilot studiji<sup>193</sup> i u dve velike RCT, koje su pokazale njegovu efikasnost na simptome bolesti, toleranciju napora, hemodinamiku i vreme do sledećeg kliničkog pogoršanja kod pacijenata sa IPAH i PAH udruženom sa CTD i HIV infekcijom.<sup>194</sup> Učestalost poremećene jetrine funkcije kreće se od 0.8 do 3%. U USA nije obavezna mesečna provera funkcije jetre.<sup>195</sup> Prijavljena je veća učestalost pojave perifernih edema kod upotrebe ambrisentana.

#### Bosentan

Bosentan je oralni aktivni antagonist endotelinskih receptora tip A i B i prvi molekul iz svoje grupe koji je sintetisan. Bosentan je evaluiran u PAH (idiopatskoj, udruženoj sa CTD i Eisenmenger-ovim sindromom) u 6 RCT (Study-351, BREATHE-1, BREATHE-2, BREATHE-5, EARLY i COMPASS 2), koje su pokazale poboljšanje tolerancije napora, FC, hemodinamike, ehokardiografskih i Doppler parametara i vremena do novog kliničkog pogoršanja.<sup>196-200</sup> Porast aminotransferaza zabeležen je kod oko 10% pacijenata i dozno je zavisna i reverzibilna nakon smanjenja doze ili prekida terapije. Iz ovih razloga, potrebna je mesečna kontrola funkcije jetre kod pacijenata koji primaju bosentan.

#### Macitentan

Macitentan, dvojni ERA, evaluiran je u RCT:<sup>201</sup> 742 pacijenta sa PAH dobijalo je 3mg ili 10mg macitentana u poređenju sa placebom tokom 100 nedelja. Primarni cilj bio je procena vremena od inicijacije terapije do prvog sledećeg događaja koji može biti smrt, atrijalna septostomija, transplatacija pluća, početak intravenske terapije ili subkutane prostanoidima ili pogoršanje PAH. Macitentan značajno smanjuje mortalitet i morbiditet kod pacijenata sa PAH i povećava toleranciju napora. Korist je pokazana i kod pacijenata koji prethodno nisu bili na terapiji i kod onih koji su dobijali terapiju za PAH. Nije pokazana toksičnost jetre ali jeste smanjenje hemoglobina  $\leq 8\text{g/dl}$  kod 4.3% pacijenata koji su dobijali 10mg macitentana.

### 6.3.3.3 Inhibitori fosfodiesteraze tip 5 i stimulatori guanilat ciklaze

Inhibicija specifične cGMP (ciklični guanozin monofosfat) fosfodiesteraze tip 5 dovodi do vazodilatacije preko NO/cGMP puta na mestima ekspresije ovog enzima. Obzirom da plućna vaskularna mreža sadrži značajnu količinu fosfodiesteraze tip 5, potencijalna klinička dobit upotrebom inhibitora fosfodiesteraze tip 5 (PDE-5is) ispitivana je u PAH. PDE-5is ispoljava i antiproliferativne efekte.<sup>202,203</sup> Sve tri PDE-5is odobrene za lečenje erektilne disfunkcije-sildenafil, tadalafil i vardenafil, dovode do značajne plućne vazodilatacije, sa maksimalnim efektom nakon 60, 75-90 i 40-45 minuta.<sup>204</sup> Rezultati RCT sa lekovima za PAH koji utiču na NO put [rastvorljivi sti-

mulatori guanilat ciklaze (sGC), PDE-5is] dati su u Web Tabeli VIB.

#### Sildenafil

Sildenafil je oralni, aktivni, moćni i selektivni inhibitor fosfodiesteraze tip 5. Četiri RCT kod pacijenata sa PAH lečenih sildenafilom, potvrdile se povoljne efekte na toleranciju napora, simptome i/ili hemodinamiku.<sup>205-208</sup> Studija koja je procenjivala efekte dodavanja sildenafilu epoprostenolu, pokazala je nakon 12 nedelja poboljšanje u 6MWD i dužini vremena do kliničkog pogoršanja. Bilo je sedam smrtnih ishoda u ovoj studiji, svih sedam u placebo grupi.<sup>209</sup> Odobrena doza sildenafilu je 20mg dva puta dnevno. Većina neželjenih dejstava sildenafilu su blagi do umereni i uglavnom vezani za vazodilatatorni efekat (glavobolja, crvenilo, epistaksa). Na osnovu farmakokinetike, predložena je intravenska formulacija sildenafilu za pacijente sa PAH koji su na dugotrajnoj terapiji a trenutno onemogućeni da uzimaju tablete.

#### Tadalafil

Tadalafil je selektivni PDE-5i koji se primenjuje u jednoj dnevnoj dozi. Urađena je RCT sa 406 pacijenata sa PAH (53% na terapiji bosentanom) koji su dobijali je 2.5, 10, 20 ili 40mg tadalafilu jednom dnevno i dobijeni su povoljni rezultati na toleranciju napora, simptome, hemodinamiku i vreme do kliničkog pogoršanja pri najvećim dozama.<sup>211</sup> Profil neželjenih efekata bio je sličan onom kod sildenafilu.

#### Vardenafil

Vardenafil je PDE-5i koji se primenjuje dva puta dnevno. Urađena je RCT kod 66 pacijenata koji nisu prethodno lečeni, dobijali su vardenafil 5mg dva puta dnevno, što je dovelo do povoljnih rezultata na toleranciju napora, hemodinamiku i vreme do kliničkog pogoršanja.<sup>212</sup> Profil neželjenih efekata sličan je onom kod sildenafilu.

#### Riociguat

Dok PDE-5i kao što je sildenafil, tadalafil i vardenafil utiču na NO-cGMP put usporavajući degradaciju cGMP, sGC stimulatori utiču na produkciju cGMP.<sup>213</sup> Prekliničke studije sa sGC stimulatorima pokazale su antiproliferativni i antimodelirajući efekat kod različitih životinjskih modela.

Urađena je RCT<sup>214</sup> sa 443 pacijenata sa PAH (44% i 6% već na terapiji sa ERA i prostanoidima) koji su dobijali riociguat 2.5mg dva puta dnevno i dobijeni su povoljni efekti na toleranciju napora, hemodinamiku, WHO-FC i vreme do kliničkog pogoršanja. Povećanje tolerancije napora je pokazano i kod pacijenata koji su bili na prethodnoj terapiji. Najčešći neželjeni efekat u placebo grupi i u grupi koja je dobijala 2.5mg leka, bila je sinkopa (4% i 1%). Kombinacija riociguata i PDE-5i je kontraindikovana zbog hipotenzije i drugih značajnih neželjenih efekata otkrivenih tokom otvorene faze RCT studije.<sup>215</sup>

#### 6.3.3.4 Analozii prostaciklina i agonisti prostaciklinskih receptora

Prostaciklin stvaraju prvenstveno endotelinske ćelije i on indukuje moćnu vazodilataciju celokupne vaskular-

ne mreže. Takođe je najmoćniji endogeni inhibitor agregacije trombocita, a ima i citoprotektivno i antiproliferativno dejstvo.<sup>216</sup> Kod pacijenata sa PAH postoji disregulacija metaboličkog puta prostaciklina koja se ogleda u smanjenoj ekspresiji prostaciklinske sintaze u plućnim arterijama i prostaciklinskih urinarnih metabolita.<sup>217</sup> Upotreba prostaciklina kod pacijenata sa PAH prođirena je stvaranjem stabilnih analoga koji imaju različita farmakokinetiska svojstva, a slične farmakodinamske efekte.

Osobnosti RCT sa PAH i lekovima koji utiču na prostaciklinski put (prostanoidi i agonisti prostaciklinskih IP receptora) dati su u Web Tabeli VIC.

#### Beraprost

Beraprost je prvi hemijski stabilan i oralno aktivan prostaciklinski analog. RCT<sup>218</sup> u Evropi i druga u USA<sup>219</sup> pokazale su poboljšanje tolerancije napora koje se održava 3-6 meseca. Nije bilo hemodinamskog poboljšanja ili povoljnih ishoda dugoročno. Najčešći neželjeni efekti bili su glavobolja, crvenilo, bolovi u vilici i dijareja.

#### Epoprostenol

Epoprostenol (sintetski prostaciklin) ima kratak polu život (3-5 minuta) i stabilan je na sobnoj temperaturi samo 8 sati; zahteva hlađenje i kontinuiranu administraciju preko infuzione pumpe i stalnog katetera. Efikasnost kontrinuirane intravenske administracije epoprostenola, ispitivana je u tri slepe RCT kod pacijenata sa IPAH WHO-FC III i IV<sup>220,221</sup> i kod onih sa PAH udruženom sa sistemskom sklerozom.<sup>222</sup> Učinak epoprostenola bilo je poboljšanje simptoma bolesti, tolerancije napora i hemodinamike u oba klinička stanja i jedini je lek koji je pokazao smanjenje mortaliteta u jednoj RCT studiji.<sup>221</sup> Meta analiza ukupnog mortaliteta u tri RCT sa epoprostenolom<sup>220-222</sup> pokazala je smanjenje rizika mortaliteta za oko 70%. Dugoročna efikasnost takođe je pokazana<sup>96,107</sup> kod IPAH kao i kod APAH<sup>223-225</sup> i neoperativnih CTEPH.<sup>226</sup>

Terapija epoprostenolom započinje se dozom od 2-4ng/kg/min sa povećanjem doze do vrednosti ograničene neželjenim efektima (crvenilo, glavobolja, dijareja, bolovi u nogama). Optimalna doza varira među pacijentima individualno, kod većine se kreće između 20-40ng/kg/min.<sup>96,107</sup>

Ozbiljna komplikacije koje se tiču sistema za administraciju leka su disfunkcija pumpe, lokalna infekcija, zapušanje katetera i sepsa. Predloženi su vodiči za prevenciju infekcije centralnog venskog katetera.<sup>227</sup> Treba izbegavati nagli prekid infuzije epoprostenola jer kod nekih pacijenata može dovesti do pogoršanja simptoma PH i čak smrtnog ishoda. Takođe je sada dostupan i termostabilni oblik epoprostenola koji obično ne zahteva hlađenje kako bi održao stabilnost u periodu između 8 i 12 sati.<sup>228</sup>

#### Iloprost

Iloprost je hemijski stabilan prostaciklinski analog dostupan za intravensku, oralnu i inhalacionu administraciju. U jednoj RCT ispitivan je iloprost u inhalacionom obliku gde su inhalacije ponavljane na dnevnom nivou

(6-9 puta, 2.5-5 $\mu$ g/inhalacije, prosečno 30 $\mu$ g dnevno) u odnosu na placebo inhalacije kod pacijenata sa PAH i CTEPH.<sup>229</sup> Studija je pokazala povećanje tolerancije napora i poboljšanje simptoma, PVR i kliničkih događaja kod uključenih pacijenata. Druga RCT je uključila 60 pacijenata koji su prethodno već lečeni bosentanom i pokazala povećanje tolerancije napora (P<0.051) kod pacijenata kojima je dodat inhalacioni iloprost u odnosu na placebo grupu.<sup>230</sup> Druga slična studija prekinuta je zbog beskorisnosti.<sup>231</sup> Uglavnom, inhalirani iloprost je dobro tolerisan, sa crvenilom i bolom u vilici kao najčešćim neželjenim efektima. Kontinuirana intravenska infuzija iloprost pokazala se efektivnom kao i epoprostenol kod male serije pacijenata sa PAH i CTEPH.<sup>232</sup> Efekti oralnog iloprost nisu procenjeni kod PAH.

#### Treprostinil

Treprostinil je triciklični benzidinski analog epoprostenola sa dovoljnom hemijskom stabilnošću da se može primeniti na sobnoj temperaturi. Ove karakteristike mu dozvoljavaju intravensku i subkutanu primenu. Subkutana primena može se postići mikroinfuzionim pumpama i malim subkutanim kateterima. Efekti treprostinila kod PAH ispitivani su u jednoj RCT i pokazano je poboljšanje tolerancije napora, hemodinamike i simptoma.<sup>233</sup> Najveće poboljšanje bilo je kod pacijenata koji su bili ugroženiji na početku kao i kod onih koji su tolerisali veće doze (>13.8ng/kg/min). Najčešći neželjeni efekat treprostinila bio je bol na mestu primene infuzije što je dovelo do prekida terapije u 8% slučajeva, i do ograničenja povećanja doze kod preostalog broja pacijenata.<sup>233</sup> Lečenje subkutanom primenom treprostinila započinje se dozom od 1-2ng/kg/min sa povećanjem doze do pojave neže-

ljenih efekata (lokalna bolna oseljivost, crvenilo, glavobolja). Optimalna doza varira među pacijentima, sa prosečnim vrednostima između 20-80ng/kg/min.

Sprovedena je jedna RCT kod pacijenata sa PAH sa intravenskom primenom treprostinila, međutim uključivanje pacijenata u studiju je prekinuto iz bezbednosnih razloga nakon randomizovanih 45 (36%) od planiranih 126.<sup>234</sup> Podaci dobijeni od 31 (25%) preživelog pacijenta nakon randomizovane faze (23 sa aktivnim lekom, 8 placebo) nisu pouzdani. Doza intravenskog treprostinila 2-3 puta je veća od doze intravenskog epoprostenola.<sup>235,236</sup>

Jedna RCT sa primenom inhalacionog treprostinila kod pacijenata sa PAH kao dodatak na prethodnu terapiju bosentanom ili sildenafilom, pokazala je poboljšanje 6MWD za 20m pri maksimalnoj dozi i 12m pri minimalnoj dozi, kao i smanjenje NT-proBNP i poboljšanje kvaliteta života.<sup>237</sup>

U dve RCT ispitivana je primena oralnog treprostinila kod pacijenata sa PAH koji su već na terapiji bosentanom i/ili sildenafilom i u obe studije nije bilo statističke značajnosti kod 6MWD.<sup>238,239</sup>

Još jedna RCT kod pacijenata sa PAH koji prethodno nisu lečeni, pokazala je poboljšanje 6MWD za 26m pri maksimalnoj dozi i 17m pri minimalnoj dozi.<sup>240</sup>

#### Seleksipag

Seleksipag je oralni, selektivni agonist prostaciklin-skih IP receptora. Iako seleksipag i njegovi metaboliti imaju dejstvo slično endogenim prostaciklinima (agonizam IP receptora), oni su hemijski različiti sa različitom farmakologijom u odnosu na prostacikline. U pilot RCT kod pacijenata sa PAH (koji su bili na stabilnoj terapiji ERA i/ili PDE-5i), seleksipag je smanjio PVR posle 17 ne-

**Tabela 19.** Preporuke za efikasnu monoterapiju za plućnu arterijsku hipertenziju (grupa 1) prema funkcionalnoj klasi Svetske zdravstvene organizacije. Lista je napravljena prema farmakološkoj grupi, rejtingu i alfabetu.

Lekovi	WHO-FC II	Klasa <sup>a</sup> -Nivo <sup>b</sup>						Ref <sup>c</sup>		
		WHO-FC III		WHO-FC IV						
Blokatori kalcijumskih kanala		I	C <sup>d</sup>	I	C	-	-	84,85		
Antagonisti endotelinskih receptora	Ambrisentan	I	A	I	A	IIb	C	194		
	Bosentan	I	A	I	A	IIb	C	196-200		
	Macitentan <sup>e</sup>	I	B	I	B	IIb	C	201		
Inhibitori fosfodiesteraze tip 5	Sildenafil	I	A	I	A	IIb	C	205-208		
	Tadalafil	I	B	I	B	IIb	c	211		
	Vardenafil <sup>g</sup>	IIb	B	IIb	B	IIb	C	212		
Stimulatori guanilatne ciklaze	Riociguat	I	B	I	B	IIb	C	214		
Analozi prostaciklina	Epoprostenol	Intravenski <sup>e</sup>	-	-	I	A	I	A	220-222	
		Iloprost	Inhalacije	-	-	I	B	IIb	C	229-231
			Intravenski <sup>g</sup>	-	-	IIa	C	IIb	C	232
	Treprostinil	Subkutano	-	-	I	B	IIb	C	233	
		Inhalacije <sup>g</sup>	-	-	I	B	IIb	C	237	
		Intravenski <sup>f</sup>	-	-	IIa	C	IIb	C	234	
		Oralno <sup>g</sup>	-	-	IIb	B	-	-	238-240	
Beraprost <sup>g</sup>	-	-	IIb	B	-	-	218			
Agonisti IP receptora	Seleksipag (oralno) <sup>g</sup>	I	B	I	B	-	-	241, 248		

EMA= Evropska medicinska agencija; PAH= plućna arterijska hipertenzija; RCT=randomizovana kontrolisana studija; WHO-FC= funkcionalna klasa Svetske zdravstvene organizacije. <sup>a</sup>Klasa preporuka, <sup>b</sup>Nivo dokaza, <sup>c</sup>Reference. <sup>d</sup>Samo za respondere akutnog testa vazoreaktivnosti=klasa I, za idiopatsku PAH, naslednu PAH i PAH zrokovanu lekovima; klasa II, za stanja udružena sa PAH. <sup>e</sup>Vreme do kliničkog pogoršanja kao primarni cilj u RCT ili lekovi sa dokazanom redukcijom mortaliteta svih uzroka. <sup>f</sup>Za pacijente koji ne tolerišu subkutanu primenu. <sup>g</sup>Ovaj lek nije odobren od strane EMA do vremena publikacije ovih preporuka.



delja.<sup>241</sup> Uključena su 1156 pacijenata tokom faze 3 jedne RCT i pokazano je da je seleksipag sam ili kao dodatak mono ili dualnoj terapiji sa ERA i/ili PDE-5i smanjio za 40% ( relativni rizik 0.60, P<0,001) morbiditet i mortalitet (uključujući smrtni ishod svih uzroka, hospitalizacije zbog pogoršanja PAH, pogoršanje PAH koje zahteva transplantaciju pluća ili atrijalnu septostomiju, započinjanje parenteralnih prostanoida ili hronična oksigenoterapija kod pogoršanja PAH i progresije bolesti).

Preporuke za efikasnu monoterapiju specifičnim lekovima date su u Tabeli 19.

#### 6.3.3.5 Eksperimentalni sastav i strategije

Uprkos napretku u lečenju PAH, funkcionalno ograničenje i preživljavanje ovih pacijenata nije zadovoljavajuće. Tri su dobro poznata puta koja utiču na patogenezu PAH: endotelinski, NO i prostaciklinski. Terapija, kao što su ERA, PDE-5i i prostanoidi, koja ciljano deluje na ove puteve, dobro je ustanovljena u kliničkoj praksi. Ispitivane su dodatne terapijske strategije u cilju daljeg poboljšanja simptoma i prognoze. Ispitivana su tri puta sa nezadovoljavajućim rezultatima, koristeći sledeća jedinjenja: inhalacioni vazoaktivni intestinalni peptid, inhibitori tirozin kinaze (inhibitor faktora rasta iz trombocita) i antagonist serotonina. Takođe i sledeća dodatna jedinjenja u ranijoj fazi: inhibitori rho kinaze, inhibitori receptora faktora rasta vaskularnog endotela, inhibitori angiopietina-1 i inhibitori elastaze. Strategije genetske terapije testirane su na životinjskim modelima. Terapija stem ćelijama pokazala se efikasnom kod monokrotalinskog modela pacova i trenutno se testira u ranijim fazama studija kod pacijenata sa PAH. Kontroverzna studija pokazala je preliminarne povoljne rezultate denervacije PA kateterom za radiofrekventnu ablaciju.<sup>242,243</sup>

#### 6.3.4 Kombinovana terapija

Kombinovana terapija-korišćenje dve ili više grupe lekova istovremeno-uspešno se koristi u lečenju sistemske hipertenzije i srčane slabosti. Takođe je atraktivna opcija za lečenje PAH zbog postojanja tri odvojena signalna puta za koje se zna da učestvuju u razvoju bolesti i na koje deluju specifični lekovi: prostaciklinski put (prostanoidi), endotelinski put (ERAs) i NO put (PDE-5is i sGCs).

Povećavaju se iskustva sa kombinovanom terapijom i nedavno je objavljena meta analiza sa šest RCT sa kombinovanom terapijom koja je uključila 858 pacijenata;<sup>244</sup> u poređenju sa kontrolnom grupom, kombinovana terapija smanjila je rizik od kliničkog pogoršanja (relativni rizik [RR] 0.48 [95% interval poverenja (CI) 0.26, 0.91], P=0.023), povećala 6MWD za 22m i smanjila srednji PAP, RAP i PVR. Incidenca značajnih neželjenih događaja bila je slična u dve grupe [RR 1.17 (95% CI 0.40, 3.42), P=0.77]. Smanjenje mortaliteta svih uzroka nije bila statistički značajno. Međutim, incidenca mortaliteta u RCT sa PAH medikamentima je niska i da bi se postigla statistička značajnost potreban je uzorak od nekoliko hiljada pacijenata.<sup>244</sup>

Kombinovana terapija može biti primenjena sekvencijalno (u etapama) ili inicijalno (na početku u jednoj dozi)

Sekvencijalna kombinovana terapija najviše je korišćena strategija i u RCT i u kliničkoj praksi: počinje se monoterapijom, zatim se u slučajevima neadekvatnog kliničkog odgovora ili pogoršanja dodaje drugi, zatim treći lek. Prospektivni program koji procenjuje adekvatnost kliničkih rezultata predstavlja takozvanu ciljno orijentisanu terapiju, strategiju lečenja koja na osnovu poznatih prognostičkih faktora postavlja ciljeve. Terapija se smatra adekvatnom samo ukoliko su postignuti ciljevi. Ključna razlika između ciljno orijentisane terapije i nestrukturiranog pristupa je ta da stabilizovani pacijenti ili oni koji ostvare malo poboljšanje, mogu i dalje dobijati dodatnu terapiju ako cilj lečenja nije postignut. Ova strategija ima različite ciljeve koji obuhvataju WHO-FC I ili II i skoro normalizaciju CI u miru i/ili normalizacija plazma nivoa NT-proBNP. Nedavna studija potvrdila je bolju prognozu kod pacijenata koji postignu ove ciljeve u odnosu na one koji ih ne postignu.<sup>97</sup>

Preporuke i dokazi o primeni specifičnih lekova za inicijalnu i sekvencijalnu kombinovanu terapiju kod pacijenata sa PAH prema WHO-FC date su u Tabeli 20 i Tabeli 21.

**Tabela 20.** Preporuke za efikasnu inicijalnu kombinovanu terapiju plućne arterijske hipertenzije (grupa 1) prema funkcionalnoj klasi Svetske zdravstvene organizacije

Terapija	Klasa <sup>a</sup> -Nivo <sup>b</sup>						Ref <sup>c</sup>
	WHO-FC II		WHO-FC III		WHO-FC IV		
Ambrisentan+tadalafil <sup>d</sup>	I	B	I	B	IIb	C	247
Drugi ERA+PDE-5i	IIa	C	IIa	C	IIb	C	-
Bosentan+sildenafil+i.v.epoprostenol	-	-	IIa	C	IIa	C	246
Bosentan+i.v. Epoprostenol	-	-	IIa	C	IIa	C	198, 245
Drugi ERA ili PDE-5i+ s.c.treprostinil			IIb	C	IIb	C	-
Drugi ERA ili PDE-5i+ drugi i.v.analozi prostaciklina			IIb	C	IIb	C	-

ERA=antagonisti endotelinskih receptora; i.v.=intravenski; PDE-5i = inhibitor fosfodiesteraze tip 5; RCT=randomizovana kontrolisana studija; s.c.=subkutano; WHO-FC=funkcionalna klasa Svetske zdravstvene organizacije. <sup>a</sup>Klasa preporuke. <sup>b</sup>Nivo dokaza. <sup>c</sup>Reference vreme do kliničkog pogoršanja kao primarni cilj u RCT ili lekovi sa dokazanom redukcijom mortaliteta svih uzroka.

**Tabela 21.** Preporuke za efikasnu sekvencijalnu kombinovanu terapiju plućne arterijske hipertenzije (grupa 1) prema funkcionalnoj klasi Svetske zdravstvene organizacije

Terapija	Klasa <sup>a</sup> -Nivo <sup>b</sup>						Ref.
	WHO-FC II		WHO-FC III		WHO-FC IV		
Macitentan dodati sildenafilu <sup>d</sup>	I	B	I	B	Ila	C	201
Riociguat dodati bosentanu	I	B	I	B	Ila	C	214
Seleksipag <sup>e</sup> dodati ERA ili PDE-5i <sup>d</sup>	I	B	I	B	Ila	C	241, 248
Sildenafil dodati epoprostenolu	-	-	I	B	Ila	B	209
Inhalacioni treprostnil dodati sildenafilu ili bosentanu	Ila	B	Ila	B	Ila	C	237
Inhalacioni iloprost dodati bosentanu	Ilb	B	Ilb	B	Ilb	C	230, 231
Dodati tadalafil bosentanu	Ila	C	Ila	C	Ila	C	211
Dodati ambrisentan sildenafilu	Ilb	C	Ilb	C	Ilb	C	249
Dodati bosentan epoprostanolu	-	-	Ilb	C	Ilb	C	250
Dodati bosentan sildenafilu	Ilb	C	Ilb	C	Ilb	C	251, 252
Dodati sildenafil bosentanu	Ilb	C	Ilb	C	Ilb	C	252
Ostale dvostruke kombinacije	Ilb	C	Ilb	C	Ilb	C	-
Ostale trostruke kombinacije	Ilb	C	Ilb	C	Ilb	C	-
Dodati riociguat sildenafilu ili drugim PDE-5i	III	B	III	B	III	B	215

EMA=evropska medicinska agencija; ERA=antagonisti endotelinskih receptora; PAH= plućna arterijska hipertenzija; PDE-5i=inhibitor fosfodiesteraze tip 5; RCT=randomizovana kontrolisana studija; s.c.=subkutano; WHO-FC=funkcionalna klasa Svetske zdravstvene organizacije. <sup>a</sup>Klasa preporuka, <sup>b</sup>Nivo dokaza, <sup>c</sup>Reference. <sup>d</sup>Vreme do kliničkog pogoršanja kao primarni cilj u RCT ili lekovi sa dokazanom redukcijom mortaliteta svih uzroka. <sup>e</sup>Ovaj lek nije odobren od strane EMA do trenutka izdavanja ovih preporuka.

Obrazloženje za inicijalno ili unapred uvođenje kombinovane terapije, bazirano je na visokoj stopi mortaliteta kod PAH, što je dobro poznata činjenica slično kao kod mnogih malignih bolesti, i takodje saznanjem da

mnoge maligne bolesti, kao i srčana slabost i maligna hipertenzija nemaju postepen terapijski pristup, već češće preventivnu unapred uvedenu terapiju. Iskustva u RCT, započela su malom BREATHE-2 studijom, koja nije uspela da pokaže značajnu razliku između pacijenata lečenih inicijalno kombinovanom terapijom, epoprostenol i bosentan, u odnosu na pacijente lečene samo epoprostenolom.<sup>198</sup> U nedavnoj studiji poređena su 23 pacijenta sa PAH, prethodno nelečenih, kojima je inicijalno uvedena kombinovana terapija, epoprostenol i bosentan, sa kontrolnom grupom lečenom epoprostenolom.<sup>245</sup> Studija je pokazala statistički značajno smanjenje PVR kod grupe lečene inicijalno kombinovanom terapijom, međutim hemodinamsko poboljšanje nije dovelo do statistički značajne razlike u preživljavanju ili u preživljavanju bez transplatacije. Pilot studija sa inicijalnom trostrukom kombinovanom terapijom kod 19 pacijenata WHO-FC III i IV, preliminarno je pokazala dugotajnu korist ovakve terapije kod pacijenata sa teškom PAH.<sup>246</sup> Nedavna multicentrična, multinacionalna, slepa, placebo kontrolisana studija (Web Tabela VID) poredila je monoterapiju sa tadalafilom ili ambrisentanom sa kombinovanom terapijom tadalafil i ambrisentan kod de novo pacijenata sa PAH WHO-FC II i III.<sup>247</sup> Primarni cilj bila je učestalost neželjenih kliničkih događaja (uključujući smrtni ishod, hospitalizaciju, progresiju PAH i nezadovoljavajući klinički status). Studija je bila pozitivna sa 50% smanjenja ovih događaja u grupi sa kombinovanom terapijom. Došlo je do poboljšanja u toleranciji napora, brzini zadovoljavajućih kliničkih odgovora i nivoima plazmi NT-proBNP.<sup>247</sup>

### 6.3.5 Interekcije lekova

Značajne interakcije lekova kod PAH date su u Web Tabeli VII. Ova tabela sadrži poznate interakcije ali ne i teoretske nestestirane interakcije koje mogu biti klinički značajne.

Bosentan je induktor citohroma P450 izoenzima CYP3A4 i CYP2C9. Plazma koncentracije lekova koje metabolišu ovi izoenzimi biće smanjene u slučaju primene bosentana. Bosentan takođe metabolišu ovi izoenzimi tako da njihova inhibicija može povećati koncentraciju bosentana. Kao dodatak interakcijama datih u Web Tabeli VII, kombinacija moćnog inhibitora CYP3A4 (keto-konazol, ritanavir) i /ili inhibitora CYP2C9 (npr.amiodaron, flukonazol) sa bosentanom može dovesti do značajnog porasta koncentracije bosentana u plazmi i zbog toga je kontraindikovana. Interakcija se teoretski može desiti i sa itrakonazolom, takrolimusom, sirolimusom, karbamazepinom, fenitoinom, fenobarbitonom, dapsonom i St Johns kantarionom.

Sildenafil se metaboliše preko izoenzima citrohroma P450, CYP3A4 (najvećim delom) CYP2C9 (manjim delom). Postoji povećanje biovitalnosti sildenafilu i smanjenje klirensa sa supstratima i inhibitorima CYP3A4 i supstratima CYP3A4 zajedno sa blokatorima beta adrenergicnih receptora. Induktori CYP3A4 kao što je karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, rifampicin i kantarion mogu značajno da smanje koncentraciju sildenafilu. Koncentraciju sildenafilu umereno povećava grejpfrut koji je slab inhibitor CYP3A4.

Konačno, potreban je oprez kada se specifični lekovi za PAH primenjuju zajedno sa antihipertenzivima kao što su blokatori beta-adrenoreceptora, inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima, i slično, kako bi se izbegla teška sistemska hipotenzija.

### 6.3.6 Balon atrijalna septostomija

Stvaranje interatrijalnog desno-levog šanta može dovesti do dekompresije desnih srčanih šupljina i povećati prethodno opterećenje LV (preload) i CO.<sup>253,254</sup> Ovo poboljšava transport kiseonika uprkos arterijskoj desaturaciji kiseonikom<sup>253</sup> i smanjenoj simpatičkoj hiperaktivnosti. Preporučena tehnika je balon atrijalna septostomija koja dovodi do podjednagog poboljšanja hemodinamike i simptoma i smanjuje rizik u poređenju sa originalnom tehnikom sečivom. Ostale tehnike su eksperimentalne.<sup>255</sup>

Pažljiva preproceduralna procena rizika dovodi do smanjenja mortaliteta. Balon atrijalnu septostomiju (BAS) treba izbegavati kod pacijenata u terminalnoj fazi bolesti sa srednjim RAP>20mmHg i saturacijom kiseonika <85%. Pacijenti treba da su na optimalnoj medikamentnoj terapiji, koja može uključiti i prekondicioniranje intravenskim inotropima, pre odluke o BAS. Objavljeni izveštaji ukazuju na korist kod pacijenata refraktornih na medikamentnu terapiju koji su WHO-FC IV sa popuštanjem desnog srca ili kod onih sa teškim sinkopama.<sup>253,254</sup> Takođe, septostomija se može razmotriti kod pacijenata koji čekaja transplataciju pluća sa nezadovoljavajućim kliničkim odgovorom na maksimalnu medikamentnu terapiju ili kada medikamentna terapija nije dostupna. Studije pokazuju poboljšanje kardijalnog indeksa i smanjenje RAP sa poboljšanjem 6MWD.<sup>253,254</sup> BAS treba posmatrati kao paliativnu ili proceduru premošćavanja, koja se izvodi samo u iskusnim centrima.<sup>256</sup> Obzirom da se BAS izvodi jako retko, nije uvršćen u terapijski algoritam (Slika 2).

### 6.3.7 Uznapredovala slabost desne komore

#### 6.3.7.1 Vođenje u jedinici intenzivne nege

Pacijenti sa PH mogu zahtevati lečenje u jedinici intenzivne nege (ICU) zbog komorbiditeta (uključujući veliku hirurgiju), popuštanja desne komore ili oba. U Francuskoj, mortalitet među pacijentima sa PAH primljenih u ICU bio je 41%,<sup>257</sup> uz naglašenu lošu prognozu. Zbog toga pacijenti koji zahtevaju lečenje u ICU treba kad god je to moguće da budu primljeni u za to specijalizovane centre. Osnovni monitoring uključuje vitalne znakove (srčanu frekvencu, krvni pritisak, temperaturu i saturaciju kiseonikom), diurezu, centralni venski pritisak, centralnu vensku saturaciju kiseonikom i koncentraciju laktata. Kombinacija niske centralne venske saturacije kiseonikom (<60%), porasta laktata i oligo ili anurija signalizira skorašnje popuštanje desne komore. U pojedinim slučajevima, može biti potrebno plasiranje desnog srčanog katetera radi neophodnog hemodinamskog monitoringa. Osnovni principi lečenja pacijenata sa PH i popuštanjem desne komore u ICU uključuju korekciju predisponirajućih faktora (anemiju, aritmije, infekciju i druge komorbiditeta), optimizaciju količine tečnosti (obično intravenskim diureticima), smanjenje naknadnog opterećenja (afterload) RV (obično intravenskim analogima prostaciklina, ponekad i drugim

lekovima za PAH), poboljšanje CO inotropima (dobutamin je prvi izbor za lečenje popuštanja RV) i ako je potrebno održavanje sistemskog arterijskog pritiska vazopresorima.<sup>258-260</sup> Intubaciju treba izbegavati kod pacijenata sa popuštanjem RV jer često dovodi do hemodinamskog kolapsa.

#### 6.3.7.2 Pomoć desnoj komori

Upotreba vensko-arterijske oksigenacije ekstrakorpornom membranom (ECMO) preporučuje se kod odabranih pacijenata sa PH i popuštanjem RV. Venskovenski pristup može poboljšati oksigenaciju ali ne i smanjiti volumen RV, što ga čini neodgovarajućim za ove pacijente. Dva su osnovna koncepta upotrebe ECMO kod ovih pacijenata: premošćavanje do oporavka ili premošćavanje do transplatacije. Objavljeno je nekoliko izveštaja zasnovanih na konceptu premošćavanja do oporavka,<sup>261</sup> koji je razuman jedino kod pacijenata kod kojih postoje realne šanse za oporavak. Ima i nekoliko izveštaja o uspešnoj upotrebi ECMO kao premošćavanje do transplatacije, posebno kada je korišćen kod svesnih pacijenata.<sup>261-263</sup> Alternativni pristup je povezivanje plućne cirkulacije sa spravom bez pumpe koja služi da pomogne plućima.<sup>264,265</sup> Sve ove procedure omogućene su jedino u visoko specijalizovanim centrima.

### 6.3.8 Transplatacija

Napredak terapije za tešku PAH smanjio je broj pacijenata i odložio one koji čekaju transplataciju pluća.<sup>256</sup> Dugoročni ishod pacijenata na medikamentnoj terapiji nesiguran je te bi transplatacija trebala da ostane važna opcija za pacijentne refraktorne na terapiju, koji su WHO-FC III-IV.<sup>96,107</sup> Odlaganje upućivanja u kombinaciji za dužinom čekanja na transplataciju, obzirom na nedostak donora organa, može povećati mortalitet pacijenata na listi čekanja i njihovu kliničku težinu.

Petogodišnje praćenje preživljavanja transplantiranih pacijenata sa PAH iznosi 45-50%, sa zadovoljavajućim kvalitetom života.<sup>266</sup> Nedavni podaci ukazuju da je preživljavanje povećano na 52-75% tokom 5 godina, i na 45-66% tokom 10 godina.<sup>267-269</sup>

Uzimajući u obzir prethodno navedene podatke, deluje razumno razmatranje transplatacije pluća nakon neadekvatnog kliničkog odgovora na inicijalnu monoterapiju kao i upućivanje pacijenta ubrzo nakon potvrđivanja neadekvatnog kliničkog odgovora na maksimalnu kombinovanu terapiju (Slika 2). Etiologija PAH ima važnu ulogu u terapijskom pristupu i prognostički značaj. PAH udružena sa CTD ima lošiju prognozu u odnosu na IPAH, čak i kada je lečena prostanoidima, dok pacijenti sa PAH udruženom sa CHD imaju bolje preživljavanje. Najlošiju prognozu imaju pacijenti sa PVOD i PAH usled nedostatka efikasnog medicinskog tretmana; ove pacijente treba staviti na listu čekanja za transplataciju odmah nakon postavljanja dijagnoze.

Do sada je kod PAH urađena i kombinovana transplatacija srca i pluća i transplatacija oba plućna krila, mada prag za nepopravljivu sistolnu disfunkciju RV i/ili diastolnu disfunkciju LP ostaje nepoznat. Za sada ogromna većina pacijenata dobija bilateralnu transplataciju pluća prema internacionalnom registru za transplataciju srca

i pluća.<sup>270</sup> Pacijenti sa Eisenmenger-ovim sindromom sa malim šantom, leče se izolovanom transplatacijom pluća i korekcijom kardijalnih defekata ili kombinovanom transplatacijom srca i pluća.<sup>266</sup>

Raniji podaci išli su u prilog povećanja preživljavanja kod pacijenata sa PAH i udruženim ventrikularnim septalnim defektom lečenih transplatacijom srca i pluća,<sup>271</sup> dok nedavni podaci na osnovu većeg iskustva sa izolovanom bilateralnom transplatacijom pluća podržavaju ovaj pristup kombinovan sa korekcijom defekta.<sup>272</sup> Nedavni izveštaji ukazuju da se vensko-arterijski ECMO može primeni kao način premošćavanja do transplatacije pluća kod svesnih pacijenata u terminalnoj fazi PH.<sup>263</sup>

**Tabela 22.** Preporuke za efikasno lečenje u jedinici intenzivne nege, balon atrijalnu septostomiju i transplataciju pluća kod plućne arterijske hipertenzije (grupa 1) prema funkcionalnoj klasi Svetske zdravstvene organizacije

Lečenje	Klasa <sup>a</sup> -Nivo <sup>b</sup>						Ref <sup>c</sup>
	WHO-FC II		WHO-FC III		WHO-FC IV		
Hospitalizacija u ICU preporučuje se kod pacijenata sa PH sa HR(>110/min), niskim pritiskom (sistolni<90mmHg), smanjenom diurezom i povećanjem koncentracije laktata zbog ili ne komorbiditeta	-	-	-	-	I	C	257
Preporučuje se inotropna potpora kod hipotenzivnih pacijenata			I	C	I	C	
Transplatacija pluća preporučuje se odmah nakon neadekvatnog kliničkog odgovora na maksimalnu medikamentnu terapiju	-	-	I	C	I	C	270
BAS se može razmotriti tamo gde je dostupan posle neuspeha maksimalne medikamentne terapije	-	-	IIb	C	IIb	C	253, 254

BAS= Balon atrijalna septostomija; ICU= jedinica intenzivne nege; PH= plućna hipertenzija; WHO-FC= Funkcionalna klasa Svetske zdravstvene organizacije. <sup>a</sup>Klasa preporuka, <sup>b</sup>Nivo dokaza, <sup>c</sup>Reference.

### 6.3.9 Terapijski algoritam

Terapijski algoritam pacijente sa PAH dat je na slici 2. Klasa preporuka i nivo dokaza za lečenje PAH prikazani su u Tabeli 19 (monoterapija), 20 (inicijalna kombinovana terapija), 21 (sekvencijalna kombinovana terapija) i 22 (ICU i intervencije). Definicije kliničkog odgovora na terapiju date su u Tabeli 15. Terapijski pristup PAH se razlikuje na osnovu dostupnosti (i znanja) terapijskih opcija u raz-

ličitim bolnicama. Tabele 19, 20, 21 i 22 obezbeđuju neophodne dokaze za alternativne terapijske strategije. U ovim tabelama se nalaze samo jedinjenja zvanično odobrena za PAH u makar jednoj zemlji. U RCT predložena je četvorostepena hijerarhija ciljeva od strane eksperata, prema nivoima dokaza koji se odnose na efikasnost.<sup>273, 274</sup> Prema ovoj hijerarhiji, primarni cilj jeste procena dejstva lekova ili kombinacije lekova na vreme do kliničkog pogoršanja ili lekova koji pokazuju smanjenje svih uzroka mortaliteta, dato kao fusnota u Tabelama 19, 20 i 21. Algoritam lečenja PAH ne primenjuje se kod pacijenata drugih kliničkih grupa, posebno ne kod pacijenata sa PH iz druge (LHD) i treće grupe (bolesti pluća). Različiti načini lečenja evaluirani su u RCT uglavnom za IPAH, HPAH, PAH uzrokovanu lekovima i PAH udruženu sa CTD ili sa CHD (hirurški korigovanu ili ne).

Opis terapijskog algoritma (Slika 2)

- Nakon potvrde dijagnoze kod prethodno nelečenih pacijenata sa PAH u ekspertskom centru, početni pristup je primena opštih mera i započinjanje suportivne terapije ako je potrebno (Tabela 16 i 17).

- Test vazoreaktivnosti treba izvršiti samo kod pacijenata sa IPAH, HPAH i PAH uzrokovanu lekovima i toksinima. Vazoreaktivni pacijenti treba da dobijaju visoke doze (progresivno titrirane) CCB; adekvatan terapijski odgovor postiže se nakon 3-4 meseca (Tabela 18). Pacijenti koji su responderi a kod kojih izostane adekvatan terapijski odgovor na primenu CCB, treba da budu lečeni odobrenim lekovima za PAH prema strategiji za lečenje ne vazoreaktivnih pacijenata.

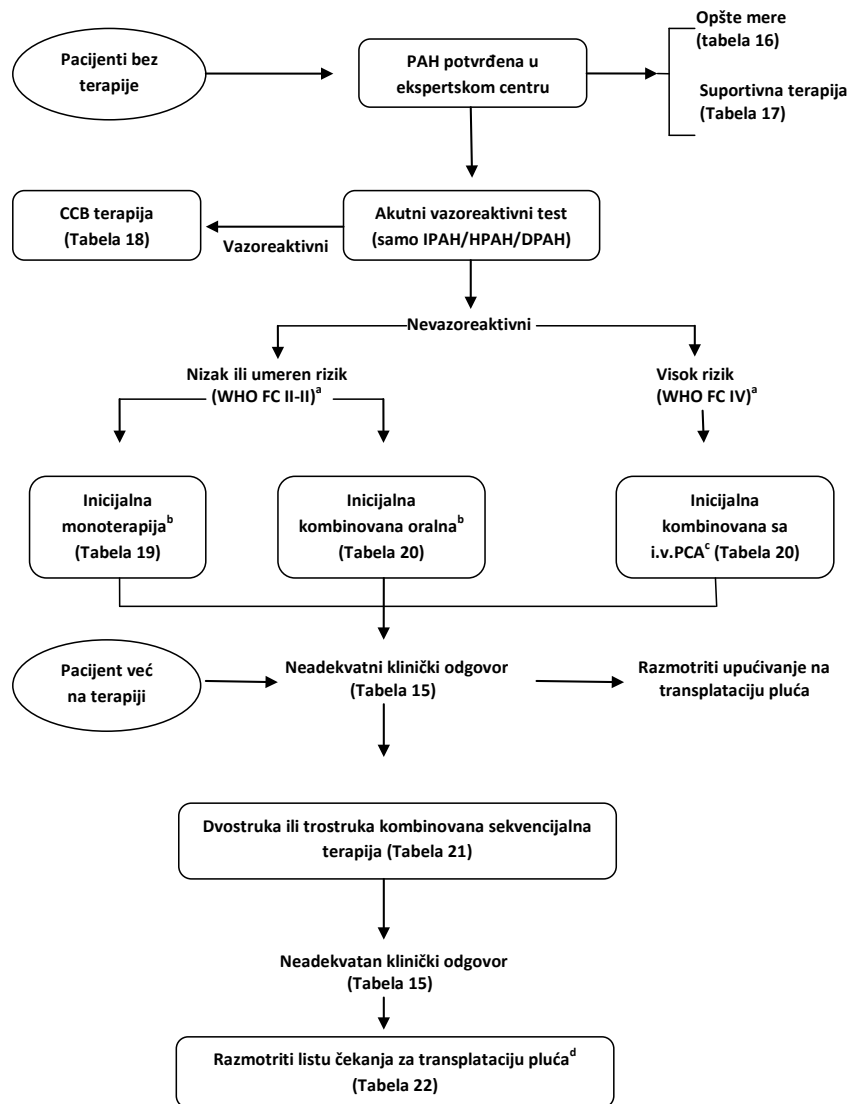
- Kod pacijenata koji nisu responderi, a niskog su ili umerenog stepena rizika (Tabela 13) primenjuje se ili inicijalna monoterapija (Tabela 19) ili inicijalna kombinovana oralna terapija (Tabela 20).

- Ako se izabere inicijalna monoterapija, s obzirom da nije urađeno poređenje između različitih lekova, nema dokaza i ne može se predložiti prva linija monoterapije. U ovom slučaju izbor monoterapije zavisi od različitih faktora, uključujući odobrenost, oznaku, način administracije, profil neželjenih efekata, potencijalnu interakciju sa osnovnom terapijom, izbor pacijenata, komorbiditete, iskustva lekara i cenu.

- S obzirom da je direktno poređenje pokazalo superiornost inicijalno kombinovane terapije ambrisentana+ tadafilafila u odnosu na inicijalno monoterapiju sa ambrisentanom ili tadafilom, veći stepen preporuke dat je ovoj inicijalnoj kombinaciji u odnosu na klinički tok bolesti (Tabela 20).<sup>247</sup>

- Kod ne vazoreaktivnih i prethodno nelečenih pacijenata sa visokim rizikom (Tabela 13), treba razmotriti inicijalnu kombinaciju terapije koja uključuje intravenske analoge prostaciklina (Tabela 20). Prioritet treba dati intravenskom epoprostenolu, budući da je kao monoterapija kod pacijenata sa visokim rizikom smanjio tromesečni mortalitet (Tabela 19).<sup>149</sup> Može se razmotriti alternativni tip inicijalne kombinovane terapije (Tabela 20).

- U slučaju neadekvatnog kliničkog odgovora na inicijalnu kombinovanu terapiju ili inicijalnu monoterapiju (Tabela 15), preporučuje se sekvencijalna dvostruka ili trostruka kombinovana terapija prema Tabeli 21. Kombinacija riociugata i PDE-5i je kontraindikovana.



**Slika 2.** Terapijski algoritam za pacijente sa plućnom arterijskom hipertenzijom zasnovan na dokazima (samo za prvu grupu pacijenata; videti opis u tekstu).

CCB=blokatori kalcijumskih kanala; DPAH= lekovima indukovana PAH; HPAH= nasledna PAH; i.v.=intravenski; PAH= plućna arterijska hipertenzija; PCA= analozi prostaciklina; WHO-FC=funkcionalna klasa Svetske zdravstvene organizacije. <sup>a</sup>Neki pacijenti WHO-FC III mogu biti visoko rizični (videti Tabelu 13). <sup>b</sup>Inicijalna kombinacija ambrisentan i tadalafil pokazala se superiornijom u odnosu na inicijalnu monoterapiju ambrisentanom ili tadalafilom, u odlaganju kliničkog pogoršanja. <sup>c</sup>Intravenski epoprostenol bi trebao da bude prvi izbor obzirom da je, kao monoterapija, smanjio tromesečnu stopu mortaliteta kod pacijenata sa PAH. <sup>d</sup>Razmotriti balon atrijalnu septostomiju.

- U slučaju neadekvatnog kliničkog odgovora na sekvencijalnu dvostruku kombinovanu terapiju, treba pokušati sa trostrukom terapijom (Tabele 20 i 21).

- U slučaju neadekvatnog kliničkog odgovora na inicijalnu monoterapiju ili inicijalnu kombinovanu i maksimalnu terapiju, odmah treba uputiti pacijenta za transplataciju pluća. BAS treba gledati kao palijativnu ili proceduru premošćavanja za pacijente sa pogoršanjem stanja uprkos maksimalnoj medikamentnoj terapiji.

### 6.3.10 Dijagnostikovanje i lečenje komplikacija plućne arterijske hipertenzije

#### 6.3.10.1 Aritmije

Aritmije su sve češće kod pacijenata sa PAH. Pojava simptomatske atrijalne aritmije može najaviti lošu prognozu.<sup>275</sup> Nasuprot pacijentima sa LHD, maligne ventrikularne aritmije kao što su ventrikularna tahikardija,

ventrikularni flater i fibrilacija, retke su kod pacijenata sa PAH. U seriji od 132 pacijenta sa PAH, a kod kojih je došlo do srčanog zastoja, ventrikularna fibrilacija je bila uzrok u samo 8% slučajeva.<sup>276</sup> U drugoj seriji od 231 pacijenta sa PAH ili CTEPH, koji su praćeni šest godina, nije zabeležen nijedan slučaj malignih ventrikularnih aritmija.<sup>275</sup> U ovoj seriji, zabeležena je pojava supraventrikularnih aritmija na godišnjem nivou od 2.8%. Atrijalni flater i atrijalna fibrilacija podjednako su bile česte i podjednako dovodile do kliničkog pogoršanja sa znacima popuštanja desnog srca. Dokazano je da je lečenje atrijalnog flatera bilo uspešnije nego atrijalne fibrilacije. Uspostavljanje stabilnog srčanog ritma bilo je udruženo sa povoljnim dugoročnim preživljavanjem, dok je perzistentna atrijalna fibrilacija bila udružena sa dvogodišnjim mortalitetom od >80%.<sup>275</sup> Supraventrikularne aritmije su indikacija za uvođenje oralnih antikoagulanasa,

antagonistima vitamina K ili novim oralnim antikoagulantima. U refraktornim slučajevima, i električna kardioverzija i radiofrekventna ablacija su se pokazale efikasnim.<sup>277</sup>

Iako prospektivni i kontrolisani podaci nedostaju, ovi nalazi pokazuju da je održavanje stabilnog sinusnog ritma nakon kardioverzije jedan od važnih ciljeva u lečenju pacijenata sa PAH. U cilju postizanja stabilnog sinusnog ritma treba razmotriti profilaksu antiaritmiciima bez negativnog inotropnog dejstva kao što je Amiodaron (videti interakcije u Web Tabeli VII), iako podaci o efikasnosti nedostaju.

### 6.3.10.2 Hemoptizije

Hemoptizije su komplikacija PH koja predstavlja faktor rizika za mortalitet i češće se javlja kod HPAH, PAH udružene sa CHD i CTEPH. Težina hemoptizija ide od umereno do veoma teške koja vodi iznenadnoj smrti. Prevalenca varira od 1% do 6%.<sup>278</sup> Predlaže se embolizacija bronhijalne arterije kao akutna hitna procedura u slučaju teške hemoptizije ili kao elektivna intervencija u slučaju čestih blažih ili umerenih epizoda. Hemoptizije mogu predstavljati kontraindikaciju za antikoagulantnu terapiju.

### 6.3.10.3 Mehaničke komplikacije

Mehaničke komplikacije kod pacijenata sa PAH odnose se najčešće na progresivnu dilataciju PA i uključuje aneurizmu PA, rupturu, disekciju i kompresiju na različite intratorakalne strukture kao što je glavno stablo koronarne arterije, pulmonalne vene, glavni bronh i rekurentne laringealne nerve.<sup>279-281</sup> Simptomi i znaci su nespecifični i variraju u odnosu na različite komplikacije, uključuju bol u grudima (koji liči ili ne na anginozni), dispneja, edem pluća ili iznenadnu smrt. CT visoke rezolucije sa kontrastom predstavlja najbolju imidžing opciju za otkrivanje mehaničkih komplikacija.

Nisu ustanovljene opcije lečenja u slučajevima aneurizme PA, pseudoaneurizme i disekcije.<sup>279,280</sup>

Indikacije i rezultati tradicionalnog hirurškog pristupa kod PH nepoznati su i rizik može biti jako visok. Perkutani pristup (stentiranje) suočava se sa značajnim tehničkim problemima zbog ranog grananja glavne PA i lobarnih grana. Mogući pristup je bilateralna transplatacija pluća ili kombinovana transplatacija srca i pluća, ali je moguća samo kod hroničnih stabilnih slučajeva, a jasne indikacije još uvek nedostaju. Kod pacijenata sa kompresijom glavnog stabla koronarne arterije treba uraditi perkutanu proceduru, stentiranje.<sup>282</sup>

### 6.3.11 Terminalna faza bolesti i etička pitanja

Klinički tok PH je progresivno pogoršanje stanja sa epizodama akutne dekompenzacije. Teško je predvideti kada će pacijent umreti jer smrt može doći ili iznenada ili polako uzrokovana progresivnim popuštanjem srca. Često su lekari koji brinu o pacijentima suviše optimistični u svojim prognozama i često ne razumeju želje svojih pacijenata.

Otvorena komunikacija sa pacijentima omogućuje unapred planiranje i diskusiju o njihovim strahovima, brigama i željama, što je osnovno za dobru negu. Prilike

za razgovor o prognozi bolesti treba stvoriti u trenutku postavljanja inicijalne dijagnoze. Priznanje da kardijopulmonalna reanimacija u teškoj PH ima lošu prognozu, može omogućiti da se ista i ne sprovodi. To može povećati šansu pacijentima da kraj svog života provedu na željenom mestu.

Pacijenti koji su u terminalnoj fazi bolesti zahtevaju čestu procenu njihovih potreba od strane multidisciplinarnog tima. Pažnju treba usmeriti na kontrolu simptoma i propisivanje odgovarajućih lekova a isključenje nepotrebnih lekova. Takođe je bitna psihološka, socijalna i duhovna podrška. Takođe treba konsultovati specijaliste palijativne nege u slučajevima kada su potrebe pacijenata van ekspertize tima za PH.

PH je bolest koja može značajno da ograniči životni vek. Kao dodatak psihološkoj i socijalnoj podršci, pacijente treba uputiti i specijalisti palijativne nege kada je to potrebno.

## 7. Specifične podgrupe plućne (arterijske) hipertenzije

### 7.1. Plućna arterijska hipertenzija kod dece

PH se može javiti u bilo kom uzrastu, od neonatalnog perioda do odraslog doba. PH kod dece ima svoje specifičnosti koje se ne mogu naći kod PH odraslih, a koje obuhvataju prenatalne etiološke faktore i postnatalne poremećaje u parenhimskom i vaskularnom razvoju pluća.<sup>283</sup> Pre otkrića epoprostenola, prognoza kod dece bila je loša, sa srednjom vrednošću preživljavanja 10 meseci u poređenju sa 2.8 godina kod odraslih; sa novom ciljanom terapijom, prognoza je značajno poboljšana.<sup>9,284</sup>

Nedavni podaci iz registara otkrili su prevalencu i incidencu PH kod dece. U Holandiji, incidenca i prevalenca IPAH iznosi 0.7 i 4.4 na milion dece.<sup>285</sup> Slični podaci dobijeni su u UK, sa godišnjom incidencom IPAH 0.48 na milion dece i prevalencom od 2.1 na milion.<sup>286</sup> Nacionalni registri ili uključuju decu<sup>284</sup> ili su posvećeni samo deci<sup>287,288</sup> i opisuju različite etiologije PH, najčešće IPAH, HPAH i CHD-PAH. Takođe, važna je i učestalost PH udružene sa bolestima pluća.<sup>287</sup>

Iako je Dana Point klasifikacija iz 2009.godine obuhvatila većinu pedijatrijskih uzroka, imao se utisak da je potreban bolji opis ove etiologije. 2011.godine predložena je Panama klasifikacija sa deset različitih podgrupa pedijatrijske PH.<sup>289</sup> 2013.godine Nice klasifikacija uključila je nove grupe i etiologije specifične za decu,<sup>9</sup> kao što su kongenitalna i stečena opstrukcija ulaznog/izlaznog trakta leve komore i segmentna PH; ovo je nadalje adaptirano za aktuelne ESC/ERS vodiče (Tabela 4 i Web Tabela I) sa kliničkom i patofiziološkom klasifikacijom kongenitalnih sistemsko-plućnih šantova udruženih sa PAH (Web Tabela II) i razvojnom bolesti pluća (Web Tabela III).

PPHN ostaje i dalje u grupi PAH ali je pomeren u podgrupu jer se smatra posebnim entitetom sa nestalnim tokom (Tabela 4 i Web Tabela IV) u većini slučajeva.

#### 7.1.1 Dijagnoza

Dispneja, zamor i izostanak napredovanja deteta najčešći su simptomi; sinkopa je takođe česta kod dece, a

simptomatska slabost RV se kasno razvija i dete može umreti usled naprasne smrti pre nego se slabost RV manifestuje.<sup>284,287</sup> Nedavno je preporučen specifični dijagnostički postupak, i iako se pojedini slučajevi retki, treba ih isključiti pre postavljanja definitivne dijagnoze IPAH.<sup>284</sup> Neophodna je temeljna porodična i lična anamneza koja uključuje trudnoću, porođaj i postnatalne događaje.<sup>290</sup> Dijagnoza mora biti potvrđena kateterizacijom srca i treba uraditi vazoreaktivni test. Nedavni izveštaji pokazuju da kateterizacija kod dece može predstavljati veći rizik nego kod odraslih, sa mlađim uzrastom (<1 godine) i lošijom FC (WHO-FC IV) kao faktorima rizika. Preporučuje se izvođenje kateterizacije srca samo u ekspertskim centrima.<sup>290</sup> Opšta šema dijagnostičkog algoritma za odrasle pacijente sa PH (Slika 1) može biti usvojena i za decu, uz adaptaciju koja se odnosi na različitu epidemiologiju.<sup>9</sup>

Kao i kod odraslih, klinički dokazi slabosti RV, progresija simptoma, WHO-FC III/IV i povišeni nivoi BNP udruženi su sa većim rizikom od smrti. Kod dece, izostanak napredovanja, hemodinamski parametri kao što je odnos PAPm i sistemskog arterijskog pritiska, RAP>10mmHg i PVR indeks>20WU/m<sup>2</sup> takođe su udruženi sa većim rizikom od smrti, dok 6MWD nije prognostički parametar.

### 7.1.2 Terapija

Postoji nedostatak randomizovanih studija, što otežava nastanak boljih vodiča.<sup>291,292</sup> Preporučuje se specifični terapijski algoritam, sličan onom koji se koristi kod odrasli (Slika 2). Takođe su predložene determinante rizika i stratifikacija rizika.<sup>9</sup> CCB se primenjuju kod respondera ali je potrebno obavezno često praćenje, obzirom da kod nekih pacijenata dugoročna terapija ne daje uspeh.

Indikacije za epoprostenol slične su onima kod odraslih. Optimalna doza varira između pacijenata i potrebna je individualna adaptacija.<sup>293,294</sup> Prijavljena je intravenska primena iloprosta i trepostinila, kao i subkutana primena trepostinila.<sup>295</sup> U pojedinim zemljama se koristi oralni beraprost ali je problem nedostatak dokaza o efikasnosti. Primena inhalacionog iloprosta je teška ali je u nekim izveštajima pokazala efikasnost, uglavnom u kombinaciji sa drugim terapijama.<sup>296</sup>

Farmakokinetika bosentana je ispitivana u dve studije.<sup>297,298</sup> Nekoliko nekontrolisanih studija pokazalo je pozitivne rezultate slične kao i kod odraslih, sa stopom jednogodišnjeg preživljavanja oko 80-90%.<sup>298</sup> U Evropi je dostupna pedijatrijska formulacija.<sup>299</sup> Podaci sa ambrisentanom su retki, studija je u toku.

Sildenafil je pokazao efikasnost<sup>300</sup> i odobren je u Evropi za decu od 1-17 godina. Brine porast mortaliteta kod primene većih doza; zbog toga veće doze ne bi trebalo koristiti kod dece (ne preporučuju se visoke individualne doze sildenafilu: >10mg/doza kod telesne težine 8-20kg, >20mg7doza kod dece telesne težine >20kg ili 1mg/kg/doza kod novorođenčadi i male dece).<sup>301</sup>

Podaci o tadalafilu takođe pokazuju efikasnost,<sup>302</sup> trenutno je u toku studija koja treba da definiše specifične doze za decu.

Raste broj pedijatrijskih pacijenata koji su na kombinovanoj terapiji, iako još uvek nema dovoljno dokaza.<sup>303</sup>

Strategije dekompresije RV uključuju atrioseptostomiju,<sup>304</sup> u slučaju otvorenog duktusa arteriosusa stentiranje duktusa<sup>305</sup> i hirurški formiranje Pott-ovog šanta.<sup>306</sup> Predlaže se i formiranje Pott-ovog šanta perkutano kateterom.<sup>307</sup> Transplatacija pluća ostaje kao značajna opcija kod pedijatrijskih pacijenata sa PH.

Potrebna je primena specifičnih terapijskih ciljeva kod dece. Neki su izvedeni iz definicije faktora rizika kod dece ali ostaje neophodna potvrda u velikim kohortama.<sup>9</sup> Nedavno su kao terapijski ciljevi prepoznati FC, TAPSE i NT-proBNP.<sup>308</sup>

Preporuke za pedijatrijske pacijente sa PH date su u Tabeli 23.

**Tabela 23.** Preporuke za pedijatrijsku plućnu hipertenziju

Preporuke	Klasa <sup>a</sup>	Nivo <sup>b</sup>	Ref. <sup>c</sup>
Kod pedijatrijskih pacijenata sa PH preporučuje se dijagnostički algoritam PH za postavljanje dijagnoze i definiciju specifične etiološke grupe <sup>d</sup>	I	C	9,290
Preporučen je specifični terapijski algoritam za pedijatrijske pacijente sa PH <sup>d</sup>	I	C	9
Treba razmotriti kombinovanu terapiju kod pedijatrijskih pacijenata sa PH	Ila	C	295, 298, 302
Treba razmotriti specifične pedijatrijske determinante rizika <sup>d</sup>	Ila	C	9,308

PAH=plućna arterijska hipertenzija; PH= plućna hipertenzija.

<sup>a</sup>Klasa preporuka, <sup>b</sup>Nivo dokaza, <sup>c</sup>Reference.

<sup>d</sup>Videti Ivy D i J Am Coll Cardiol 2013;62(25);D117-D126.

## 7.2. Plućna arterijska hipertenzija udružena sa kongenitalnim srčanim manama odraslih

PAH udružena sa CHD odraslih svrstana je u grupu 1 prema kliničkoj klasifikaciji PH (Tabela 4) i predstavlja veoma heterogenu populaciju pacijenata. Specifična klinička klasifikacija (Tabela 6) i anatomsko-patofiziološka klasifikacija (Web Tabela II) napravljene su kako bi što bolje opisale svakog pacijenta individualno sa PAH udruženom sa CHD odraslih.<sup>13,309</sup> Pojedine malformacije, kao što je otvoren duktus arteriosus, sinus venosus atrijalni septalni defekt ili parcijalna anomalija plućnih vena, često su prikrivene i pacijenti se pogrešno klasifikuju kao IPAH. Zato ove kongenitalne anomalije treba posebno tražiti.

Epidemiološki podaci su oskudni, obzirom da nije bilo studija koje bi procenile prevalencu PAH kod CHD odraslih, iako je vrednost od 5-10% data u evropskom izveštaju.<sup>310</sup> Stalna izloženost plućne vaskularne mreže povećanom protoku krvi zbog prisustva sistemsko-plućnih šantova, kao i povećani pritisak, rezultuje tipičnom plućnom obstruktivnom arteriopatijom (kao i kod drugih formi PAH) koja vodi povećanom PVR. Ako PVR dostigne ili prevaziđe sistemski vaskularni otpor (SVR), šant postaje reverzan (Eisenmenger-ov sindrom).<sup>311</sup>

### 7.2.1 Dijagnoza

Kao što je pokazano u Tabeli 6, klinička prezentacija odraslih pacijenata sa PAH može biti različita. Eisenmenger-ov sindrom je multisistemska poremećaj i najteži oblik PAH kod CHD odraslih. Znaci i simptomi Eisenmenger-ovog sindroma rezultat su PH, niske arterijske saturacije kiseonikom i hematoloških promena, koje uključuju sekundarnu eritrocitozu, trombocitopeniju i na kraju leukopeniju. Takođe se javljaju dispneja, zamor i sinkope. Kod pacijenata sa PAH udruženom sa adultnom CHD bez reverznog šanta, stepen cijanoze i eritrocitoze može biti blag do umeren. Pacijenti sa Eisenmenger-ovim sindromom prezentuju se i hemoptizijama, cerebrovaskularnim događajima, moždanim abscesima, poremećajima koagulacije i naprasnom smrću. Osobe sa Eisenmenger-ovim sindromom imaju kraći životni vek, mada mnogi prežive do svoje treće, četvrte decenije, neki čak i do sedme decenije.<sup>312</sup> Pacijenti koji su na listi za transplantaciju pluća ili kombinovanu transplataciju srca i pluća, oni sa Eisenmenger-ovim sindromom imali su bolje preživljavanje u odnosu na IPAH, sa trogodišnjom stopom preživljavanja od 77% u odnosu na 35% kod nelečene IPAH.<sup>313</sup> U nedavnoj studiji sa različitim kliničkim grupama pacijenata sa PAH udruženom sa CHD (Tabela 6), najgore preživljavanje imali su pacijenti sa PAH nakon korekcije defekta ili sa malim defektima u poređenju sa pacijentima sa Eisenmenger-ovim sindromom ili onima sa dominantno sistemsko-plućnim šantovima.<sup>314</sup> Bolje preživljavanje je možda rezultat očuvanja funkcije RV, jer ona ne podleže remodelovanju na rođenju i ostaje hipertrofisana.<sup>315</sup> Desna komora je oslabljena desno-levim šantom, održavajući CO na račun hipoksemije i cijanoze.

Od svih pacijenata sa CHD, oni sa Eisenmenger-ovim sindromom su najugroženiji u uslovima fizičkog opterećenja.

Pacijenti sa CHD (posebno oni bez šanta) mogu takođe razviti PH uzrokovanu LHD (grupa 2, Tabela 4) ili prateće bolesti pluća (grupa 3, Tabela 4). U ovim slučajevima, preporučuje se sveobuhvatni pristup dat u odeljku 7.1.1.

### 7.2.2 Terapija

Operacija se može razmotriti kod pacijenata sa dominantno sistemsko-plućnim šantom (Tabela 6). Na osnovu dostupne literature predloženi su kriterijumi za zatvaranje šanta u odnosu na osnovni PVR (Tabela 24).<sup>317-319</sup> Dodatni kriterijumi uključuju tip defekta, starost, odnos PVR:SVR i odnos Qp:Qs.<sup>320</sup> Nema dostupnih podataka o korisnosti vezoreaktivnog testiranja, testa zatvaranja ili biopsije pluća za operativni pristup.<sup>320</sup> Kod pacijenata sa Eisenmenger-ovim sindromom kontraindikovana je hirurška ili perkutana intervencija i beskorisna kod pacijenata sa malim ili slučajno otkrivenim defektima.

Terapijska strategija za pacijente sa PAH udruženom sa CHD i posebno one sa Eisenmenger-ovim sindromom, uglavnom je zasnovana na kliničkom iskustvu eksperata nego na dokazima.<sup>311</sup> Predloženi su specifični terapijski algoritmi.<sup>309</sup>

Vođenje PAH sa CHD treba da se odvija u za to specijalizovanim centrima. Važna je edukacija pacijenata, promena navika i svesnost o potencijalnim medicinskim faktorima rizika.

Pacijenti sa PAH i CHD mogu se javiti sa kliničkim pogoršanjem pod različitim okolnostima, tokom nekardijalne operacije koja zahteva opštu anesteziju, dehidracija, infekcija pluća i velike visine. Predlaže se izbegavanje napornih vežbi ali je umerena aktivnost korisna. Trudnoća je udružena sa veoma visokim rizikom i za majku i za plod i ne treba je savetovati. Zato je efikasna kontracepcija obavezna. Kod pacijenata koji uzimaju ERS potrebna je dvostruka kontracepcija zbog interakcije sa sastojcima zasnovanim na progesteronu.

Dugotrajna oksigenoterapija u kućnim uslovima može poboljšati simptome ali nije pokazano da utiče na preživljavanje, makar kada se primenjuje samo noću.<sup>179</sup> Primena oksigenoterapije preporučuje se samo u slučajevima gde dovodi do stalnog porasta arterijske saturacije kiseonika i smanjuje simptome.

Upotreba oralne antikoagulantne terapije kod pacijenata sa Eisenmenger-ovim sindromom je kontroverzna: prijavljena je visoka incidenca tromboza PA i moždanih udara ali je povećan i rizik od krvarenja i hemoptizija.<sup>321</sup> Obzirom da ne postoje podaci, nema ni definitivnih preporuka. Oralna antikoagulantna terapija se može razmotriti kod pacijenata sa trombozama PA, znacima srčanog popuštanja i odsustva ili samo blagih hemoptizija.<sup>321</sup>

Sekundarna eritrocitoza je korisna za adekvatan transport i dostavljanje kiseonika te treba izbegavati rutinsku flebotomiju. Ako su prisutni simptomi hiperviskoznosti, treba uraditi flebotomiju sa izovolumentnom zamenom, obično kada je hematokrit >65%. Nedostatak gvožđa treba korigovati. Nema podataka koji podržavaju upotrebu CCB kod Eisenmenger-ovog sindroma, empirijska primena CCB je opasna i treba je izbegavati.

Postoji jedna RCT sa specifičnom medikamentnom terapijom kod pacijenata sa Eisenmenger-ovim sindromom: pokazano je da bosentan poboljšava 6MWD i smanjuje PVR nakon 16 nedelja lečenja kod pacijenata WHO-FC III. Iako je pokazan pozitivan efekat bosentana na toleranciju napora i kvalitet života, efekat na mortalitet je ostao nejasan.<sup>200</sup> Dugoročno praćenje (40 nedelja) je pokazalo neprekidno poboljšanje.<sup>322</sup> Bosentan je trenutno odobren u Evropi za pacijente sa Eisenmenger-ovim sindromom WHO-FC III.

Iskustva sa drugim ERA<sup>323</sup> i PDE-5i sildenafilom<sup>314</sup> i tadalafilom<sup>324</sup> pokazala su povoljne funkcionalne i hemodinamske rezultate kod pacijenata sa PAH udruženom sa CHD i Eisenmenger-ovim sindromom.

Upotreba intravenskog epoprostenola prijavljena je kod pacijenata sa Eisenmenger-ovim sindromom sa povoljnim efektima na hemodinamiku toleranciju napora, iako centralni venski put izlaže pacijente riziku od paradoksalne embolizacije i sepse.<sup>223</sup> Nema podataka o primeni ostalih prostanoida.

Postoji nekoliko objavljenih podataka o kombinovanoj terapiji, odnos je isti kao i kod IPAH.<sup>207,314</sup> Primena terapije za PAH u cilju postizanja kriterijuma za operaciju kod PAH sa sistemsko-plućnim kardiovaskularnim šantovima (Tabela 24) koji dozvoljavaju korekciju defekta (koncept 'treat-to-close'), ne preporučuje se na osnovu dostupnih podataka.



**Tabela 24.** Preporuke za korekciju kongenitalnih srčanih mana sa dominantno sistemsko-plućnim šantova

Preporuke			Klasa <sup>a</sup>	Nivo <sup>b</sup>	Ref. <sup>c</sup>
PVRi (WU•m <sup>2</sup> )	PVR (WU)	Korektibilna <sup>d</sup>			
<4	<2.3	Da	Ila	C	317
>8	>4.6	Ne	Ila	C	317
4-8	2.3-4.6	Individualna procena pacijenta u tercijarnim centrima	Ila	C	317

PVR=plućni vaskularni otpor; PVRi=indeks plućne vaskularne rezistencije; WU=Wood jedinice. <sup>a</sup>Klasa preporuka, <sup>b</sup>Nivo dokaza, <sup>c</sup>Reference. <sup>d</sup>Hirurijom ili intravaskularnim perkutanim procedurama.

Transplatacija srca i pluća ili samo pluća opcija je u posebnim slučajevima koji ne reaguju na medikamentnu terapiju ali je ograničena dostupnošću organa. Kratkoročne i dugoročne stope preživljavanja nakon transplatacije srca i pluća iste su kao i kod drugih formi PAH. Na osnovu procene dužine preživljavanja pacijenata sa Eisenmenger-ovim sindromom donosi se odluka da li i kada staviti pacijente na listu.<sup>309</sup>

Preporuke za PAH udruženu sa CHD date su u Tabeli 25.

**Tabela 25.** Preporuke za plućnu arterijsku hipertenziju udruženu sa kongenitalnim srčanim manama

Preporuke	Klasa <sup>a</sup>	Nivo <sup>b</sup>	Ref. <sup>c</sup>
Preporučuje se bosentan kod pacijenata WHO-FC III sa Eisenmenger-ovim sindromom	I	B	200, 322
Druge ERA, PDE-5i i prostanoide treba razmotriti kod pacijenata sa Eisenmenger-ovim sindromom	Ila	C	223, 314, 323, 324
Oralna antikoagulantna terapija se može razmotriti kod pacijenata sa trombozom PA ili znacima srčanog popuštanja, ukoliko nema značajnih hemoptizija	Iib	C	
Primenu oksigenoterapije treba razmotriti u slučajevima kada ona dovodi do stalnog porasta arterijske saturacije O <sub>2</sub> i smanjenja simptoma	Ila	C	179
Ako postoje simptomi hiperviskoznosti, treba razmotriti flebotomiju sa izovolumenskom zamenom, obično kada je hematokrit >65%	Ila	C	183
Kod pacijenata sa niskim vrednostima feritina, može se razmotriti nadoknada gvožđa	Iib	C	184
Kod pacijenata sa Eisenmenger-ovim sindromom može se razmotriti kombinovana medikamentna terapija	Iib	C	207, 314
Ne preporučuje se primena CCB kod pacijenata sa Eisenmenger-ovim sindromom	III	C	189

CCB= blokatori kalcijumskih kanala; ERAs=antagonisti endotelinskih receptora; O<sub>2</sub>=kiseonik; PA=plućna arterija; PDE-5is=inhibitori fosfodiesteraze tip 5; WHO-FC= funkcionalna klasa Svetske zdravstvene organizacije. <sup>a</sup>Klasa preporuka, <sup>b</sup>Nivo dokaza, <sup>c</sup>Reference.

## 7.3 Plućna arterijska hipertenzija udružena sa bolestima vezivnog tkiva

PAH je poznata komplikacija CTD kao što su SS, sistemski eritemski lupus, mešovita CTD i manje rasprostranjene reumatoidni artritis, dermatomiozitis i Sjögrenov sindrom.<sup>325-329</sup> PAH udružena sa CTD je druga po učestalosti PAH posle IPAK u zapadnim zemljama.<sup>10</sup> SS, posebno u svojoj ograničavajućoj formi, predstavlja glavnu CTD udruženu sa PAH u Evropi i USA (sistemski eritemski lupus je češći u Aziji).<sup>325,329</sup> U velikim kohortama pacijenata sa SS, prevalenca hemodinamski dokazane prekapilarne PH iznosi 5-12%.<sup>46,325,330,331</sup> Kod ovih pacijenata PH može biti udružena sa intersticijalnom bolesti pluća ili je rezultat izolovane plućne vaskularne bolesti koji može zahvatiti prekapilarne arteriole (PAH) i postkapilarne venule (PVOD).<sup>326,332</sup> Kao dodatak, može biti prisutna plućna venska hipertenzija uzrokovana LHD, grupa 2.<sup>76,326,333</sup> Zato je neophodno utvrditi o kom je mehanizmu reč jer on diktira lečenje.

### 7.3.1 Dijagnoza

U poređenju sa IPAH, pacijenti sa CTD i PAH su uglavnom žene (odnos žene:muškarci 4:1), uglavnom stariji (prosečne godine starosti >60), mogu imati prateće bolesti (intersticijalnu bolest pluća, LHD) i imaju kraće vreme preživljavanja.<sup>326,330,334-336</sup> Neprikladan rizik od smrti kod pacijenata sa SS-PAH u poređenju sa IPAH je 2.9, a pokazatelji ishoda slični su kao i kod IPAH.<sup>336</sup> Simptomi i klinička prezentacija su veoma slični IPAH i ponekad pacijentima za koje se smatra da imaju IPAH, može se otkriti udruženost sa CTD imunološkim skrining testovima. Tomografija grudnog koša visoke rezolucije može pomoći u proceni prisustva udružene intersticijalne bolesti pluća i/ili PVOD.<sup>326,332,337</sup> Izolovano smanjenje DLCO je čest poremećaj kod pacijenata sa SS i PAH.<sup>327,338</sup>

Preporučuje se ehokardiografija u miru kod asimptomatskih pacijenata sa SS kao skrining test, koja se nastavlja jednogodišnjim ehokardiografskim pregledom, procenom DLCO i biomarkerima.<sup>325</sup> U DETECT studiji predložen je skor u dva koraka u cilju selekcije pacijenata kojima treba RHC.<sup>327</sup> Specifične preporuke za skrining/rano otkrivanje date su u Web Tabeli IX. Cena i efikasnost ovih strategija nisu razjašnjeni u poređenju sa otkrivanjem simptoma. Ehokardiografija se preporučuje kod simptomatskih pacijenata sa drugim vrstama CTD. Kao i kod drugih formi PAH, RCH se preporučuje u svim slučajevima sumnje na PAH i CTD radi potvrđivanja dijagnoze, procene težine i isključenja bolesti levog srca.

### 7.3.2 Terapija

Lečenje pacijenata sa PAH i CTD složenije je od lečenja IPAH. Imunosupresivna terapija koja kombinuje glukokortikosteroide i ciklofosamid može dovesti do kliničkog poboljšanja kod pacijenata sa PAH i sistemskim eritemskim lupusom ili mešovitom CTD.<sup>339</sup>

Povoljan dugoročni odgovor na terapiju CCB zabeležen je u <1% slučajeva.<sup>189</sup> Kod pacijenata sa SS, dugoročni rizik:benefit odnos primene oralne antikoagulantne terapije, manje je povoljan nego kod IPAH, zbog povećanog rizika od krvarenja.<sup>175</sup>

Lečenje pacijenata sa CTD i PAH treba da sledi isti terapijski algoritam kao i kod IPAH (Slika 2). Ova preporuka zasnovana je na činjenici da su pacijenti sa CTD bili uključeni u većinu velikih RCT za odobrenje terapije PAH, uključujući i one za kombinovanu terapiju.

Analiza podgrupe pacijenata sa SS uključene u RCT sa bosentanom, macitentanom, sildenafilom, riociugatom i subkutanom treprostinihim pokazala je povoljne efekte. U nekim od ovih studija, jačina odgovora u podgrupi PAH udružene sa CTD, bila je niža u odnosu na IPAH.<sup>340</sup> Izbor terapije kod PAH, u prisustvu SS i njene generalizovane mikroangiopatije, mora uzeti u obzir u druga vaskularna oštećenja kao što su prošle/trenutne digitalne ulceracije.

Kontinuirana intravenska terapija epoprostenolom pokazala je poboljšanje tolerancije napora, simptoma i hemodinamike u tromesečnoj RCT kod pacijenata sa PAH i SS.<sup>222</sup> Međutim, retrospektivne analize pokazuju bolji efekat intravenskog epoprostenola na preživljavanje kod IPAH u poređenju sa SS-PAH. Razlog, makar delimično, su komorbiditeti.

SS ne treba smatrati a priori kontraindikacijom za transplataciju pluća.<sup>341</sup> Preporučuje se multidisciplinarni pristup optimizacije vođenja pacijenta pre, tokom i posle hirurške intervencije.<sup>341</sup> Indikacije i kontraindikacije za transplataciju moraju biti prilagođene specifičnostima SS sa posebnom osvrtom na zahvaćenost digestivnog trakta (refluksna gastrointestinalna bolest i bolesti creva), srca, bubrega i kože.

Preporuke za PAH udruženu sa CTD date su u Tabeli 26.

**Tabela 26.** Preporuke za plućnu arterijsku hipertenziju udruženu sa bolesti vezivnog tkiva

Preporuke	Klasa <sup>a</sup>	Nivo <sup>b</sup>	Ref. <sup>c</sup>
Kod pacijenata sa PAH i CTD preporučuje se primena istog terapijskog algoritma kao i za IPAH	I	C	46
Ehokardiografija u miru preporučuje se kao skrining test kod asimptomatskih pacijenata sa SS, praćena dalje godišnjim skriningom koji obuhvata ehokardiografiju, procenu DLCO i biomarkere	I	C	46
RHC se preporučuje kod svih pacijenata sa sumnjom na PAH udruženu sa CTD	I	C	46, 327
Oralna antikoagulantna terapije se može razmotriti individualno i kod postojanja predispozicije za trombofiliju	IIb	C	175, 339

CTD=bolest vezivnog tkiva; DLCO=difuzioni kapacitet pluća za ugljen monoksid; IPAH= idiopatska plućna arterijska hipertenzija; PAH=plućna arterijska hipertenzija; RHC=kateterizacija desnog srca; SS=sistemska skleroza. <sup>a</sup>Klasa preporuka, <sup>b</sup>Nivo dokaza, <sup>c</sup>Reference.

## 7.4 Plućna arterijska hipertenzija udružena sa portnom hipertenzijom

PAH udružena sa portnom hipertenzijom obično se označava sa PoPH. Ovaj entitet ne treba mešati sa hepa-

topulmonalnim sindromom koji se karakteriše poremećenom plućnom vazodilatacijom i hipoksemijom.<sup>342</sup> Međutim, preklapanja ovih stanja su moguća.<sup>343</sup> PoPH je udružena sa portnom hipertenzijom, ne uvel i sa bolešću jetre. Međutim, kako je ciroza jetre daleko najčešći uzrok portne hipertenzije, PoPH je najčešća kod pacijenata sa cirozom. Oko 1-5% pacijenata sa portnom hipertenzijom razviju PAH<sup>344</sup> i izgleda da je rizik nastanka nezavistan od etiologije ciroze i od oštećenosti funkcije jetre.<sup>345</sup> iako su opisani neki genetski faktori rizika,<sup>346</sup> patogenetska veza između portne i plućne hipertenzije ostaje nejasna.

### 7.4.1 Dijagnoza

Simptomi i znakovi PoPH slični su ili identični kao i kod drugih formi PAH, sa progresivnom dispnejom u naporu kao glavnom tegobom. Klinička slika može biti zamaskirana prisustvom i težinom osnovne bolesti jetre. Dijagnostički pristup sledi iste preporuke koje važe i za druge forme PH, imajući u vidu da istovremeno prisustvo portne i plućne hipertenzije ne znači obavezno da ovi pacijenti imaju PoPH.<sup>344</sup> Kompletan dijagnostički pristup obuhvata RHC u cilju procene težine bolesti, hemodinamskog profila i drugih mogućih uzroka PH, uključujući bolest pluća, LHD ili hroničnu tromboembolijsku bolest. Pacijenti sa PoPH imaju veći CI i niži PVR nego pacijenti sa IPAH,<sup>347</sup> ali i ovde postoji veliko preklapanje.

### 7.4.2 Terapija

Rizik za mortalitet kod pacijenata sa PoPH je visok makar isto kao i kod IPAH<sup>347,348</sup> i ove pacijente treba uputiti u centre specijalizovane i za PAH i bolesti jetre. Lečenje sledi opšta pravila kao i za druge forme PAH, ali postoje i važna razmatranja. Pacijenti sa PoPH često imaju veći rizik od krvarenja i obično se oralna antikoagulantna terapije ne preporučuje. Beta blokatore, koji se često koriste za snižavanje portalnog pritiska, treba izbegavati kod pacijenata sa PoPH jer pogoršavaju hemodinamiku i toleranciju napora.<sup>349</sup>

Pacijenti sa PoPH su isključeni iz skoro svih RCT sa PAH (osim u PATENT studiji, koja je uključila 13 pacijenata sa PoPH). Pojedini anegdotski izveštaji ukazuju da ERA, PDE-5i, sGC stimulatori i analozi prostaciklina mogu biti korisni kod ovih pacijenata.<sup>214,350-356</sup> Ovo uključuje i potencijalno hepatotoksični lek kao što je bosentan, ali treba znati da se on akumulira kod pacijenata sa značajno oštećenom funkcijom jetre (npr. Child-Pugh klasa B i C).<sup>356</sup> Noviji ERA (ambrisentan, macitentan) imaju teoretski prednost u odnosu na bosentan, zbog nižeg rizika za hepatotoksičnost,<sup>194,201,357</sup> ali nijedan od ovih lekova nije detaljno procenjen kod pacijenata sa PoPH.

Prisustvo PH posebno je važno kod pacijenata kojima sledi transplatacija jetre.<sup>358</sup> Umeren PH sa normalnim ili skoro normalnim PVR sa velikim CO, obično se dobro toleriše i može biti reverzibilna posle transplatacije.<sup>359</sup> Nasuprot ovome, PAH je značajan faktor rizika za transplataciju jetre. U seriji koja je rađena u Mayo klinici, stopa mortaliteta bila je 100% kod pacijenata sa PAPm>50mmHg i PVR≥250dyn.s.cm.<sup>5 359</sup> Zbog toga, kod pacijenata koji se spremaju za transplataciju jetre treba tražiti znakove PH, čak i u odsustvu odgovarajućih kliničkih simptoma. Ranije je značajna PAH bila kontraindika-

cija za transplataciju jetre, ali sporadični izveštaji ukazuju da prethodno lečenje ovih pacijenata medikamentnom terapijom za PAH poboljšava ishod nakon transplatacije.<sup>360-363</sup> Još uvek nema dovoljno dokaza za opšte preporuke i odluke vezane za transplataciju treba da donese multidisciplinarni tim u ekspertskim centrima. Nekoliko specijalizovanih centara, za pažljivo odabrane pacijente, nudi kombinovanu transplataciju jetre i pluća ili jetre, srca i pluća.<sup>364</sup>

Preporuke za PAH udruženu sa portnom hipertenzijom date su u Tabeli 27.

**Tabela 27.** Preporuke za plućnu arterijsku hipertenziju udruženu sa portnom hipertenzijom

Preporuke	Klasa <sup>a</sup>	Nivo <sup>b</sup>	Ref. <sup>c</sup>
Ehokardiografska procena znakova PH preporučuje se kod simptomatskih pacijenata sa bolešću jetre ili portnom hipertenzijom i kod svih kandidata sa transplataciju jetre	I	B	344
Preporučuje se da se pacijenti sa PAH udruženu sa portnom hipertenzijom upute u ekspertске centre	I	C	344
Kod pacijenata sa PAH udruženu sa portnom hipertenzijom, preporučuje se primena istog terapijskog algoritma kao i za ostale forme PAH, uzimajući u obzir težinu bolesti jetre	I	C	214, 350-356
Ne preporučuje se antikoagulantna terapija kod pacijenata sa PH udruženu sa portnom hipertenzijom	III	C	365
Transplatacija jetre se može razmotriti kod odabranih pacijenata koji dobro reaguju na terapiju za PAH	IIb	C	361-363
Transplatacij jetre je kontraindikovana kod pacijenata sa teškom i nekontrolisanom PAH	III	C	361-363

PAH=plućna arterijska hipertenzija; PH=plućna hipertenzija.

<sup>a</sup>Klasa preporuka, <sup>b</sup>Nivo dokaza, <sup>c</sup>Reference.

## 7.5 Plućna arterijska hipertenzija udružena sa infekcijom humanim virusom imunodeficiencije

Primena visoko aktivne antiretroviralne terapije (HAART) i agresivno lečenje oportunističkih infekcija doprinelo je produženju životnog veka pacijenta sa HIV infekcijom.<sup>366,367</sup> Posledično, spektar komplikacija se proširio, uključujući i PAH. Savremena terapija HIV infekcije sa HAART dovela je do poboljšanja preživljavanja i smanjenja incidence HIV infekcije udružene sa PAH.<sup>368</sup> Ovi efekti na preživljavanje i incidencu rezultovali su stabilnom prevalencijom PAH kod pacijenata sa HIV infekcijom tokom proteklih decenija. Studija populacije pokazala je da je minimalna prevalenca HIV-om uzrokovane PAH 0.46%, slična prevalenci pre primene HAART.<sup>369</sup> Patogeneza HIV-om uzrokovane PAH je nejasna. Odsu-

stvo virusnih čestica u pleksiformnim lezijama nađenih kod ovih pacijenata, ukazuje da virusna infekcija indirektno deluje na inflamaciju i faktore rasta i može biti okidač kod predisoniranih pacijenata.

### 7.5.1 Dijagnoza

HIV-om uzrokovana PAH ima sličnu kliničku prezentaciju kao i IPAH. U trenutku postavljanja dijagnoze, većina pacijenata su funkcionalna klasa NYHA III ili IV. Pacijenti se mogu prezentovati sa drugim faktorima rizika za PAH, kao što je bolest jetre (hronični hepatitis B i C), izloženost lekovima ili toksinima ili PE uzrokovana intravenskom zloupotrebom narkotika. Pacijenti sa HIV infekcijom i PAH najverovatnije su muškarci i korisnici intravenskih narkotika. Istraživanja kod životinja podržavaju utisak da aditivni efekat kokaina na HIV infekciju može dovesti do razvoja plućne arteriopatije. Zbog niske prevalencije, asimptomatski pacijenti sa HIV infekcijom, ne treba da prođu skrining za PAH. Međutim, kod pacijenata sa neobjašnjenom dispneom, mora se uraditi ehokardiografski pregled u cilju otkrivanja HIV-om uzrokovanih kardiovaskularnih komplikacija kao što je miokarditis, kardiomiopatija ili PAH. Obavezna je potvrda RHC kako bi se ustanovila dijagnoza HIV-om uzrokovana PAH kao i odsustvo LHD.<sup>369</sup> PAH je nezavisni faktor rizika za smrtni ishod kod pacijenata sa HIV infekcijom.

### 7.5.2 Terapija

U nedostatku specifičnih preporuka, lečenje pacijenata sa HIV i PAH prati vodiče za lečenje IPAH uz HAART. Prema različitim analizama,  $CI > 2.8$  l/min/m<sup>2</sup> i broj CD4 limfocita > 200 ćelija/ml su nezavisni prediktori preživljavanja.<sup>225</sup> Antikoagulantna terapija se ne preporučuje rutinski zbog povećanog rizika od krvarenja, očekivanih problema komplijanse i interakcije lekova. Pacijenti sa HIV uzrokovanom PAH nisu responderi za akutni vazo-reaktivni test i ne treba da dobijaju CCB.<sup>189</sup> Nekontrolisane studije ukazuju da prostaciklini mogu poboljšati toleranciju napora, hemodinamiku i simptome kod ovih pacijenata.<sup>218</sup> Otvorena studija sa bosentanom kod pacijenata sa PAH uzrokovanom HIV infekcijom, pokazala je poboljšanje u svim merama efikasnosti, uključujući 6MWT i invazivnoj hemodinamici.<sup>370</sup> U RCT sa ambrisentanom uključeni su sporadični slučajevi.<sup>194</sup> Hepatička podnošljivost bila je slična kao i kod drugih forma bolesti. Interpretacija ovih studija ograničena je malom veličinom uzorka i otvorenosću. U slučaju sildenafilu, doze leka treba smanjiti ukoliko se istovremeno primenjuju i ritonavir i sakvinavir zbog interakcije lekova. HIV infekcija je generalno isključujući kriterijum za transplataciju pluća, iako su u nekim centrima primenjivani specifični programi. Zabeleženi su reverzibilni slučajevi bolesti kod HIV-PAH pacijenata lečenih HAART i specifičnom terapijom. Ova saznanja, zajedno sa smanjenom incidencijom HIV-PH u savremenom načinu lečenja bolesti, ukazuju da možda agresivno lečenje poboljšava ishod u ovoj populaciji pacijenata. Potrebne su dalje studije kako bi razumeli razloge poboljšanja ishoda.

Preporuke za PAH udruženu sa HIV infekcijom date su u Tabeli 28.

**Tabela 28.** Preporuke za plućnu arterijsku hipertenziju udruženu sa infekcijom humanim virusom imunodeficijencije

Preporuke	Klasa <sup>a</sup>	Nivo <sup>b</sup>	Ref. <sup>c</sup>
Ehokardiografski skrining u cilju otkrivanja PH kod asimptomatskih pacijenata sa HIV infekcijom se ne preporučuje	III	C	369
Kod pacijenata sa PAH uzrokovanom HVI infekcijom, treba razmotriti isti terapijski algoritam kao i za pacijente sa PAH, uzimajući u obzir komorbiditeta i interakcije lekova	IIa	C	194, 367
Antikoagulantna terapija se ne preporučuje usled nedostatka podataka o odnosu efikasnot:rizik	III	C	175, 367

HIV=virus humane imunodeficijencije; IPAH= idiopatska plućna arterijska hipertenzija; PAH= plućna arterijska hipertenzija.

<sup>a</sup>Klasa preporuka, <sup>b</sup>Nivo dokaza, <sup>c</sup>Reference.

## 7.6 Venozna okluzivna bolest pluća i plućna kapilarna hemangiomatoza

I PVOD i PCH su retka stanja ali sve više prepoznata kao uzrok PH.<sup>92,371</sup> Patološke karakteristike PCH nađene su kod 73% pacijenata sa PVOD, i obrnuto, patološke karakteristike PVOD nađene su kod 80% pacijenata sa PCH.<sup>372</sup> Sličnosti u patološkim i kliničkim karakteristikama kao i rizik od plućnog edema indukovano PAH terapijom<sup>371,373</sup> ukazuje da se ova dva stanja preklapaju i predloženo je da je PCH možda sekundarni angioproliferativni proces uzrokovan postkapilarnom opstrukcijom usled PVOD, pre nego različito oboljenje.<sup>6,372</sup> Zbog toga su PVOD i PCH svrstani zajedno u specifičnu podgrupu kliničke klasifikacije odmah do PAH (Tabela 4, grupa 1'), zbog njihovih patoloških, genetskih i kliničkih sličnosti i razlika sa PAH.<sup>6</sup> Prava incidenca PVOD/PCH ostaje nepoznata zbog velikog broja slučajeva koji se još uvek pogrešno klasifikuju kao PAH.<sup>374</sup> Procenat idiopatskih slučajeva PAH koji stvarno ispunjava kriterijume za PVOD/PCH je oko 10% (najniža incidenca i prevalenca PVOD/PCH iznosi <1 slučaj na milion).<sup>92,374</sup> Nasuprot IPAH, dominantno su pogođeni muškarci i prognoza je lošija.<sup>371</sup> Prijavljena je pojava PVOD među članovima porodice ali je kod ovih pacijenata retko pronađena mutacija BMPR2.<sup>28,371,375</sup> Dok se PAH uzrokovana BMPR2 mutacijom izdvaja kao autosomno dominantno svojstvo sa nepotpunom penetracijom, porodični slučajevi PVOD/PCH dešavaju se obično kod mlađe braće jedne generacije čiji roditelji nemaju ovo oboljenje, ukazujući da se bolest izdvaja kao recesivna osobina.<sup>28</sup> U ovim porodicama PVOD/PCH uzrokovana je bialelnom mutacijom EIF2AK4.<sup>28</sup> Kao i PAH, i tok PVOD/PCH mogu da komplikuju udružena stanja (SS, HIV infekcija itd.) kao i izloženost lekovima i toksinima (ciklofosamid, mitomicin, itd.).

### 7.6.1 Dijagnoza

Dijagnoza PVOD/PCH se može ustanoviti visokom verovatnoćom na osnovu kombinacije kliničke sumnje, fizičkog pregleda, bronhoskopije i radioloških nalaza.<sup>371</sup>

Ovim neinvazivnim pristupom može se izbeći izvođenje rizične biopsije pluća (zlatni standard za potvrdu histološke dijagnoze PVOD/PCH), koja se u većini slučajeva više ne preporučuje.<sup>371</sup> Kod naslednih formi, identifikacija bialelne EIF2AK4 mutacije dovoljna je da potvrdi dijagnozu PVOD/PCH bez histološke potvrde.<sup>28,376</sup> Većina pacijenata se žali na dispneju pri naporu i zamor, što odgovara i kliničkoj prezentaciji PAH.<sup>371,374</sup> Fizikalnim pregledom mogu se naći maljičasti prsti i auskultatorno na plućima bazalni pukoti obostrano, što nije bilo uobičajeno kod PAH.<sup>371</sup> Serije slučajeva pokazuju da pacijenti sa PVOD/PCH imaju veći stepen hipoksemije i niže nivoe DLCO nego u drugim formama PAH.<sup>92,371</sup> Ovo se objašnjava postojanjem hroničnog intersticijalnog edema i proliferacijom plućnih kapilara tipičnom za PVOD/PCH.

Radiografijom pluća mogu se otkriti Kerlijeve B linije i uvećanje medijastinalnih limfnih čvorova kao dodatak drugim znakovima PH.<sup>92,371</sup> CT visoke rezolucije grudnog koša je metod izbora. Tipični nalazi koji ukazuju na PVOD/PCH su subpleuralne septalne linije, centrilobularni (ground-glass) infiltrati medijastinalna limfadenopatija.<sup>92,371</sup> Pokazano je da su ove tri karakteristike zajedno 100% specifične za PVOD/PCH u slučaju PAH, sa 66% senzitivnosti. Njihovo prisustvo izgleda korelira sa rizikom od plućnog edema kod primene terapije za PAH. V/Q scintigrafija nije korisna u razlikovanju PVOD/PCH od IPAH.<sup>377</sup>

Obzirom da PVOD/PCH može biti udružena sa okultnim alveolarnim krvarenjem, bronhoskopija sa bronhoalveolarnom lavezom može biti korisna u dijagnostičkom procesu. Retrospektivnom studijom analizirani su rezultati bronhoalveolarne lavezne izvedene kod 19 pacijenata sa PAH ili PVOD/PCH. U poređenju sa IPAH, osam slučajeva sa PVOD imalo je značajno povećan broj ćelija, veći procenat makrofaga ispunjenih hemosiderinom i značajno povišen Golden skor.<sup>378</sup>

Hemodinamske karakteristike PVOD slične kao i kod IPAH.<sup>92,371</sup> PAWP je skoro uvek normalan, jer patološke promene ne utiču na velike plućne vene već se dešavaju na malim venulama i kapilarima.<sup>92,371</sup> Vazoreaktivni test može biti komplikovan akutnim plućnim edemom.<sup>92,371</sup>

### 7.6.2 Terapija

Ne postoji zvanična terapija za PVOD/PCH.<sup>92</sup> Najvažnije, vazodilatatori i intravenski epoprostenol posebno, moraju se koristiti uz veliki oprez zbog visokog rizika od lekovima uzrokovano plućno edema.<sup>92,373</sup> Međutim, ima izveštaja koji potvrđuju kliničko poboljšanje kod pojedinih pacijenata sa lečenih ovim lekovima.<sup>379</sup> Preporučuju se visoke doze diuretika, oksigenoterapija i postepeno povećanje doza epoprostenola.<sup>379</sup> Zbog toga pacijenti sa PVOD/PCH treba da se leče samo u centrima sa velikim iskustvom u vođenju PH i pacijenti treba da su u potpunosti obavešteni o riziku. Ispituje se primena inhibitora angiotenzina kao što je interferon alfa-2a kod ovih pacijenata ali se trenutno ne preporučuju.<sup>379</sup> Jedini način izlječenja pacijenata sa PVOD/PCH je transplatacija pluća, i nema podataka o ponovnoj pojavi bolesti nakon transplatacije. Odabrane pacijente sa PVOD/PCH treba uputiti u centar za transplataciju radi procene, odmah nakon potvrđivanja dijagnoze.<sup>379</sup>

Preporuke za PVOD/PCH date su u Tabeli 29.

**Tabela 29.** Preporuke za plućnu veno-okluzivnu bolest i plućnu kapilarnu hemangiomatozu

Preporuke	Klasa <sup>a</sup>	Nivo <sup>b</sup>	Ref. <sup>c</sup>
Za postavljanje dijagnoze PVOD/PCH preporučuje se kombinacija kliničkih nalaza, fizikalnog pregleda, bronhoskopije i radioloških nalaza	I	C	92, 371, 378
Za potvrdu dijagnoze PVOD/PCH preporučuje se identifikacija bialelne EIF2AK4 mutacije bez histološke potvrde	I	B	28, 376
Odmah po potvrđivanju dijagnoze PVOD/PCH indikovano je upućivanje odabranih pacijenata u centar za transplataciju radi procene	I	C	371
Pacijenti sa PVOD/PCH treba da se leče u centrima sa velikim iskustvom za PH obzirom na rizik od plućnog edema nakon započinjanja terapije za PAH	Ila	C	371, 373, 379

PAH = plućna arterijska hipertenzija; PCH = plućna kapilarna hemangiomatoza; PH = plućna hipertenzija; PVOD = plućna veno-okluzivna bolest.  
<sup>a</sup>Klasa preporuka, <sup>b</sup>Nivo dokaza, <sup>c</sup>Reference.

## 8. Plućna hipertenzija uzrokovana slabošću levog srca (Grupa 2)

PH je uobičajena komplikacija LHD (PH-LHD), često se pojavljuje kao „simptom“ osnovne bolesti<sup>4,380</sup> i povezana je sa težinom bolesti. PH-LHD može biti komplikacija slabosti levog srca bilo koje etiologije, kao što je valvularna ili kongenitalni defekti. Najviše je ispitivana kod pacijenata sa srčanom slabošću, očuvane ili redukovane eejekcione frakcije.<sup>4,380</sup> Kada postoji, PH-LHD ima teže simptome, slabiju toleranciju napora i negativan uticaj na ishod bolesti.<sup>4,380,381</sup> U poređenju sa PAH, pacijenti sa PH-LHD [posebno u slučaju sa očuvanom eejekcionom frakcijom (HF-pEF)] su često stariji, ženskog pola, sa većom prevalencom kardiovaskularnih komorbiditeta<sup>382</sup> i većinu posledica metaboličkog sindroma.<sup>383</sup>

Tačna prevalenca PH-LHD kod srčane slabosti je nepoznata, uglavnom zato što se definicija PH u epidemiološkim studijama bazira na ehokardiografiji, sa različitim referentnim vrednostima.<sup>4,384</sup> Invazivna procena hemodinamike prijavljena je u ograničenom broju centara.<sup>4</sup> U retrospektivnoj analizi izvedenoj u velikom PH centru, LHD je bila uzrok PH kod 36% svih pacijenata upućenih na procenu, od kojih je 55% imalo 'pasivnu' PH definisanu kao TPG<12mmHg.<sup>151,385</sup>

PH se kod LHD razvija kao odgovor na pasivni prenos pritisaka punjenja retrogradno, uglavnom zbog dijastolne disfunkcije LK, naporom indukovane mitralne regurgitacije i gubitkom komplijanse LA.<sup>4</sup> Kod pojedinih pacijenata, ove mehaničke komponente venske kongestije mogu biti okidač kombinacije komponenti koje obuhvataju plućnu vazokonstrikciju, smanjenu dostupnost NO, povećanu ekspresiju endotelina, promene vazodilatacije izazvane natriuretskim peptidom i vaskularni modeling.<sup>4,380,386</sup> Ovo sve rezultira daljim povećanjem PAPm i

povećanju PAWP koje može dovesti do plućne vaskularne bolesti, povećanje naknadnog opterećenja volumena RV (afterload) i slabošću RV.<sup>4</sup>

Definicija PH i razlike između pre i postkapilarne PH zasnovana je na referentnim vrednostima pritisaka. Ovo objašnjava zašto se TPG npr. razlika između PAPm i PAWP koristi za razlikovanje 'pasivne' OH (TPG<12mmHg) od 'reaktivne' PH (TPG≥12mmHg).<sup>151</sup> Međutim ova definicija i prateća terminologija nisu bile zadovoljavajuće.<sup>4,151</sup> Idealno, definiciju treba da čine hemodinamski parametri koji (i) su markeri bolesti, (ii) najmanje zavise od promena PAWP i udarnom volumenu, (iii) koji uzimaju u obzir karakteristrike plućne cirkulacije.<sup>4,81</sup> Na TPG utiču sve determinante PAPm, uključujući protok, otpor i pritisak punjenja levog srca.<sup>4,81,82</sup> Nasuprot tome, na dijastolni PAP u poređenju sa PAPs i PAPm, manje utiče PAWP na bilo kom nivou udarnog volumena.<sup>4,81</sup> Zbog toga je DPG (definisan kao dijastolni PAP-srednji PAWP) najbolji pristup karakteristikama koje su potrebne za određivanje plućne vaskularne bolesti.<sup>4,81</sup> Kod zdravih osoba, DPG iznosi 1-3mmHg, a kod pacijenata sa srčanom slabošću (izuzev šantova) DPG je ≤5mmHg u većini slučajeva.<sup>4,81,387</sup>

Nedavno je objavljena uloga DPG i TPG kao prediktivnih faktora ishoda kod srčane slabosti.<sup>83,385,388</sup> Studija jednog centra obuhvatila je 3107 pacijenata, pokazano je da je DPG>7mmHg udružen sa lošijom prognozom u grupi pacijenata sa povećanim TPG>12mmHg.<sup>385</sup> Druga studija koja je obuhvatila 463 pacijenata sa eejekcionom frakcijom leve komore <40%, rizik od smrti bio je veći u grupi pacijenata sa PH kada je definicija zasnovana na PVR (P<0.01), sa većom stopom mortaliteta kod pacijenata sa PVR≥3WU.<sup>387</sup> Međutim, na ishod nije uticala vrednost TPG manja ili veća od 12mmHg,<sup>83</sup> što ukazuje da može biti manje diskriminišuća od PVR kada je prisutna PH. Plućna arterijska komplijansa može biti marker prognoze. Drugi istraživači su pokazali da je komplijansa PA povišena kod srčane slabosti,<sup>389</sup> čak i kada nema PH.<sup>390</sup> Kod 25450 pacijenata kojima je urađena transplatacija srca u USA, kod 22.6% TPG je bio >12mmHg.<sup>83</sup> Ovde nije nađeno da je DPG prediktor lošijeg ishoda na bilo kom nivou studije. Druga nedavna studija objavila je nedostatak prognostičke vrednosti DPG čak iako se značajna metodološka ograničenja povećaju.<sup>391</sup> Iako retrospektivne, ove studije nisu obezbedile precizne odgovore na pitanje koji je najbolji prediktivni parametar ishoda kod PH-LHD. Zbog toga, zbog doslednosti opštoj definiciji PH, preporučuje se primena kombinacije DPG i PVR kako bi se definisali različiti tipovi PH-LHD, npr. izolovana postkapilarna plućna hipertenzija (ipc-PH) i kombinovana postkapilarna i prekapilar-na plućna hipertenzija (Cpc-PH) (Tabela 3).

### 8.1 Dijagnoza

Kod LHD i preciznije slabosti levog srca, na PH se lako može posumnjati postepenim pristupom, kombinujući kliničku prezentaciju, specifične ehokardiografske karakteristike, EKG i druge imidžing tehnike. Iako nijedan parametar ne može da razlikuje PH-LHD od prekapilarne PH, prisustvo različitih faktora rizika i nalaza postavlja sumnju na PH-LHD (Tabela 30). Na PH treba posumnjati kada se pacijenti prezentuju neobjašnjivim simptomima, znacima popuštanja desnog srca i komorbiditetima

udruženim sa PH kao što je sleep apnea sindrom, COPD, prethodna PE i faktorima rizika za PAH.

Uloga nagomilavanja tečnosti i test fizičkim opterećenjem u cilju otkrivanja pacijenata sa PH-LHD sa HF-pEF trenutno nije standardizovana i nedostaju normalne vrednosti koje bi obezbedile jasne preporuke. Pokazano je da pacijenti sa dijagnozom PAH mogu imati abnormalno povećanje PAWP kao odgovor na nakupljanje tečnosti.<sup>77</sup>

Indikacije za RHC kod pacijenata sa PH-LHD, uglavnom se odnose na elektivne, u stabilnom stanju, date su u Tabeli 10.

**Tabela 30.** Ključni faktori koji ukazuju na grupu 2 plućne hipertenzije

Klinička prezentacija	Ehokardiografija	Druge karakteristike
Starost >65 godina	Strukturne abnormalnosti levog srca • Valvularni poremećaji levog srca • Povećanje LA (>4.2cm) • Izbočenje IAS udesno • Disfunkcija LV • Koncentrična hipertrofija LV i/ili povećanja masa LV	EKG • LVH i/ili LAH • AF/Afib • LBBB • Prisustvo Q zupca
Simptomi popuštanja levog srca	Dopler pokazatelji porasta pritiska punjenja • Povećan E/e' • > Poremećaji mitralnog protoka tip 2-3	Ostali imdžing • Kerlijeve B linije • Pleuralni izliv • Plućni edem • Povećanje LA
Karakteristike metaboličkog sindroma	Odusustvo • Disfunkcije RV • Srednji sistolni zubac protoka PA • Perikardni izliv	
Istorija srčanih oboljenja (prošlih ili sadašnjih)		
Perzistentna atrijalna fibrilacija		

AF= atrijalni flater; Afib=atrijalna fibrilacija; ECG= elektrokardiogram; IAS= interatrijalni septum; LA=leva pretkomora; LAH=hipertrofija/dilatacija leve pretkomore; LBBB= blok leve grane; LV=leva komora; LVH= hipertrofija leve komore; PA=plućna arterija; RV= desna komora.

## 8.2 Terapija

Primarni terapijski cilj kod PH-LHD je unapređenje lečenja osnovne bolesti pre nego primena specifične terapije za PH. Ovo uključuje korekciju valvularnih srčanih mana kada je potrebno i agresivnu terapiju za srčanu slabost sa redukovanom srčanom funkcijom.<sup>4,392</sup> Pojedini pacijenti mogu imati korist od nespecifičnih vazodilatatora kao što su nitrati i hidralazin, iako su dokazi koji ovo podržavaju ograničeni.<sup>4,392</sup> Kod teške srčane slabosti, optimizacija količine tečnosti je veoma važna i može zahtevati invazivni monitoring.<sup>4,393</sup> Implantacija mehaničkih uređaja za podršku oslabljenom srcu može smanjiti plućne pritiske bez povećanja rizika od popuštanja RV nakon implantacije.<sup>4,394,395</sup> Potrebno je kontrolisati faktore rizika i metaboličkog sindroma.<sup>4,392</sup> Potrebno je identifikovati prateće poremećaje koji vode razvoju PH i lečiti ih, kao što

je npr. COPD, sleep apnea sindrom i PE. Nasuprot ovome, nema čvrstih dokaza za preporuke terapije HF-pEF.<sup>392</sup>

Razumna primena terapije za PAH kod PH-LHD podržana je kratkororčnim studijama sa prostanoidima, ERAs i PDE-5i. Većina studija je prijavila poboljšanje hemodinamike, tolerancije napora i simptoma.<sup>4,396</sup> Međutim, ove studije imaju značajna metodološka ograničenja (malu veličinu uzorka, jedan centar, nejasan ili nerandomizovan proces) tako da ne obezbeđuju dovoljno dokaza koji bi podržali primenu ovih lekova za kliničku vođenje pacijenata.<sup>4</sup> Takođe, nema dokaza koji ukazuju na to da promene u plućnoj cirkulaciji imaju uticaj osim prilikom transplatacije srca i/ili implantacije mehaničkih uređaja za podršku srcu.<sup>4,380</sup>

U nedavnoj multicentričnoj placeboom kontrolisanoj studiji,<sup>397</sup> 201 pacijent sa PH uzrokovanom sistolnom srčanom slabošću, randomizovani su u 4 grupe, gde su poređeni efekti 3 doze riociugata (0.5, 1 i 2mg t.i.d) sa placeboom 16 nedelja. Nije zapažen efekat na primarni cilj (promene u PAPm nakon 16 nedelja) ni pri jednoj dozi riociugata u poređenju sa placeboom.<sup>397</sup>

Trenutno su aktuelne dve multicentrične kliničke studije kod PH-LHD, sa sildenafilom [SilHF (NCT01616381)] i macitentanom [Melody-1 (NCT02070991)], pri čemu je druga jedina studija koja zahteva RHC potvrdu.

Zbog svega navedenog, nema novih dokaza koji podržavaju primenu specifične terapije za PAH kod PH-LHD, takođe i zbog nedostatka studija koje posebno klasifikuju pacijente sa PH i/ili ciljano obuhvataju ovo specifično stanje. Takve studije su neophodne i pacijenti sa Cpc-PH treba da budu uključeni u kliničke studije. Preporuke za terapiju PH-LHD date su u Tabeli 31.

**Tabela 31.** Vođenje plućne hipertenzije uzrokovane slabošću levog srca

Preporuke	Klasa <sup>a</sup>	Nivo <sup>b</sup>	Ref. <sup>c</sup>
Preporučuje se optimizacija terapije osnovne bolesti pre razmatranja PH-LHD (npr. lečenje strukturne bolesti srca)	I	B	396
Preporučuje se identifikacija i lečenje drugih uzroka PH (npr. COPD, sleep apnea sindrom, PE, CTEPH) pre razmatranja PH-LHD	I	C	396
Preporučuje se invazivna procena PH kod pacijenata sa optimizovanim volumenskim statusom	I	C	
Pacijente sa PH-LHD i teškom prekapilarnom komponentom na koju ukazuje visok DPG i/ili visok PVR, treba uputiti u ekspert-ske centre radi kompletne dijagnostičke obrade i individualne odluke o terapiji	IIa	C	
Važnost i uloga vazoreaktivnog testa nisu ustanovljeni kod PH-LHD, osim kod pacijenata koji su kandidati za transplataciju srca i/ili implantaciju mehaničkih uređaja za podršku LV	III	C	396
Primena odobrene specifične terapije za PAH, ne preporučuje se kod PH-LHD	III	C	396

COPD=hronična opstruktivna bolest pluća; CTEPH= hronična tromboembolijska plućna hipertenzija; DPG= dijastolni gradijent pritiska; LHD=slabost levog srca; LV=leva komora; PE=plućna embolija; PH= plućna hipertenzija; PVR= plućni vaskularni otpor.

<sup>a</sup>Klasa preporuka, <sup>b</sup>Nivo dokaza, <sup>c</sup>Reference.

## 9. Plućna hipertenzija uzrokovana bolešću pluća i/ili hipoksijom (grupa 3)

Patologija, patofiziologija i epidemiologija ovih stanja, diskutovane su prethodno (videti poglavlje 4). Najčešća bolesti pluća udružene sa PH su COPD, intersticijalna bolest pluća i kombinovana plućna fibroza i emfizem (CPFE). Opis retkih stanja kao što je granulomatoza Langerhansovih ćelija ili sarkoidoza date su u Web Tabeli VIII. U svim plućnim bolestima, razvoj PH prati pogoršanje tolerancije napora, pogoršanje hipoksemije i kraće preživljavanje.<sup>398-400</sup> Težina PH obično slabo korelira sa težinom osnovne bolesti pluća.<sup>401,402</sup> Najčešći indikatori za postojanje PH kod ovih pacijenata jesu neproporcionalno nizak DLCO i nizak  $pCO_2$ .<sup>401,402</sup>

Hemodinamska klasifikacija PH uzrokovane plućnim bolestima data je u Tabeli 32.<sup>20</sup> U slučaju teške PH, treba isključiti druge potencijalne uzroke kao što su LHD ili CTEPH. Kod pojedinih pacijenata sa bolešću pluća i PH, posebno kod onih sa umerenom plućnom bolesti a teškom PH, može se teže odrediti da li je PH uzrokovana bolešću pluća ili pacijent ima dva oboljenja, npr. PAH i hroničnu bolest pluća. Ove pacijente treba uputiti u ekspertski centar gde takođe postoji i ekspert iz oblasti pulmologije.

**Tabela 32.** Hemodinamska klasifikacija plućne hipertenzije uzrokovane plućnim bolestima

Terminologija	Hemodinamika (kateterizacija desnog srca)
COPD/IPF/CPFE bez PH	PAPm < 25 mmHg
COPD/IPF/CPFE sa PH	PAPm ≥ 25 mmHg
COPD/IPF/CPFE sa teškom PH	PAPm > 35 mmHg, ili PAPm ≥ 25 mmHg sa malim minutnim volumenom (CI < 2.5 L/min, neobjašnjeno drugim uzrocima)

CI= srčani indeks; COPD= hronična opstruktivna bolest pluća; CPFE= kombinovana plućna fibroza i emfizem; IPF= idiopatska plućna fibroza; PAP= plućni arterijski pritisak; PAPm= srednji plućni arterijski pritisak; PH= plućna hipertenzija.

### 9.1 Dijagnoza

Kod pacijenata sa respiratornim poremećajima, kliničke simptome i znakove PH može biti teško identifikovati. Kod pacijenata sa plućnim bolestima, periferni edem ne mora uvek da ukazuje na slabost RV, može takođe biti rezultat dejstva hipoksemije i hiperkapnije na renin-angiotenzin-aldosteron sistem. Dalje, udružena LHD, koja je česta kod pacijenata sa hroničnim respiratornim poremećajima, može doprineti PH. Opšte je pravilo da pacijenti koji se prezentuju sa težim simptomima nego što je očekivano na osnovu njihovih PFT, treba da budu dalje evaluirani, posebno ehokardiografski, u potrazi za udruženom LHD ili PH.

Ehokardiografija ostaje najviše korišćena neinvazivna dijagnostička metoda za procenu PH. Indikacije za ehokardiografski pregled bolesnika sa plućnim bolestima uključuju postojanje kliničke sumnje na značajnu PH ili procena udružene LHD. Treba napomenuti da je preciznost ehokardiografije kod pacijenata sa uznapredovalim respiratornim poremećajima mala.<sup>403-405</sup> Pacijente sa kliničkim ili ehokardiografskim znacimateške PH i/ili teške disfunkcije RV, treba uputiti u centar za PH.

Definitivna dijagnoza PH zasniva se na vrednostima dobijenih merenjem tokom RHC. Potencijalne indikacije za RHC kod uznapredovale bolesti pluća su (i) prava dijagnoza ili isključivanje PH kod kandidata za hirurško lečenje (transplatacija, smanjenje plućnih volumena), (ii) sumnja na PAH ili STEPH, (iii) epizode popuštanja RV i (iv) nekonkluzivan ehokardiografski nalaz u slučajevima sa velikim stepenom sumnje i potencijalnog uticaja na terapiju.

### 9.2 Terapija

Trenutno ne postoji specifična terapija za PH uzrokovanu bolestima pluća. Pokazano je da dugoročna oksigenoterapija delimično smanjuje progresiju PH kod COPD. Međutim, PAP se retko kada vraća na normalne vrednosti i strukturni poremećaji plućnih krvnih sudova ostaju nepromenjeni.<sup>169</sup> Kod intersticijalne bolesti pluća, uloga dugoročne oksigenoterapije na progresiju PH manje je jasna.

Ne preporučuje se terapija klasičnim vazodilatatorima kao što su CCB jer oni mogu pogoršati gasnu razmenu inhibicijom hipoksične plućne vazokonstrikcije<sup>406-408</sup> i zbog nedostatka efikasnosti nakon njihove dugoročne primene.<sup>409,410</sup>

Objavljena iskustva sa ciljnom terapijom za PAH oskudna su i do sada nema dokaza iz RCT koji ukazuju da terapija za PAH dovodi do poboljšanja simptoma ili ishoda kod pacijenata sa plućnim bolestima.<sup>411-416</sup>

Zaključak je da pacijenti sa plućnim bolestima i PH koji su hipoksemični, treba da dobijaju dugoročnu oksigenoterapiju, prihvatajući opšte preporuke za COPD. Treba optimizovati terapiju osnovne bolesti pluća. Primena specifičnih lekova odobrenih za PAH se ne preporučuje kod pacijenata sa PH uzrokovanom plućnim bolestima. Pacijenti sa suspektom PAH kao dodatak njihovoj plućnoj bolesti (opisanu kao umereni poremećaji plućnog parenhima, simptomi nedovoljno objašnjene plućnim mehaničkim poremećajima i hemodinamskim 'PAH fenotipom', npr. teška PH sa visokim PVR i niskim CO) mogu biti lečeni prema preporukama za PAH, imajući na umu moguć uticaj konkomitantne plućne bolesti na simptome i terapijski odgovor.

Preporuke za PH uzrokovanu bolestima pluća date su u Tabeli 33.

**Tabela 33.** Preporuke za plućnu hipertenziju uzrokovanu bolestima pluća

Preporuke	Klasa <sup>a</sup>	Nivo <sup>b</sup>	Ref. <sup>c</sup>
Preporučuje se ehokardiografija za neinvazivnu dijagnostičku procenu suspektne PH kod pacijenata sa bolestima pluća	I	C	403, 405
Preporučuje <sup>d</sup> se upućivanje u ekspertske centre pacijenata sa ehokardiografskim znacima teške PH i/ili teške disfunkcije desne komore	I	C	
Preporučuje se optimalna terapija osnovne plućne bolesti, koja uključuje dugoročnu oksigenoterapiju kod hronične hipoksemije, kod pacijenata sa PH uzrokovanom plućnim bolestima	I	C	169
Treba razmotriti upućivanje u ekspertske centar za PH pacijenata sa simptomima teške PH/teške slabosti RV radi individualnog pristupa terapiji	Ia	C	
RHC se ne preporučuje za suspektu PH kod pacijenata sa plućnim bolestima, osim ako se očekuju posledične terapijske mogućnosti (npr.transplantacija pluća, alternativne dijagnoze kao što je PAH ili CTEPH, potencijalno učešće u kliničkim studijama)	III	C	169
Ne preporučuje se primena specifičnih odobrenih lekova za PAH kod pacijenata sa PH uzrokovanom bolestima pluća	III	C	411-416

CTEPH= hronična tromboembolijska plućna hipertenzija; PAH = plućna arterijska hipertenzija; PH= plućna hipertenzija; RHC= kateterizacija desnog srca. <sup>a</sup>Klasa preporuka, <sup>b</sup>Nivo dokaza, <sup>c</sup>Reference.

<sup>d</sup>Ova preporuka se ne primenjuje kod pacijenata sa terminalnom fazom plućne bolesti koji nisu kandidati za transplantaciju pluća.

## 10. Hronična tromboembolijska plućna hipertenzija (grupa 4)

CTEPH je bolest kod koje dolazi do opstruktivnog remodelovanja PA kao posledice tromboembolizma velikih krvnih sudova. Kumulativna incidenca CTEPH iznosi 0.1-9.1% u prve dve godine nakon simptomatske PE. <sup>417</sup> Veliki broj grešaka verovatno je uzrokovan nedostatkom ranih simptoma i otežanog razlikovanja akutne PE od simptoma postojeće CTEPH. <sup>418</sup> Iako tačna prevalenca godišnje incidence CTEPH nije poznata, pojedini podaci pokazuju da se može javiti kod otprilike 5 osoba na milion. <sup>419</sup>

U diferencijalnoj dijagnozi CTEPH, treba razmotriti i lečiti sledeća stanja. Ova stanja uključuju sarkom PA, embolizacija izazavana tumorskim ćelijama, paraziti (hidatidna cista), embolizacija stranim telom i kongenitalna ili stečena stenoza PA (Tabela 4).

### 10.1 Dijagnoza

Rutinski skrining za CTEPH nakon PE nije podržan postojećim dokazima; značajan broj CTEPH razvio se u odnosu na prethodne akutne PE.

Prosečna starost dijagnostikovanih pacijenata iznosi 63 godine i oba pola su podjednako zahvaćena;<sup>25</sup> pedi-

jatrijski slučajevi su retki. <sup>287,420</sup> Klinički simptomi i znaci nisu specifični ili ne postoje u ranoj fazi CTEPH, dok znaci popuštanja desnog srca postaju izraženi tek u uznapredovaloj fazi bolesti. Zbog toga, rano dijagnostikovanje CTEPH ostaje izazov, sa prosečnim vremenom od 14 meseci od početka simptoma do postavljanja dijagnoze u ekspertskim centrima. <sup>421</sup> Kada postoje, klinički simptomi CTEPH mogu ličiti na one kod akutne PE ili IPAH; edem i hemoptizije su češće kod CTEPH, a sinkopa kod IPAH. <sup>422</sup>

Dijagnoza CTEPH zasniva se na nalazima dobijenim nakon najmanje 3 meseca efikasne antikoagulacije, u cilju razlikovanja ovog stanja od 'subakutne' PE. Ovi nalazi su srednji PAP $\geq$ 25mmHg uz PAWP $\leq$ 15mmHg, neslaganje perfuzionih i ventilacionih defekata na scintigrafiji pluća, specifični dijagnostički znaci za CTEPH viđeni CT angiografijom, MR imidžing-om ili plućnom sineangiografijom kao što su prstenaste stenozе, paukolike stenozе i hronične totalne okluzije (pouch lezija ili uzane lezije).

Pojedini pacijenti, posebno oni sa jednostranom okluzijom, mogu imati normalne karakteristike plućne hemodinamike u miru, uprkos simptomatskoj bolesti. Za ove pacijente se takođe smatra da imaju CTEPH i tako se vode. Još uvek nedostaje odgovarajuća terminologija koja bi opisala hroničnu tromboembolijsku bolest.

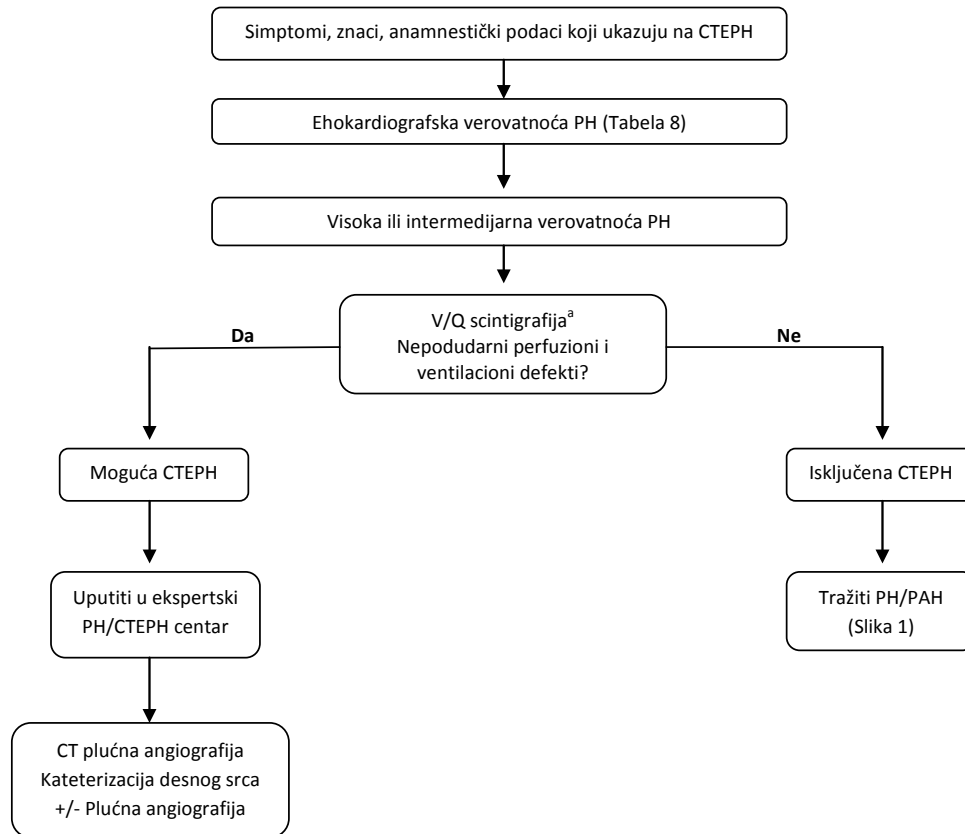
Algoritam za dijagnostikovanje CTEPH dat je na slici 3. Dok je CT plućna angiografija metoda izbora za dijagnostikovanje akutne PE, ventilaciono-perfuziona scintigrafija pluća je glavna dijagnostička metoda za CTEPH sa senzitivnošću od 96-97% i specifičnošću 90-95%. <sup>47</sup> Nasuprot ovome, kod IPAH i PVOD, scintigrafija tipično ne pokazuje segmentne defekte ili je normalna. <sup>377</sup> Nedavni radovi ukazuju na to da i scintigrafija i savremena CT plućna angiografija mogu biti precizne metode za otkrivanje CTEPH, sa odličnom dijagnostičkom efikasnošću u rukama eksperata (100% senzitivnost, 93.7% specifičnost i 96.5% preciznost za scintigrafiju i 96.1%, 95.2% i 95.6% za CT plućnu angiografiju). <sup>93,423,424</sup>

CT plućna angiografija je postala je utvrđen imidžing metod za potvrdu CTEPH, <sup>93</sup> ali ona sama ne isključuje bolest. <sup>47</sup> CT plućna angiografija može pomoći u otkrivanju komplikacija bolesti kao što je dilatacija PA koja dovodi do kompresije glavnog stabla koronarne arterije i hipertrofije bronhijalnih arterijskih kolaterala što može dovesti do hemoptizija.

CT grudnog koša visoke rezolucije daje slike plućnog parenhima i otkriva emfizem, bronhijalnu bolest ili intersticijalnu bolest pluća, kao i infarkt, vaskularne i perikardne malformacije i deformitete zida grudnog koša. Nejednakost perfuzije manifestuje se mozaičnim parenhimom sa tamnim poljima koji odgovaraju relativno povećanoj perfuziji. Iako je mozaični obrazac čest kod CTEPH, može se videti i kod 12% pacijenata sa PAH. <sup>425</sup> MR imidžing plućne vaskularne mreže se još uvek smatra inferiornijim u odnosu na CT, <sup>426</sup> ali ova metoda kao i kupašti CT, <sup>427</sup> angiografija, <sup>428</sup> intravaskularni ultrazvuk i optička koherentna tomografija, mogu se dopunjavati i koristiti prema lokalnom iskustvu i praksi.

RHC je suštinska dijagnostička metoda. Preoperativni i postoperativni PVR je dugoročni prediktor prognoze. <sup>429</sup> Završni korak dijagnostičkog algoritma je selektivna pluć-





**Slika 3.** Dijagnostički algoritam za hroničnu tromboembolijsku plućnu hipertenziju.

CT= kompjuterizovana tomografija; CTEPH= hronična tromboembolijska plućna hipertenzija; PAH= plućna arterijska hipertenzija; PH= plućna hipertenzija; V/Q= ventilacija/perfuzija. <sup>a</sup>CT plućna angiografija kao jedina metoda može promašiti dijagnozu hronične tromboembolijske plućne hipertenzije.

na angiografija u anteirorno-posteriornoj i lateralnoj projekciji kojom se identifikuju prstenaste i paukolike stenozе, kesice, nepravilnosti zida, kompletna vaskularna opstrukcija i bronhijalne kolaterale i daje podrška tehničkoj proceni operabilnosti.

## 10.2 Terapija

### 10.2.1 Hirurška

PEA je terapijski metod izbora za CTEPH (Slika 4). U Evropi, intrahospitalni mortalitet je nizak 4.7% i čak niži u većim centrima.<sup>431</sup> Većina pacijenata oseti značajno poboljšanje simptoma i hemodinamske vrednosti se skoro normalizuju.<sup>430-432</sup> Nasuprot hirurškoj embolektomiji kod pacijenata sa akutnom PE, lečenje CTEPH zahteva bilateralnu endarterektomiju kroz mediju plućnih arterija koja se izvodi u dubokoj hipotermiji i cirkulatornom arestu,<sup>431</sup> bez potrebe za moždanom perfuzijom.<sup>433</sup>

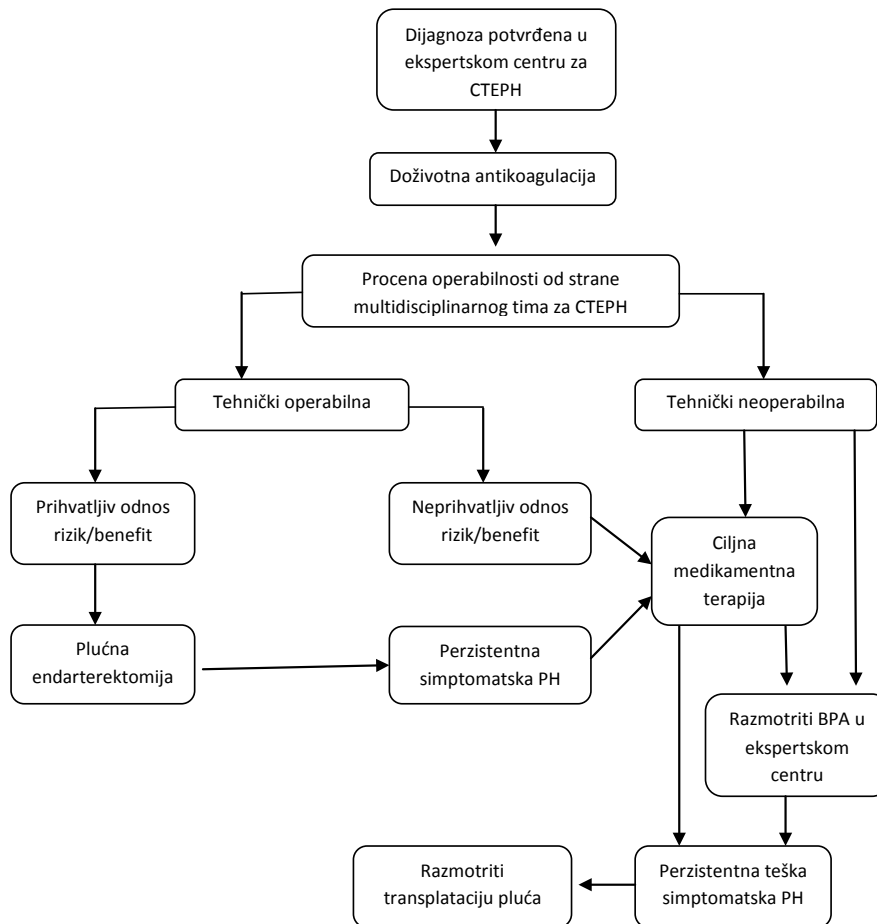
Operabilnost pacijenata sa CTEPH odlučuje se na osnovu mnogobrojnih faktora koje nije jednostavno standardizovati; ovde spadaju podobnost pacijenta, stručnost hirurškog tima i dostupni izvori. Opšti kriterijumi uključuju preoperativnu WHO FC II-IV i hiruršku dostupnost tromba u glavnoj, lobarnim i segmentnim plućnim arterijama. Stariji uzrast nije kontraindikacija za hirurgiju. Ne postoji granična vrednost PVR ili mera disfunkcije RV koja može da spreči PEA.

Postoperativna ECMO preporučuje se kao standardna nega kod težih slučajeva u centrima sa PEA.<sup>434-436</sup> Rani postoperativni reperfuzioni edem može zahtevati vensko-arterijsku ECMO, a teška perzistirajuća PH može biti premošćena vensko-venskom ECMO do hitne transplantacije pluća.

Pacijenti kojima nije rađena PEA ili imaju perzistentnu i rekurentnu PH nakon PEA (post-PEA PH) imaju lošiju prognozu.

### 10.2.2 Medikamentna

Optimalna medikamentna terapija CTEPH sastoji se od antikoagulanasa, diuretika i oksigenoterapije u slučajevima srčane slabosti sa hipoksemijom. Preporučuje se doživotna antikoagulantna terapija, čak i nakon PEA, a ne postoje dokazi o efikasnosti i bezbednosti novih oralnih antikoagulanasa. Iako ne postoji konsenzus, rutinsko plasiranje kava filtera nije opravdano dostupnim dokazima. Postoji obrazloženje za primenu specifične terapije za PAH kod plućne mikrovaskularne bolesti u CTEPH.<sup>25</sup> Pojedine studije koje nisu randomizovane, obezbedile su dokaze o poboljšanju tolerancije napora i hemodinamskih karakteristika.<sup>437-439</sup> Medikamentna specifična ciljna terapija kod CTEPH može biti opravdana kod iz tehničkih razloga neoperabilnih pacijenata ili kod postojanja neprihvatljivog odnosa hirurškog rizika/benefita (Slika 2). Pacijenti sa perzistentnom ili rekuren-



**Slika 4.** Terapijski algoritam hronične tromboembolijske plućne hipertenzije.

BPA = balon plućna angiografija; CTEPH = hronična tromboembolijska plućna hipertenzija; PH = plućna hipertenzija; <sup>a</sup>Tehnički operabilne pacijente sa neprihvatljivim odnosom rizik/benefit treba razmotriti za BPA. <sup>b</sup>U pojedinim centrima se medikamentna terapija i BPA započinju istovremeno.

tnom PH nakon PEA takođe mogu biti kandidati za specifičnu medikamentnu terapiju. Primena ove terapije kod operabilnih pacijenata koji su teško hemodinamski kompromitovani je most do PEA, iako za ovo nema dokaza još uvek.

Dvostruki endotelinski antagonist bosentan evaluiran je kod 157 pacijenata sa inoperabilnom CTEPH ili perzistentnom/rekurentnom PH nakon PEA tokom 16 nedelja; primarni kombinovani cilj, smanjenja PVR i povećanja 6MWD nije postignut.<sup>440</sup> Međutim, oralni sCG stimulator, riocugat, primenjen kod 261 od 446 skriningovanih pacijenata sa neoperabilnom CTEPH ili perzistentnom i/ili rezistentnom PH nakon PEA tokom 16 nedelja doveo je do značajnog povećanja 6MWD od 39m ( $P < 0.001$ , primarni cilj) i značajno smanjio razliku kvadrata od  $246 \text{ dyn}\cdot\text{cm}\cdot\text{s}^{-5}$  kod PVR ( $P < 0.001$ , sekundarni cilj); vreme do kliničkog pogoršanja ostalo je nepromenjeno.<sup>441</sup>

Preoperativna medikamentna terapija je nesigurna, obzirom na mali efekat u jednoj RCT.<sup>442</sup> Retrospektivna studija pokazala je da nema razlike u ishodu, ali je kod pacijenata na medikamentnoj terapiji odložena hirurģija.<sup>442</sup> Prospektivne studije potrebne su kod pacijenata sa potencijalnim benefitom lečenja; na primer, pacijenti sa visokim PVR i tehnički zahtevnom anatomijom.

Nakon PEA, potrebno je praćenje pacijenata u CTEPH centrima, takođe i razmotriti najmanje jednu hemodinamsku procenu na 6-12 meseci nakon intervencije.

### 10.2.3 Interventna

2001.godine Feinstein i dr.<sup>443</sup> objavili su seriju od 18 pacijenata sa neoperabilnom CTEPH kojima je urađena balon dilatacija plućnih arterija. Uprkos značajnom smanjenju mPAP, 11 pacijenata je razvilo reperfuzioni plućni edem, a 3 je zahtevalo mehaničku ventilaciju. Nedavno, Japanski istraživači su unapredili BPA koristeći manje balone, opreznim ograničenjem broja inflacija balonom po sesiji na jedan ili dva plućna vaskularna segmenta i upotrebom intravaskularnog imidžinga.<sup>444-446</sup> Prosečan broj sesija od 4.8 po pacijentu potreban je kako bi se poboljšali parametri funkcije RV.<sup>57</sup> Oprezan pristup sa ciljnim samo jednim lobusom tokom svake sesije i kao i opreznost kod veličine balona, smanjile su incidencu reperfuzionog edema na 2% u pojedinim centrima.<sup>447</sup> Iako BPA još uvek nema široku primenu,<sup>448</sup> velikom brzinom zavređuje pažnju širom sveta. BPA treba izvoditi samo u iskusnim i velikog obima CTEPH centrima.

Preporuke za CTEPH sumirane su u Tabeli 34.

**Tabela 34.** Preporuke za hroničnu tromboembolijsku plućnu hipertenziju

Preporuke	Klasa <sup>a</sup>	Nivo <sup>b</sup>	Ref. <sup>c</sup>
CTEPH treba razmotriti kod preživelih pacijenata nakon PE, sa dispnejom pri naporu	IIa	C	449
Preporučuje se doživotna angikoagulantna terapija kod svih pacijenata sa CTEPH	I	C	91
Preporučuje se procena operabilnosti svih pacijenata sa CTEPH i da odluke o drugim terapijskim strategijama treba da donese multidisciplinarni tim eksperata	I	C	91
Kod pacijenata sa CTEPH preporučuje se hirurška PEA u uslovima duboke hipotermije i cirkulatornog aresta	I	C	91
Preporučuje se riciugat kod simptomatskih pacijenata klasifikovanih kao perzistentna/rekurentna CTEPH nakon hirurškog lečenja ili kod inoperabilne CTEPH od strane tima za CTEPH koji je makar jednom izveo PEA hirurgiju	I	B	441
Kod simptomatskih pacijenata koji su klasifikovani kao inoperabilna CTEPH od strane CTEPH tima, može se razmotriti nezvanična primena specifične terapije za PAH	IIb	B	437-440
Kod pacijenata koji su inoperabilni iz tehničkih razloga ili imaju nepovoljan odnos rizik-benefit za PEA, može se razmotriti interventna BPA	IIb	C	57, 444-446, 448
Trenutno se ne preporučuje skrining za CTEPH kod asimptomatskih pacijenata koji su preživeli PE	III	C	417

BPA = balon plućna angiografija; CTEPH= hronična tromboembolijska plućna hipertenzija; PAH = plućna arterijska hipertenzija; PE = plućna embolija; PEA= plućna endarterektomija. <sup>a</sup>Klasa preporuka, <sup>b</sup>Nivo dokaza, <sup>c</sup>Reference.

## 11. Plućna hipertenzija uzrokovana nejasnim i/ili multifaktorijalnim mehanizmima (Grupa 5)

Plućna hipertenzija uzrokovana nejasnim i/ili multifaktorijalnim mehanizmima (grupa 5, Tabela 4) obuhvata nekoliko poremećaja različite patološke etiologije. Zajednička karakteristika ovih poremećaja je da su mehanizmi koji dovode do PH slabo poznati i mogu uključiti plućnu vazokonstrikciju, proliferativnu vaskulopatiju, spoljašnju kompresiju, unutrašnju okluziju, srčanu slabost sa visokim volumenom, vaskularnu obliteraciju i slabost levog srca kao uzroke (Web Tabela VIII).

Ovi pacijenti zahtevaju pažljivu dijagnostiku. Lečenje zavisi od dijagnoze; lečenje PH je sekundarno. Aksiom bi trebao biti 'Leči pluća ne pritisak'. Ne postoje RCT koje se odnose na upotrebu specifične terapije za PAH kod lečenja poremećaja iz grupe 5.<sup>450</sup> Posebno je važno da neke od bolesti opisane u Web Tabeli VII mogu imati vensku komponentu (PVOD) koja se može pogoršati primenom plućnih arterijskih vazodilatatora.

## 12. Definicija referentnih ekspertskih centara za plućnu hipertenziju

PAH je retka bolest. Obzirom na to, medicinski centri sa velikim obimom pacijenata teže da održe najbolje ishode i osnivanje ovakvih centara je klinički i ekonomski veoma poželjno i podržano od strane organizacija pacijenata. Svrha referentnih ekspertskih centara je dobijanje novih preporuka kao i procena i istraživanje svih uzorka PH, rutinsko vođenje odgovarajućih pacijenata sa PAH i CTEPH specifičnom terapijom, bliska saradnja sa drugim medicinskim centrima u cilju obezbeđivanja najboljih za pacijente, preduzimanje kontrola, istraživanja i edukacije.

Ekspertski referentni centri treba da imaju dovoljno pacijenata na hroničnoj terapiji kao i novih pacijenata. Idealan broj odraslih pacijenata po jednom centru preporučuje se ne manje od 200, od kojih makar polovina ima konačnu dijagnozu PAH. U zemljama koje broje preko 10 miliona stanovništva, idealno bi bilo da se centri prošire na preko 300 pacijenata godišnje. Preporučeno je da ekspertski referentni centar ima najmanje 50 pacijenata sa PAH ili CTEPH i prima najmanje 2 nova mesečno sa potvrđenom PAH ili CTEPH. Preporučeno je da pedijatrijski centri imaju 30-50 pacijenata godišnje. Ove vrednosti mogu biti adaptirane u skladu sa specifičnim karakteristikama zemlje (distribucija stanovništva, geografska ograničenja itd).

### 12.1 Veštine potrebne za ekspertski referentni centar

1. Preporučuje se da ekspertski referentni centar obezbedi negu od strane interprofesionalnog tima koji treba najmanje da obuhvata:<sup>451-456</sup>

- dva iskusna konsultanta (iz oblasti ili kardiologije ili respiratorne medicine ili oba) sa posebnim interesom za PH, kliničkim sesijama PH za okupljanja spoljnih pacijenat, hospitalizovanih i multidisciplinarnog tima
- specijalizovana medicinska sestra
- radiolog sa ekspertizom za imidžing plućne hipertenzije
- kardiolog ili lekar za PH koji radi ehokardiografiju
- kardiolog ili lekar za PH sa znanjem izvođenja RHC i vazoreaktivnog testa
- pristup psihološkoj i socijalnoj podršci
- mogućnost telefonske konsultacije i pomoći

2. Za ekspertski referentni centar, preporučuje se postojanje sledećih prostorija:

- odeljenje na kojem osoblje ima specifične veštine potrebne za PH
- intenzivnu jedinicu nege
- specijalističku ambulantu
- hitan prijem
- dijagnostičke metode koji obuhvataju ehokardiografiju, CT scintigrafiju, nuklearnu scintigrafiju, MR, ultrazvuk, test opterećenja, testiranje plućnih funkcija i salu za kateterizaciju
- pristup svojoj specifičnoj PAH i CTEPH terapiji dostupnoj u njihovoj zemlji

3. Preporučuje se da ekspertske referentne centre imaju ustanovljene mreže (npr. referentne ekspertske kriterijume, protokole kliničkog vođenja pacijenata) sa drugim službama koje ne moraju neophodno biti na istom mestu:<sup>452</sup>

- a) genetičari
- b) CTD
- c) porodično planiranje
- d) PEA
- e) transplatacija pluća
- f) CHD odraslih

4. Ekspertske referentne centre treba da razmotre kliničku reviziju vodiča i kliničkih ishoda koji obuhvataju analizu stope preživljavanja. Revizije takođe treba da prikažu poređenje unutar jedne zemlje u kojoj postoji više od jednog ekspertske referentnog centra.

5. Ekspertske referentne centre treba da razmotre učestvovanje u kliničkim istraživanjima PAH i CTEPH koji obuhvataju fazu II i III kliničkih studija.

6. Ekspertske referentne centre treba da razmotre kriterijume i obezbede redovnu edukaciju o svim aspektima PH odgovarajućim zdravstvenim profesionalcima. Posebno, cilj treba da bude edukacija mlađih lekara.

7. Ekspertske referentne centre treba da učestvuju u razvoju mreža PH centara unutar zemlje gde postoji više centara.

8. Ekspertske referentne centre treba da bude povezan sa nacionalnom i/ili evropskom asocijacionom pacijenata sa PH.

Preporuke za ekspertske referentne centre za plućnu hipertenziju date su u Tabeli 35.

**Tabela 35.** Preporuke za ekspertske referentne centre za plućnu hipertenziju

Preporuke	Klasa <sup>a</sup>	Nivo <sup>b</sup>
Preporučuje se da ekspertske referentne centre obezbede multidisciplinarni tim za negu (kardiologa i pulmologa, specijalizovanu medicinsku sestru, radiologe, psihološku i socijalnu podršku, odgovarajuće pripravne eksperte)	I	C
Preporučuje se da ekspertske referentne centre budu direktno povezani i imaju mogućnost brzog upućivanja pacijenata drugim službama (kao što je CTD, porodično planiranje, PEA, transplatacija pluća, kongenitalne srčane mane odraslih)	I	C
Ekspertske referentne centre treba da prati najmanje 50 pacijenata sa PAH ili CTEPH i treba da ima najmanje dva nova pacijenta mesečno sa dokazanom PAH ili CTEPH	IIa	C
U ekspertske referentnom centru godišnje treba da se uradi najmanje 20 vazoreaktivnih testova kod pacijenata sa IPAH, HPAH ili DPAH	IIa	C
Ekspertske referentne centre treba da učestvuju u kliničkim istraživanjima PAH, koji uključuju faze II i III kliničkih studija	IIa	C

CTD= bolest vezivnog tkiva; CTEPH= hronična Tromboembolijska plućna hipertenzija; DPAH= plućna arterijska hipertenzija uzrokovana lekovima; HPAH=nasledna plućna arterijska hipertenzija; IPAH= idiopatska plućna arterijska hipertenzija; PAH= plućna arterijska hipertenzija; PEA= plućna endarterektomija. <sup>a</sup>Klasa preporuka, <sup>b</sup>Nivo dokaza, <sup>c</sup>Reference.

## 13. Glavne poruke iz vodiča

Dijagnoza plućne hipertenzije		
Za potvrdu dijagnoze plućne arterijske hipertenzije (PAH-grupa 1) i uticaj na terapijske odluke preporučuje se kateterizacija desnog srca	I	C
Vazoreaktivni test se preporučuje kod pacijenata sa IPAH, HPAH i PAH uzrokovanom lekovima u cilju identifikacije pacijenata koji mogu biti lečeni visokim dozama blokatora kalcijumskih kanala	I	C
Težina plućne arterijske hipertenzije		
Preporučuje se procena težine pacijenata sa PAH na osnovu podataka dobijenih kliničkom procenom, testom opterećenja, biohemijskim markerima, ehokardiografskom i hemodinamskom evaluacijom (Tabele 13 i 14) kao i praćenje na 3-6 meseci kod stabilnih pacijenata (Tabela 14)	I	C
Opšte mere kod plućne arterijske hipertenzije		
Preporučuje se izbegavanje trudnoće kod pacijentkinja sa PAH	I	C
Terapija plućne arterijske hipertenzije		
Preporučuje se da ekspertske referentne centre obezbede multidisciplinarni tim za negu (kardiologa i pulmologa, specijalizovanu medicinsku sestru, radiologe, psihološku i socijalnu podršku, odgovarajuće pripravne eksperte)	I	C
Inicijalna monoterapija odobrenim lekovima preporučuje se kod pacijenata sa plućnom arterijskom hipertenzijom prethodno bez terapije, kod onih sa niskim ili umerenim rizikom (Tabela 19)	I	A
Inicijalna kombinovana oralna terapija odobrenim lekovima preporučuje se kod pacijenata sa plućnom arterijskom hipertenzijom prethodno bez terapije, kod onih sa niskim ili umerenim rizikom (Tabela 20)	I	B
Sekvencijalna kombinovana terapija preporučuje se kod pacijenata sa neadekvatnim terapijskim odgovorom na inicijalnu monoterapiju ili na inicijalnu dvostruku kombinovanu terapiju (Tabela 21)	I	B
Preporuke za slabost levog srca i plućne bolesti		
Primena odobrene terapije za PAH se ne preporučuje kod pacijenata sa plućnom hipertenzijom uzrokovanom slabošću levog srca ili plućnim bolestima	III	C
Preporuke za hroničnu tromboembolijsku plućnu hipertenziju		
Kod pacijenata sa CTEPH preporučuje se hirurška endarterektomija u dubokoj hipotermiji i cirkulatornom arestu i preporučuje se da se procena operabilnosti i odluka koje se odnose na terapijske strategije ( terapija lekovima ili plućna balon angioplastika) donosei od strane multidisciplinarnog tima eksperata	I	C

## Reference:

- 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.
- Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects A systematic review. *Eur Respir J* 2009;34: 888–894.
- Herve P, Lau E, Sitbon O, Savale L, Montani D, Godinas L, Lador F, Jaïs X, Parent F, Gu'ntner S, Humbert M, Simonneau G, Chemla D. Criteria for diagnosis of exercise pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2015;46:728–737.
- Vachiery JL, Adir Y, Barbera JA, Champion HC, Coghlan JG, Cottin V, DeMarco T, Galiè N, Ghio S, Gibbs JS, Martinez FJ, Semigran MJ, Simonneau G, Wells AU, Seeger W. Pulmonary hypertension due to left heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:D100–D108.
- Simonneau G, Galiè N, Rubin LJ, Langleben D, Seeger W, Domenighetti G, Gibbs S, Lebrec D, Speich R, Beghetti M. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(Suppl 1):S5–S12.
- Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celmaj D, Denton C, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Krishna Kumar R, Landzberg M, Machado RF, Olschewski H, Robbins IM, Souza R. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:D34–D41.
- Dhillon R. The management of neonatal pulmonary hypertension. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2012;97:F223–F228.
- Porta NF, Steinhorn RH. Pulmonary vasodilator therapy in the NICU: inhaled nitric oxide, sildenafil, and other pulmonary vasodilating agents. *Clin Perinatol* 2012; 39:149–164.
- Ivy DD, Abman SH, Barst RJ, Berger RMF, Bonnet D, Fleming TR, Haworth SG, Raj JU, Rosenzweig EB, Schulze Neick I, Steinhorn RH, Beghetti M. Pediatric pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:D117–D126.
- Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, Yaici A, Weitzenblum E, Cordier JF, Chabot F, Dromer C, Pison C, Reynaud-Gaubert M, Haloun A, Laurent M, Hachulla E, Simonneau G. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1023–1030. The CME text '2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension' is accredited by the European Board for Accreditation in Cardiology (EBAC). EBAC works according to the quality standards of the European Accreditation Council for Continuing Medical Education (EACCME), which is an institution of the European Union of Medical Specialists (UEMS). In compliance with EBAC/EACCME Guidelines, all authors participating in this programme have disclosed any potential conflicts of interest that might cause a bias in the article. The Organizing Committee is responsible for ensuring that all potential conflicts of interest relevant to the programme are declared to the participants prior to the CME activities. CME questions for this article are available at: European Heart Journal <http://www.oxforde-learning.com/eurheartj> and European Society of Cardiology <http://www.escardio.org/guidelines>. ESC/ERS Guidelines 113 Downloaded from <http://eurheartj.oxfordjournals.org/> by guest on November 10, 2016
- Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJV, Caballero L, Stewart S. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2007;30:104–109.
- 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.
- 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.
- Montani D, Bergot E, Gu'ntner S, Savale L, Bergeron A, Bourdin A, Bouvaist H, Canuet M, Pison C, Macro M, Poubreau P, Girerd B, Natali D, Guignabert C, Perros F, O'Callaghan DS, Jaïs 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.
- Savale L, Chaumais MC, Cottin V, Bergot E, Frachon I, Prevot G, Pison C, Dromer C, Poubreau P, Lamblin N, Habib G, Reynaud-Gaubert M, Bourdin A, Sanchez O, Tubert-Bitter P, Jaïs X, Montani D, Sitbon O, Simonneau G, Humbert M. Pulmonary hypertension associated with benfluorex exposure. *Eur Respir J* 2012;40:1164–1172.
- Savale L, Sattler C, Gunther S, Montani D, Chaumais MC, Perrin S, Jaïs 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.
- Badesch BD, Champion HC, Gomez-Sanchez MA, Hoeper M, Loyd J, Manes A, McGoon M, Naeije R, Olschewski H, Oudiz R, Torbicki A. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54(Suppl):S55–S56.
- Oudiz RJ. Pulmonary hypertension associated with left-sided heart disease. *Clin Chest Med* 2007;28:233–241.
- 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.
- Seeger W, Adir Y, Barbera JA, Champion H, Coghlan JG, Cottin V, De Marco T, Galiè 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.
- Hurdman J, Condliffe R, Elliot CA, Swift A, Rajaram S, Davies C, Hill C, Hamilton N, Armstrong IJ, Billings C, Pollard L, Wild JM, Lawrie A, Lawson R, Sabroe I, Kiely DG. Pulmonary hypertension in COPD: results from the ASPIRE registry. *Eur Respir J* 2013;41:1292–1301.
- 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.
- Escribano-Subias P, Blanco I, Lopez-Meseguer M, Lopez-Guarch C, 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.
- Pengo V, Lensing AW, Prins MH, Marchiori 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.
- Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, Mayer E, Jansa P, Ambroz D, Treacy C, D'Armini AM, Morsolini M, Snijder R, Bresser P, Torbicki A, Kristensen B, Lewczuk J, Simkova I, Barbera JA, de Perrot M, Hoeper MM, Gaine S, Speich R, Gomez-Sanchez MA, Kovacs G, Hamid AM, Jaïs X, Simonneau G. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation* 2011;124:1973–1981.
- 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.
- 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.
- Eyries M, Montani D, Girerd B, Perret C, Leroy A, Lonjou C, Chelghoum N, Coulet F, Bonnet D, Dorfmüller 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.
- Eddahibi S, Chaouat A, Morrell N, Fadel E, Fuhrman C, Bugnet AS, Dartevelle 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.
- Bonderman D, Wexberg P, Martischinig 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, Gomberg-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, Hoeper MM. Atrial flutter and fibrillation in patients with pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 2013;167:2300–2305.
34. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, 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. Hoeper MM, Pletz MW, Golpon H, Welte T. Prognostic value of blood gas analyses in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2007; 29:944–950.
39. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, Coates A, van der Grinten CP, Gustafsson P, Hankinson J, Jensen R, Johnson DC, MacIntyre N, McKay R, Miller MR, Navajas D, Pedersen OF, Wanger J. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005;26:948–968.
40. Holverda S, Bogaard HJ, Groepenhoff H, Postmus PE, Boonstra A, Vonk-Noordegraaf A. Cardiopulmonary exercise test characteristics in patients with chronic obstructive pulmonary disease and associated pulmonary hypertension. *Respiration* 2008;76:160–167.
41. Jilwan FN, Escourrou P, Garcia G, Jais X, Humbert M, Roisman G. High occurrence of hypoxemic sleep respiratory disorders in pre-capillary 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 Groote P, Humbert M. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis Rheum* 2005;52: 3792–3800.
47. Tunariu N, Gibbs SJR, Win Z, Gin-Sing W, Graham A, Gishen P, Al-Nahhas A. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *J Nucl Med* 2007;48:680–684.
48. Meng JJ, Zhang LJ, Wang Q, Fang W, Dai HJ, Yan J, Wang T, Yao ZM, He J, Li M, Mi HZ, Jiao J, Zheng YM. [A comparison of ventilation/perfusion single photon emission CT and CT pulmonary angiography for diagnosis of pulmonary embolism]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2013;36:177–181.
49. Rajaram S, Swift AJ, Telfer A, Hurdman J, Marshall H, Lorenz E, Capener D, Davies C, Hill C, Elliot C, Condliffe R, Wild JM, Kiely DG. 3D contrast-enhanced lung perfusion MRI is an effective screening tool for chronic thromboembolic 114 ESC/ERS Guidelines. Downloaded from <http://eurheartj.oxfordjournals.org/> by guest on November 10, 2016, 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. Dartevelle P, Fadel E, Mussot S, Chapelier A, Herve P, de Perrot M, Cerrina J, Ladurie FL, Lehouerou D, Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2004;23:637–648.
55. Reichelt A, Hoeper 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 remodelling after balloon pulmonary angioplasty. *Eur Respir J* 2014;43:1394–1402.
58. Castaner E, Alguersuari A, Andreu M, Gallardo X, Spinu C, Mata JM. Imaging findings in pulmonary vasculitis. *Semin Ultrasound CT MR* 2012;33:567–579.
59. Nawaz A, Litt HI, Stavropoulos SW, Charagundla SR, Shlansky-Goldberg RD, Freiman DB, Chittams J, 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, Franccone M, Iacucci I, Olschewski H, Kovacs G, VonkNoordegraaf 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, Jais X, Marinelli A, Barst RJ, Ghofrani HA, Jing ZC, Opitz C, Seyfarth HJ, Halank M, McLaughlin V, Oudiz RJ, Ewert R, Wilkens H, Kluge S, Bremer HC, Baroke E, Rubin LJ. Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2546–2552.
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, Jais X, Iqbal 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, LongW, 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, Dartevielle 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, Jais X, Yaici A, Sitbon O, Musset D, Simonneau G, Humbert M. Pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J* 2009; 33:189–200. ESC/ERS Guidelines 115, Downloaded from <http://eurheartj.oxfordjournals.org/> by guest on November 10, 2016
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, Galiè N, Rainisio M, Simonneau G, Rubin LJ. Survival with first-line bosentan

- tan 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, Ammash 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, Ehlken N, Seyfarth HJ, Bossone E, D'Andrea A, Naeije R, Olschewski H, Ulrich S, Nagel C, Halank M, Fischer C. Assessment and prognostic relevance of right ventricular contractile reserve in patients with severe pulmonary hypertension. *Circulation* 2013;128:2005–2015.
  112. Swift AJ, Rajaram S, Marshall H, Condliffe R, Capener D, Hill C, Davies C, Hurdman J, Elliot CA, Wild JM, Kiely DG. Black blood MRI has diagnostic and prognostic value in the assessment of patients with pulmonary hypertension. *Eur Radiol* 2012;22:695–702.
  113. Swift AJ, Rajaram S, Campbell MJ, Hurdman J, Thomas S, Capener D, Elliot C, Condliffe R, Wild JM, Kiely DG. Prognostic value of cardiovascular magnetic resonance imaging measurements corrected for age and sex in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging* 2014;7:100–106.
  114. Sitbon O, McLaughlin VV, Badesch DB, Barst RJ, Black C, Galie N, Humbert M, Rainisio M, Rubin LJ, Simonneau G. Survival in patients with class III idiopathic pulmonary arterial hypertension treated with first line oral bosentan compared with an historical cohort of patients started on intravenous epoprostenol. *Thorax* 2005; 60:1025–1030.
  115. Rich JD, Archer SL, Rich S. Noninvasive cardiac output measurements in patients with pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2013;42:125–133. 116. Savarese G, Paolillo S, Costanzo P, D'Amore C, Cecere M, Losco T, Musella F, Gargiulo P, Marciano C, Perrone-Filardi P. Do changes of 6-minute walk distance predict clinical events in patients with pulmonary arterial hypertension?: a meta-analysis of 22 randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1192–1201.
  117. Gabler NB, French B, Strom BL, Palevsky HI, Taichman DB, Kawut SM, Halpern SD. Validation of 6-minute walk distance as a surrogate end point in pulmonary arterial hypertension trials. *Circulation* 2012;126:349–356.
  118. Fritz JS, Blair C, Oudiz RJ, 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 W, Babu-Narayan SV, Broberg CS, Johansson B, Bouzas B, Mullen MJ, Poole-Wilson PA, Francis DP, Gatzoulis MA. Exercise intolerance in adult congenital heart disease: comparative severity, correlates, and prognostic implication. *Circulation* 2005;112:828–835.
  125. Arena R, Lavie CJ, Milani RV, Myers J, Guazzi M. Cardiopulmonary exercise testing in patients with pulmonary arterial hypertension: an evidence-based review. *J Heart Lung Transplant* 2010;29:159–173.
  126. Pullamsetti S, Kiss L, Ghofrani HA, Voswinckel R, Haredza P, Klepetko W, Aigner C, Fink L, Muyal JP, Weissmann N, Grimminger F, Seeger W, Schermuly RT. Increased levels and reduced catabolism of asymmetric and symmetric dimethylarginines in pulmonary hypertension. *FASEB J* 2005;19: 1175–1177.
  127. Kielstein JT, Bode-Boger SM, Hesse G, Martens-Lobenhoffer J, Takacs A, Fliser D, Hoepfer MM. Asymmetrical dimethylarginine in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:1414–1418.
  128. Kielstein JT, Impraïm B, Simmel S, Bode-Boger SM, Tsikas D, Frollich JC, Hoepfer MM, Haller H, Fliser D. Cardiovascular effects of systemic nitric oxide synthase inhibition with asymmetrical dimethylarginine in humans. *Circulation* 2004;109:172–177.
  129. Kawut SM, Horn EM, Berekashvili KK, Widlitz AC, Rosenzweig EB, Barst RJ. von Willebrand factor independently predicts long-term survival in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2005;128:2355–2362.
  130. Kumpers P, Nickel N, Lukasz A, Golpon H, Westerkamp V, Olsson KM, Jonigk D, Maegel L, Bockmeyer CL, David S, Hoepfer MM. Circulating 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, Hoeffken G. Big endothelin-1 and endothelin-1 plasma levels are correlated with the severity of primary pulmonary hypertension. *Chest* 2001;120: 1562–1569.
  132. Quarck R, Nawrot T, Meyns B, Delcroix M. C-reactive protein: a new predictor of adverse outcome in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;53: 1211–1218.
  133. Balabanian K, Foussat A, Dorfmueller P, Durand-Gasselin I, Capel F, Bouchet-Delbos L, Portier A, Marfaing-Koka A, Krzysiek R, 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. 116 ESC/ERS Guidelines, Downloaded from <http://eurheartj.oxfordjournals.org/> by guest on November 10, 2016
  134. Dorfmueller P, Zarka V, Durand-Gasselin I, Monti G, Balabanian K, Garcia G, Capron F, Coulomb-Lhermine A, Marfaing-Koka A, Si-



- monneau G, Emilie D, Humbert M. Chemokine RANTES in severe pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:534–539.
135. Humbert M, Monti G, Brenot F, Sitbon O, Portier A, Grangeot-Keros L, Duroux P, Galanaud P, Simonneau G, Emilie D. Increased interleukin-1 and interleukin-6 serum concentrations in severe primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1628–1631.
  136. Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Kakishita M, Fukushima K, Okano Y, Nakanishi N, Miyatake K, Kangawa K. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2000;102:865–870.
  137. Leuchte HH, El NM, Tuerpe JC, Hartmann B, Baumgartner RA, Vogeser M, Muehling O, Behr J. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and renal insufficiency as predictors of mortality in pulmonary hypertension. *Chest* 2007;131: 402–409.
  138. Fijalkowska A, Kurzyna M, Torbicki A, Szewczyk G, Florczyk M, Pruszczyk P, Szturmowicz M. Serum N-terminal brain natriuretic peptide as a prognostic parameter in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 2006;129:1313–1321.
  139. Torbicki A, Kurzyna M, Kuca P, Fijalkowska A, Sikora J, Florczyk M, Pruszczyk P, Burakowski J, Wawrzynska L. Detectable serum cardiac troponin T as a marker of poor prognosis among patients with chronic precapillary pulmonary hypertension. *Circulation* 2003;108:844–848.
  140. Nickel N, Kempf T, Tapken H, Tongers J, Laenger F, Lehmann U, Golpon H, Olsson K, Wilkins MR, Gibbs JS, Hoepfer MM, Wollert KC. Growth differentiation factor-15 in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:534–541.
  141. Nagaya N, Uematsu M, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Nakanishi N, Yamagishi M, Kunieda T, Miyatake K. Serum uric acid levels correlate with the severity and the mortality of primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160: 487–492.
  142. Lorenzen JM, Nickel N, Kramer R, Golpon H, Westerkamp V, Olsson KM, Haller H, Hoepfer MM. Osteopontin in patients with idiopathic pulmonary hypertension. *Chest* 2011;139:1010–1017.
  143. Warwick G, Thomas PS, Yates DH. Biomarkers in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2008;32:503–512.
  144. Hoepfer MM, Markevych I, Spiekerkoetter E, Welte T, Niedermeyer J. Goal-oriented treatment and combination therapy for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2005;26:858–863.
  145. McLaughlin VV, Gaine SP, Howard LS, Leuchte HH, Mathier MA, Mehta S, Palazzini M, Park MH, Tapson VF, Sitbon O. Treatment goals of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(Suppl):D73–D81.
  146. Galiè N, Manes A, Negro L, Palazzini M, Bacchi Reggiani ML, Branzi A. A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2009;30:394–403.
  147. Bai Y, Sun L, Hu S, Wei Y. Combination therapy in pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis. *Cardiology* 2011;120:157–165.
  148. Galiè N, Simonneau G. The Fifth World Symposium on Pulmonary Arterial Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(Suppl):D1–D3.
  149. Galiè N, Corris P, Frost A, Girgis R, Granton J, Jing ZC, Klepetko W, McGoon M, McLaughlin VV, Preston RJ, Rubin LJ, Sandoval J, Seeger W, Keogh AM. Updated treatment algorithm of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62(Suppl):D60–D72.
  150. Löwe B, Gräfe K, Ufer C, Kroenke K, Grünig E, Herzog W, Borst MM. Anxiety and depression in patients with pulmonary hypertension. *Psychosom Med* 2004;66: 831–836.
  151. Galiè N, Hoepfer M, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, Beghetti M, Corris P, Gaine S, Gibbs JS, Gomez-Sanchez MA, Klepetko W, Joendeau G, Opitz C, Peacock A, Rubin L, Zellweger M, Simonneau G. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology and of the European Respiratory Society. *Eur Heart J* 2009;30:2493–2537.
  152. Mereles D, Ehlken N, 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 respiratory training on clinical progression and survival in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Respiration* 2011;81:394–401.
  155. Grunig E, Maier F, Ehlken N, 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, Sorichter S, Wilkens H, Rosenkranz S, Opitz C, Leuchte H, Karger G, Speich R, Nagel C. Safety and efficacy of exercise training in various forms of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2012;40:84–92.
  157. Becker-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 intensive treadmill exercise training on cardiorespiratory function and quality of life in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 2013;143:333–343.
  160. Jaïs X, Olsson KM, Barbera JA, Blanco I, Torbicki A, Peacock A, Vizza CD, Macdonald P, Humbert M, Hoepfer MM. Pregnancy outcomes in pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Eur Respir J* 2012;40:881–885.
  161. Duarte AG, Thomas S, Safdar Z, Torres F, Pacheco LD, Feldman J, deBoisblanc B. Management of pulmonary arterial hypertension during pregnancy: a retrospective, multicenter experience. *Chest* 2013;143:1330–1336.
  162. Thorne S, Nelson-Piercy C, MacGregor AJ, Gibbs S, Crowhurst J, Panay N, Rosenthal E, Walker F, Williams D, de Swiet M, Guillebaud J. Pregnancy and contraception in heart disease and pulmonary arterial hypertension. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2006;32:75–81.
  163. Bendayan D, Hod M, Oron G, Sagie A, Eidelman L, Shitrit D, Kramer MR. Pregnancy outcome in patients with pulmonary arterial hypertension receiving prostacyclin therapy. *Obstet Gynecol* 2005;106:1206–1210.
  164. Bonnin M, Mercier FJ, Sitbon O, Jaïs 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, Barberà JA, Hassoun PM, Halank M, Jaïs X, Nickel N, Hoepfer MM, Humbert M. Outcomes of non-cardiac, nonobstetric surgery in patients with PAH: an international prospective survey. *Eur Respir J* 2013;41:1302–1307.
  166. Olofsson C, Bremme K, Forsell G, Ohqvist G. Cesarean section under epidural ropivacaine 0.75% in a parturient with severe pulmonary hypertension. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001;45:258–260.
  167. Raines DE, Liberthson RR, Murray JR. Anesthetic management and outcome following noncardiac surgery in nonparturients with Eisenmenger's physiology. *J Clin Anesth* 1996;8:341–347.
  168. Guillevin L, Armstrong I, Aldrighetti R, Howard LS, Ryttenius 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 N, 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. Hoeper MM, Sosada M, Fabel H. Plasma coagulation profiles in patients with severe primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 1998;12:1446–1449.
174. Huber K, Beckmann R, Frank H, Kneussl M, Mlczoch J, Binder BR. Fibrinogen, t-PA, and PAI-1 plasma levels in patients with pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:929–933.
175. Olsson KM, Delcroix M, Ghofrani HA, Tiede H, Huscher D, Speich R, Grünig E, Staehler G, Rosenkranz S, Halank M, Held M, Lange TJ, Behr J, Klose H, Claussen M, Ewert R, Opitz CF, Vizza CD, Scelsi L, Vonk-Noordegraaf A, Kaemmerer H, Gibbs JS, Coghlan G, Pepke-Zaba J, Schulz J, Gorenflo M, Pittrow D, Hoeper MM. Anticoagulation and survival in pulmonary arterial hypertension: results from the Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated ESC/ERS Guidelines 117. Downloaded from <http://eurheartj.oxfordjournals.org/> by guest on November 10, 2016 Therapies for Pulmonary Hypertension (COMPERA). *Circulation* 2014;129: 57–65.
176. Galiè N, Delcroix M, Ghofrani A, Jansa P, Minai OA, Perchenet L, Rubin LJ, Sastry BKS, Torbicki A, Simonneau G. Anticoagulant therapy does not influence long-term outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH): insights from the randomised controlled SERAPHIN trial of macitentan. *Eur Heart J* 2014;35:10.
177. Preston RJ, Roberts KE, Miller DP, Hill NS, Farber HW. Effect of warfarin treatment on survival of patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) in the Registry to Evaluate Early and Long-Term PAH Disease Management (REVEAL). *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189:A2464.
178. Cohn JN. Optimal diuretic therapy for heart failure. *Am J Med* 2001;111:577.
179. Sandoval J, Aguirre JS, Pulido T, Martinez-Guerra ML, Santos E, Alvarado P, Rosas M, Bautista E. Nocturnal oxygen therapy in patients with the Eisenmenger syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1682–1687.
180. Rich S, 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. Ruitter 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. Ruitter 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. Galiè 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, Jaïs 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. Galiè N, Manes A, Branzi A. The endothelin system in pulmonary arterial hypertension. *Cardiovasc Res* 2004;61:227–237.
193. Galiè N, Badesch BD, Oudiz R, Simonneau G, McGoon M, Keogh A, Frost A, Zwicke D, Naeije R, Shapiro RS, Olschewski H, Rubin L. Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:529–535.
194. Galiè N, Olschewski H, Oudiz RJ, Torres F, Frost A, Ghofrani HA, Badesch DB, McGoon MD, McLaughlin VV, Roecker EB, Gerber MJ, Dufton C, Wiens BL, Rubin LJ. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension. Results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation* 2008;117:3010–3019.
195. McGoon M, Frost A, Oudiz R, Badesch BD, Galiè N, Olschewski H, McLaughlin VV, Gerber MJ, Dufton C, Despaigne DJ, Rubin LJ. Ambrisentan therapy in patients with pulmonary arterial hypertension who discontinued bosentan or sitaxsentan due to liver function test abnormalities. *Chest* 2009;135:122–129.
196. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, Robbins IM, Frost A, Tapsell VF, Badesch DB, Roux S, Rainisio M, Bodin F, Rubin LJ. Effects of the dual endothelinreceptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2001;358:1119–1123.
197. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galiè N, Black CM, Keogh A, Pulido T, Frost A, Roux S, Leconte I, Landzberg M, Simonneau G. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002;346:896–903.
198. Humbert M, Barst RJ, Robbins IM, Channick RN, Galiè N, Boonstra A, Rubin LJ, Horn EM, Manes A, Simonneau G. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur Respir J* 2004;24:353–359.
199. Galiè N, Rubin LJ, Hoeper M, Jansa P, Al-Hiti H, Meyer GMB, Chiocci E, Kusic-Pajic A, Simonneau G. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:2093–2100.
200. Galiè N, Beghetti M, Gatzoulis MA, Granton J, Berger RMF, Lauer A, Chiocci 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, Galiè N, Ghofrani HA, Jansa P, Jing ZC, Le Brun FO, Mehta S, Mittelholzer CM, Perchenet L, Sastry BKS, Sitbon O, Souza R, Torbicki A, Zeng X, Rubin LJ, Simonneau G. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369:809–818.
202. Wharton J, Strange JW, Moller GMO, Growcott EJ, Ren X, Franklyn AP, Phillips SC, Wilkins MR. Antiproliferative effects of phosphodiesterase type 5 inhibition in human pulmonary artery cells. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172: 105–113.

203. Tantini B, Manes A, Fiumana E, Pignatti C, Guarnieri G, Zannoli R, Branzi A, Galiè N. Antiproliferative effect of sildenafil on human pulmonary artery smooth muscle cells. *Basic Res Cardiol* 2005;100:131–138.
204. Ghofrani HA, Voswinckel R, Reichenberger F, Olschewski H, Haredza P, Karadas B, 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. Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, Fleming T, Parpia T, Burgess G, Branzi A, Grimminger F, Kurzyna M, Simonneau G, the Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER) Study Group. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005;353: 2148–2157.
206. Sastry BKS, Narasimhan C, Reddy NK, Raju BS. Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1149–1153.
207. Iversen K, Jensen AS, Jensen TV, Vejlstrop 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, Galiè N, Barst RJ, Fleming T, Frost A, Engel PJ, Kramer MR, Burgess G, Collings L, Cossons N, Sitbon O, Badesch BD. Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. *Ann Intern Med* 2008;149:521–530.
210. Vachiery JL, Huez S, Gillies H, Layton G, Hayashi N, Gao X, Naeije R. Safety, tolerability and pharmacokinetics of an intravenous bolus of sildenafil in patients with pulmonary arterial hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 2011;71:289–292.
211. Galiè N, Brundage BH, Ghofrani HA, Oudiz RJ, Simonneau G, Safdar Z, Shapiro S, White RJ, Chan M, Beardsworth A, Frumkin L, Barst RJ. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2009;119:2894–2903.
212. Jing ZC, Yu ZX, Shen JY, Wu BX, Xu KF, Zhu XY, Pan L, Zhang ZL, Liu XQ, Zhang YS, Jiang X, Galiè N. Vardenafil in pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183:1723–1729.
213. Giaid A, Saleh D. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1995;333:214–221.
214. Ghofrani HA, Galiè N, Grimminger F, Grunig E, Humbert M, Jing ZC, Keogh AM, Langleben D, Kilama MO, Fritsch A, Neuser D, Rubin LJ. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013;369:330–340.
215. Galiè N, Muller K, Scalise AV, Grunig E. PATENT PLUS: a blinded, randomised and extension study of riociguat plus sildenafil in PAH. *Eur Respir J* 2015;45: 1314–1322.
216. Jones DA, Benjamin CW, Linseman DA. Activation of thromboxane and prostacyclin receptors elicits opposing effects on vascular smooth muscle cell growth and mitogen-activated protein kinase signaling cascades. *Mol Pharmacol* 1995;48: 890–896.
217. Galiè N, Manes A, Branzi A. Prostanoids for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Med* 2003;2:123–137. 118 ESC/ERS Guidelines, Downloaded from <http://eurheartj.oxfordjournals.org/> by guest on November 10, 2016
218. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Vizza CD, Kneussl M, Manes A, Sitbon O, Torbicki A, Delcroix M, Naeije R, Hoepfer M, Chaouat A, Morand S, Besse B, Simonneau G. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1496–1502.
219. Barst RJ, McGoon M, McLaughlin VV, Tapson V, Rich S, Rubin L, Wasserman K, Oudiz R, Shapiro S, Robbins I, Channick R, Badesch BD, Rayburn BK, Flinchbaugh R, Sigman J, Arneson K, 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, Jöbsis MM, Blackburn SD, Shortino D, Crow JW. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension [see comments]. *N Engl J Med* 1996;334:296–302.
222. Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, Brundage BH, Rubin LJ, Wigley FM, Rich S, Barst RJ, Barrett PS, Kral KM, Jobsis MM, Loyd JE, Murali S, Frost A, Girgis R, Bourge RC, Ralph DD, Elliott CG, Hill NS, Langleben D, Schilz RJ, McLaughlin VV, Robbins IM, Groves BM, Shapiro S, Medsger TA Jr. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial [see comments]. *Ann Intern Med* 2000;132:425–434.
223. Rosenzweig EB, Kerstein D, Barst RJ. Long-term prostacyclin for pulmonary hypertension with associated congenital heart defects. *Circulation* 1999;99: 1858–1865.
224. Krowka MJ, Frantz RP, McGoon MD, Severson C, Plevak DJ, Wiesner RH. Improvement in pulmonary hemodynamics during intravenous epoprostenol (prostacyclin): a study of 15 patients with moderate to severe portopulmonary hypertension. *Hepatology* 1999;30:641–648.
225. Nunes H, Humbert M, Sitbon O, Morse JH, Deng Z, Knowles JA, Le Gall C, Parent F, Garcia G, Herve P, Barst RJ, Simonneau G. Prognostic factors for survival in human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1433–1439.
226. Cabrol S, Souza R, Jaïs 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, Subiás PE, Galiè N, Pfister T, Lemarié JC, Simonneau G. EPITOME-2: an open-label study assessing the transition to a new formulation of intravenous epoprostenol in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am Heart J* 2014;167:210–217.
229. Olschewski H, Simonneau G, Galiè N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, Nikkho S, Sitbon O, Speich R, Hoepfer M, Behr J, Winkler J, Seeger W. Inhaled iloprost in severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002;347:322–329.
230. McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A, Tapson VF, Murali S, Channick RN, Badesch DB, Barst RJ, Hsu HH, Rubin LJ. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:1257–1263.
231. Hoepfer M, Leuchte H, Halank M, Wilkens H, Meyer FJ, Seyfarth HJ, Wensel R, Ripken F, Bremer H, Kluge S, Hoeffken G, Behr J. Combining inhaled iloprost with bosentan in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2006;4:691–694.
232. Higenbottam T, Butt AY, McMahon A, Westerbeck R, Sharples L. Long-term intravenous prostaglandin (epoprostenol or iloprost) for treatment of severe pulmonary hypertension. *Heart* 1998;80:151–155.
233. Simonneau G, Barst RJ, Galiè N, Naeije R, Rich S, Bourge RC, Keogh A, Oudiz R, Frost A, Blackburn SD, Crow JW, Rubin LJ. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:800–804.
234. Hiremath J, Thanikachalam S, Parikh K, Shanmugasundaram S, Bangera S, Shapiro L, Pott GB, Vnencak-Jones CL, Arneson C, Wade M, White RJ. Exercise improvement and plasma biomarker changes with intravenous treprostinil therapy for pulmonary arterial hypertension: a placebo-controlled trial. *J Heart Lung Transplant* 2010;29:137–149.

235. Tapson VF, 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, Jaïs X, Pallazini M, Humbert M, Presotto L, Paillette L, Zaccardelli D, Davis G, Jeffs R, Simonneau G, Galiè N. Rapid switch from intravenous epoprostenol to intravenous treprostinil in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2007;49:1–5.
237. McLaughlin V, Rubin L, Benza RL, Channick R, Vosswinkel R, Tapson V, Robbins I, Olschewski H, Seeger W. Addition of inhaled treprostinil to oral therapy for pulmonary arterial hypertension: a randomized controlled clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1915–1922.
238. Tapson VF, Torres F, Kermeen F, Keogh AM, Allen RP, Frantz RP, Badesch DB, Frost AE, Shapiro SM, Laliberte K, Sigman J, Arneson C, Galiè N. Oral treprostinil for the treatment of pulmonary arterial hypertension in patients on background endothelin receptor antagonist and/or phosphodiesterase type 5 inhibitor therapy (the FREEDOM-C study): a randomized controlled trial. *Chest* 2012;142: 1383–1390.
239. Tapson VF, Jing ZC, Xu KF, Pan L, Feldman J, Kiely DG, Kotlyar E, McSwain CS, Laliberte K, Arneson C. Oral treprostinil for the treatment of pulmonary arterial hypertension in patients on background endothelin receptor antagonist and/or phosphodiesterase type 5 inhibitor therapy (the FREEDOM-C2 study): a randomized controlled trial. *Chest* 2013;144:952–958.
240. Jing ZC, Parikh K, Pulido T, Jerjes-Sanchez C, White RJ, Allen R, Torbicki A, Xu KF, Yehle D, Laliberte K, Arneson C, Rubin LJ. Efficacy and safety of oral treprostinil monotherapy for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a randomized, controlled trial. *Circulation* 2013;127:624–633.
241. Simonneau G, Torbicki A, Hoeper MM, Delcroix M, Karloci K, Galiè N, Degano B, Bonderman D, Kurzyna M, Efficace M, Giorgino R, Lang IM. Selexipag, an oral, selective prostacyclin receptor agonist for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2012;40:874–880.
242. Chen SL, Zhang FF, Xu J, Xie DJ, Zhou L, Nguyen T, Stone GW. Pulmonary artery denervation to treat pulmonary arterial hypertension: the single-center, prospective, first-in-man PADN-1 study (first-in-man pulmonary artery denervation for treatment of pulmonary artery hypertension). *J Am Coll Cardiol* 2013;62: 1092–1100.
243. Galiè N, Manes A. New treatment strategies for pulmonary arterial hypertension: hopes or hypotheses? *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1101–1102.
244. Galiè N, Palazzini M, Manes A. Pulmonary arterial hypertension: from the kingdom of the near-dead to multiple clinical trial meta-analyses. *Eur Heart J* 2010;31: 2080–2086.
245. Kemp K, Savale L, O'Callaghan DS, 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-Nordegraaf 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. Sitbon O, Channick R, Kelly C, Frey A, Gaine S, Galiè N, Ghofrani A, Hoeper M, Lang I, Preiss R, Rubin L, Di Scala L, Tapson V, Adzerikho I, Liu J, Moiseeva O, Zeng X, Simonneau G, McLaughlin V. Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *New Engl J Med* 2015;373:2522–2533.
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, Hooper M.M. Bosentan added to sildenafil therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2015;46:405–413.
252. Dardi F, Manes A, Palazzini M, Bachetti C, Mazzanti G, Rinaldi A, Albini A, Gotti E, Monti E, Bacchi Reggiani ML, Galiè N. Combining bosentan and sildenafil in pulmonary arterial hypertension patients failing monotherapy: real-world insights. *Eur Respir J* 2015;46:414–421.
253. Sandoval J, Gaspar J, Pulido T, Bautista E, Martíñez 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. ESC/ERS Guidelines 119, Downloaded from <http://eurheartj.oxfordjournals.org/> by guest on November 10, 2016
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, Gliech V, Franke I, Witt C, Baumann G, Borges AC. Long-term follow-up of a fenestrated Amplatzer atrial septal occluder in pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2008;133:283–285.
256. Keogh A, Benza RL, Corris P, 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. Sztrymf 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: a systematic literature review. *Crit Care* 2010;14:R169.
260. Hoeper MM, Granton J. Intensive care unit management of patients with severe pulmonary hypertension and right heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184:1114–1124.
261. Rosenzweig EB, Brodie D, Abrams DC, Agerstrand CL, Bacchetta M. Extracorporeal membrane oxygenation as a novel bridging strategy for acute right heart failure in group 1 pulmonary arterial hypertension. *ASAIO J* 2014;60:129–133.
262. Olsson KM, Simon A, Strueber M, Hadem J, Wiesner O, Gottlieb J, Fuehner T, Fischer S, Warnecke G, Kuhn C, Haverich A, Welte T, Hoeper MM. Extracorporeal membrane oxygenation in nonintubated patients as bridge to lung transplantation. *Am J Transplant* 2010;10:2173–2178.
263. Fuehner T, Kuehn C, Hadem J, Wiesner O, Gottlieb J, Tudorache I, Olsson KM, Greer M, Sommer W, Welte T, Haverich A, Hoeper MM, Warnecke G. Extracorporeal membrane oxygenation in awake patients as bridge to lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:763–768.
264. de Perrot M, Granton JT, McRae K, Cypel M, Pierre A, Waddell TK, Yasufuku K, Hutcheon M, Chaparro C, Singer L, Keshavjee S. Impact of extracorporeal life support on outcome in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension awaiting lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2011;30:997–1002.
265. Strueber M, Hoeper MM, Fischer S, Cypel M, Warnecke G, Gottlieb J, Pierre A, Welte T, Haverich A, Simon AR, Keshavjee S. Bridge to thoracic organ transplantation in patients with pulmonary arterial hypertension using a pumpless lung assist device. *Am J Transplant* 2009;9:853–857.
266. Trulock EP, Edwards LB, Taylor DO, Trulock EP, Waltz DA, Keck BM, Hertz MI. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-third official adult lung and heart lung transplantation report—2006. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:880–892.
267. Toyoda Y, Thacker J, Santos R, Nguyen D, 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, Dartevelle 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. Hoepfer MM, Galiè N, Murali S, Olschewski H, Rubenfire M, Robbins IM, Farber HW, McLaughlin V, Shapiro S, Pepke-Zaba J, Winkler J, Ewert R, Opitz C, Westerkamp V, 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, Nihoyanopoulos P, Howard LS, Lefroy DC, Gibbs JS. Right atrial flutter isthmus ablation is feasible and results in acute clinical improvement in patients with persistent atrial flutter and severe pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol* 2011;149:279–280.
  278. Zylkowska J, Kurzyna M, Pietura R, Fijalkowska A, Florczyk M, Czajka C, Torbicki A. Recurrent hemoptysis: an emerging life-threatening complication in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2011;139:690–693.
  279. Zylkowska J, Kurzyna M, Florczyk M, Burakowska B, Grzegorzczak F, Burakowski J, Wieteska M, Onisz K, Biederman A, Wawrzynska L, Szturmowicz M, Fijalkowska A, Torbicki A. Pulmonary artery dilatation correlates with the risk of unexpected death in chronic arterial or thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2012;142:1406–1416.
  280. Russo V, Zompatori M, Galiè N. Extensive right pulmonary artery dissection in a young patient with chronic pulmonary hypertension. *Heart* 2012;98:265–266.
  281. Demerouti EA, Manginas AN, Athanassopoulos GD, Karatasakis GT. Complications leading to sudden cardiac death in pulmonary arterial hypertension. *Respiratory Care* 2013;58:1246–1254.
  282. Lee MS, Oyama J, Bhatia R, Kim YH, Park SJ. Left main coronary artery compression from pulmonary artery enlargement due to pulmonary hypertension: a contemporary review and argument for percutaneous revascularization. *Catheter Cardiovasc Interv* 2010;76:543–550.
  283. Barst RJ, Ertel SI, Beghetti M, Ivy DD. Pulmonary arterial hypertension: a comparison between children and adults. *Eur Respir J* 2011;37:665–677.
  284. Barst RJ, McGoona 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, Hoepfer 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. 119a ESC/ERS Guidelines, Downloaded from <http://eurheartj.oxfordjournals.org/> by guest on November 10, 2016
  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, Fraisse A, Ivy DD, Jais X, Schulze-Neick I, Galiè N, Morganti A, Dingemans J, Kusic-Pajic A, Berger RM. Pharmacokinetic and clinical profile of a novel formulation of bosentan in children with pulmonary arterial hypertension: the FUTURE-1 study. *Br J Clin Pharmacol* 2009;68:948–955.
  300. Barst RJ, Ivy DD, Gaitan G, Szatmari A, Rudzinski A, Garcia AE, Sastri 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. Galiè N, Manes A, Palazzini M, Negro L, Marinelli A, Gambetti S, Mariucci E, Dotti A, Branzi A, Picchio FM. Management of pulmonary arterial hypertension associated with congenital systemic-to-pulmonary shunts and Eisenmenger's syndrome. *Drugs* 2008;68:1049–1066.
310. Engelfriet PM, Duffels MGJ, Moller T, Boersma E, Tijssen JGP, Thaulow E, Gatzoulis MA, Mulder BJM. Pulmonary arterial hypertension in adults born with a heart septal defect: the Euro Heart Survey on adult congenital heart disease. *Heart* 2007;93:682–687.
311. Beghetti M, Galiè N. Eisenmenger syndrome: a clinical perspective in a new therapeutic era of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:733–740.
312. Dalierto L, Somerville J, Presbitero P, Menti L, Brach-Prever S, Rizzoli G, Stone S. Eisenmenger syndrome. Factors relating to deterioration and death. *Eur Heart J* 1998; 19:1845–1855.
313. Hopkins WE, Ochoa LL, Richardson GW, Trulock EP. Comparison of the hemodynamics and survival of adults with severe primary pulmonary hypertension or Eisenmenger syndrome. *J Heart Lung Transplant* 1996;15:100–105.
314. Manes A, Palazzini M, Leci E, Bacchi Reggiani ML, Branzi A, Galiè N. Current era survival of patients with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease: a comparison between clinical subgroups. *Eur Heart J* 2014;35: 716–724.
315. Hopkins WE. The remarkable right ventricle of patients with Eisenmenger syndrome. *Coron Artery Dis* 2005;16:19–25.
316. Diller GP, Gatzoulis MA. Pulmonary vascular disease in adults with congenital heart disease. *Circulation* 2007;115:1039–1050.
317. Moller JH, Patton C, Varco RL, Lillehei CW. Late results (30 to 35 years) after operative closure of isolated ventricular septal defect from 1954 to 1960. *Am J Cardiol* 1991;68:1491–1497.
318. van Albada ME, Berger RM. Pulmonary arterial hypertension in congenital cardiac disease—the need for refinement of the Evian-Venice classification. *Cardiol Young* 2008;18:10–17.
319. Schulze-Neick I, Beghetti M. Classifying pulmonary hypertension in the setting of the congenitally malformed heart—cleaning up a dog's dinner. *Cardiol Young* 2008; 18:22–25.
320. Lopes AA, Leary PW. Measurement, interpretation and use of hemodynamic parameters. *Cardiol Young* 2009;19(Suppl 1):8–12.
321. Broberg CS, Ujita M, Prasad S, Li W, Rubens M, Bax BE, Davidson SJ, Bouzas B, Gibbs JS, Burman J, Gatzoulis MA. Pulmonary arterial thrombosis in Eisenmenger syndrome is associated with biventricular dysfunction and decreased pulmonary flow velocity. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:634–642.
322. Gatzoulis MA, Beghetti M, Galiè N, Granton J, Berger RMF, Lauer A, Chiossi E, Landzberg M. Longer-term bosentan therapy improves functional capacity in Eisenmenger syndrome: results of the BREATHE-5 open-label extension study. *Int J Cardiol* 2007;127:27–32.
323. Zuckerman WA, Leaderer D, Rowan CA, Mituniewicz JD, Rosenzweig EB. Ambrisentan for pulmonary arterial hypertension due to congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2011;107:1381–1385.
324. Mukhopadhyay S, Sharma M, Ramakrishnan S, Yusuf J, Gupta MD, Bhamri N, Trehan V, Tyagi S. Phosphodiesterase-5 inhibitor in Eisenmenger syndrome: a preliminary observational study. *Circulation* 2006;114:1807–1810.
325. Khanna D, Gladue H, Channick R, Chung L, Distler O, Furst DE, Hachulla E, Humbert M, Langleben D, Mathai SC, Saggarr R, Visovatti S, 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, Chadha-Boreham H, Heinzl H, Rosenberg DM, McLaughlin VV, Seibold JR. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1340–1349.
328. Humbert M, Yaici A, de Groote P, Montani D, Sitbon O, Launay D, Gressin V, Guillemin L, Clerson P, Simonneau G, Hachulla E. Screening for pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis: clinical characteristics at diagnosis and long-term survival. *Arthritis Rheum* 2011;63:3522–3530.
329. Hao YJ, Jiang X, Zhou W, Wang Y, Gao L, Wang Y, Li GT, Hong T, Huo Y, Jing ZC, Zhang ZL. Connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension in Chinese patients. *Eur Respir J* 2014;44:963–972.
330. Hachulla E, Carpentier P, Gressin V, Diot E, Allanore Y, Sibilia J, Launay D, Mouthon L, Jegou P, Cabane J, de Groote P, Chabrol A, Lazareth I, Guillemin L, Clerson P, Humbert M, ItinerAIR-Sclerodermie Study Investigators. Risk factors for death and the 3-year survival of patients with systemic sclerosis: the French ItinerAIR-Sclerodermie study. *Rheumatology* 2009;48:304–308.
331. Avouac J, Airo P, Meune C, Beretta C, Dieude P, Caramaschi P, Cappelli S, Diot E, Vacca A, Cracowski JL, Sibilia J, Kahan A, Mautucci-Cerinic M, Allanore Y. Prevalence of pulmonary hypertension in systemic sclerosis in European Caucasians and meta-analysis of 5 studies. *J Rheumatol* 2010;37:2290–2298.
332. Gunther S, Jaïs X, Maitre S, Berezne A, Dorfmueller P, Seferian A, Savale L, Mercier O, Fadel E, Sitbon O, Mouthon L, Simonneau G, Humbert M, Montani D. Computed tomography findings of pulmonary venoocclusive disease in scleroderma patients presenting with precapillary pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum* 2012;64:2995–3005.
333. Coghlan G. Does left heart disease cause most systemic sclerosis associated pulmonary hypertension? *Eur Respir J* 2013;42: 888–890.
334. Humbert M, Sitbon O, Yaici A, Montani D, O'Callaghan DS, Jaïs X, Parent F, Savale L, Natali D, Günther S, Chaouat A, Chabot F, Cordier JF, Habib G, Gressin V, Jing ZC, Souza R, Simonneau G. Survival in incident and prevalent cohorts of patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2010;36: 549–555.
335. Fisher MR, Mathai SC, Champion HC, Girgis RE, 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, Clerson P, Cordier JF, Simonneau G, Humbert M. Survival in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Ann Rheum Dis* 2013;72: 1940–1946.
337. O'Callaghan DS, Dorfmueller P, Jaïs 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. Jaïs 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. ESC/ERS Guidelines 119b, Downloaded from <http://eurheartj.oxfordjournals.org/> by guest on November 10, 2016
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, Jaïs X, Stephan F, Hatron PY, Lamblin N, Vignaux O, Cottin V, Farge D, Wallaert B, Guillevin L, Simonneau G, Mercier O, Fadel E, Darteville P, Humbert M, Musso 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: 1502–1510.
  345. Kawut SM, Krowka MJ, Trotter JF, Roberts KE, Benza RL, Badesch DB, Taichman DB, Horn EM, Zacks S, Kaplowitz N, Brown RS Jr, Fallon MB. Clinical risk factors for portopulmonary hypertension. *Hepatology* 2008;48:196–203.
  346. Roberts KE, Fallon MB, Krowka MJ, Brown RS, Trotter JF, Peter I, Tighiouart H, Knowles JA, Rabinowitz D, Benza RL, Badesch DB, Taichman DB, Horn EM, Zacks S, Kaplowitz N, Kawut SM. Genetic risk factors for portopulmonary hypertension in patients with advanced liver disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179: 835–842.
  347. Krowka MJ, Miller DP, Barst RJ, Taichman D, Dweik RA, Badesch DB, McGoon MD. Portopulmonary hypertension: a report from the US-based REVEAL Registry. *Chest* 2012;141:906–915.
  348. Le Pavec J, Souza R, Herve P, Lebrec D, Savale L, Tcherakian C, Jaïs 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, Jaïs 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, Voswinkel R, Steveling E, Enke B, Kreckel A, Olschewski H, Grimminger F, Seeger W, Ghofrani HA. Sildenafil treatment for portopulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2006;28:563–567.
  353. Kuo PC, Johnson LB, Plotkin JS, Howell CD, Bartlett ST, Rubin LJ. Continuous intravenous infusion of epoprostenol for the treatment of portopulmonary hypertension. *Transplantation* 1997;63:604–606.
  354. Swanson KL, Wiesner RH, Nyberg SL, Rosen CB, Krowka MJ. Survival in portopulmonary hypertension: Mayo Clinic experience categorized by treatment subgroups. *Am J Transplant* 2008;8: 2445–2453.
  355. Sakai T, Planinsic RM, Mathier MA, de Vera ME, Venkataramanan 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, Jaïs 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 RI, Van Vlierberghe H, Colle I. Oral vasodilator therapy in patients with moderate to severe portopulmonary hypertension as a bridge to liver transplantation. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013;25:495–502.
  362. Plotkin JS, Kuo PC, Rubin LJ, Gaine S, Howell CD, Laurin J, Njoku MJ, Lim JW, Johnson LB. Successful use of chronic epoprostenol as a bridge to liver transplantation in severe portopulmonary hypertension. *Transplantation* 1998;65:457–459.
  363. Austin MJ, McDougall NI, Wendon JA, Sizer E, Knisely AS, Rela M, Wilson C, Callender ME, O'Grady JG, Heneghan MA. Safety and efficacy of combined use of sildenafil, bosentan, and iloprost before and after liver transplantation in severe portopulmonary hypertension. *Liver Transplant* 2008;14:287–291.
  364. Grannas G, Neipp M, Hoepfer MM, Gottlieb J, Luck R, Becker T, Simon A, Strassburg CP, Manns MP, Welte T, Haverich A, Klempnauer J, Nashan B, Strueber M. Indications for and outcomes after combined lung and liver transplantation: a single-center experience on 13 consecutive cases. *Transplantation* 2008;85: 524–531.
  365. Robalino BD, Moodie DS. Association between primary pulmonary hypertension and portal hypertension: analysis of its pathophysiology and clinical, laboratory and hemodynamic manifestations. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:492–498.
  366. Barbaro G, Lucchini A, Pellicelli AM, Grisorio B, Giancaspro G, Barbarini G. Highly active antiretroviral therapy compared with HAART and bosentan in combination in patients with HIV-associated pulmonary hypertension. *Heart* 2006;92: 1164–1166.
  367. Degano B. HIV-associated pulmonary arterial hypertension: survival and prognostic factors in the modern therapeutic era. *AIDS* 2010;24:67–75.
  368. Opravil M, Pechère M, Speich R, Joller Jemelka HI, Jenni R, Russi EW, Hirschel B, Lüthy R. HIV-associated primary pulmonary hypertension. A case control study. *Swiss HIV Cohort Study*. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:990–995.
  369. Sitbon O, Lascoux-Combe C, Delfraissy JF, Yeni PG, Raffi F, De Zuttere D, Gressin V, Clerson P, Sereni D, Simonneau G. Prevalence of HIV-related pulmonary arterial hypertension in the current antiretroviral therapy era. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177: 108–113.
  370. Sitbon O, Gressin V, Speich R, Macdonald PS, Opravil M, Cooper DA, Fourme T, Humbert M, Delfraissy JF, Simonneau G. Bosentan for the treatment of human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:1212–1217.
  371. Montani D, Achouh L, Dorfmueller P, Le Pavec J, Szytrmf B, Tcherakian C, Rabiller A, Haque R, Sitbon O, Jaïs 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 prosta-

- cyclin in pulmonary capillary hemangiomas. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1681–1685.
374. Mandel J, Mark EJ, Hales CA. Pulmonary veno-occlusive disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1964–1973.
  375. Langleben D, Heneghan JM, Batten AP, Wang NS, Fitch N, Schlesinger RD, Guerraty A, Rouleau JL. Familial pulmonary capillary hemangiomas resulting in primary pulmonary hypertension. *Ann Intern Med* 1988;109:106–109 [published erratum appears in *Ann Intern Med* 1988;109:439].
  376. Best DH, Sumner KL, Austin ED, Chung WK, Brown LM, Borczuk AC, Rosenzweig EB, Bayrak-Toydemir P, Mao R, Cahill BC, Tazelaar HD, Leslie KO, Hemnes AR, Robbins IM, Elliott CG. EIF2AK4 mutations in pulmonary capillary hemangiomas. *Chest* 2014;145:231–236.
  377. Seferian A, Helal B, Jaïs 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, Jaïs X, Hamid A, Rosten A, Parent F, 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, Jaïs X, Price LC, Achouh L, Degano B, Mercier O, Musot S, Fadel E, Dartevielle P, Sitbon O, Simonneau G, Humbert M. Cautious epoprostenol therapy is a safe bridge to lung transplantation in pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J* 2009;34:1348–1356.
  380. Fang JC, DeMarco T, Givertz MM, Borlaug BA, Lewis GD, Rame JE, Gomberg-Maitland M, Murali S, Frantz RP, McGlothlin D, Horn EM, Benza RL. World Health Organization Pulmonary Hypertension Group 2: pulmonary hypertension due to left heart disease in the adult—a summary statement from the Pulmonary Hypertension Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2012;31:913–933.
  381. Ghio S, Gavazzi A, Campana C, 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. 119c ESC/ERS Guidelines. Downloaded from <http://eurheartj.oxfordjournals.org/> by guest on November 10, 2016
  382. Thenappan T, Shah SJ, Gomberg-Maitland M, Collander B, Valakati A, Shroff P, Rich S. Clinical characteristics of pulmonary hypertension in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2011;4:257–265.
  383. Robbins IM, Newman JH, Johnson RF, Hemnes AR, Fremont RD, Piana RN, Zhao DX, Byrne DW. Association of the metabolic syndrome with pulmonary venous hypertension. *Chest* 2009;136:31–36.
  384. Bursi F, McNallan SM, Redfield MM, Nkomo VT, Lam CS, Weston SA, Jiang R, Roger VL. Pulmonary pressures and death in heart failure: a community study. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:222–231.
  385. Gerges C, Gerges M, Lang MB, Zhang Y, Jakowitsch J, Probst P, Maurer G, Lang IM. Diastolic pulmonary vascular pressure gradient: a predictor of prognosis in “out-of-proportion” pulmonary hypertension. *Chest* 2013;143:758–766.
  386. Moraes DL, Colucci WS, Givertz MM. Secondary pulmonary hypertension in chronic heart failure: the role of the endothelium in pathophysiology and management. *Circulation* 2000;102:1718–1723.
  387. Rapp AH, Lange RA, Cigarroa JE, Keeley EC, Hillis LD. Relation of pulmonary arterial diastolic and mean pulmonary arterial wedge pressures in patients with and without pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 2001;88:823–824.
  388. Miller WL, Grill DE, Borlaug BA. Clinical features, hemodynamics, and outcomes of pulmonary hypertension due to chronic heart failure with reduced ejection fraction: pulmonary hypertension and heart failure. *JACC Heart Fail* 2013;1: 290–299.
  389. Tampakakis E, Leary PJ, Selby VN, De Marco T, Cappola TP, Felker GM, Russell SD, Kasper EK, Tedford RJ. The diastolic pulmonary gradient does not predict survival in patients with pulmonary hypertension due to left heart disease. *JACC Heart Fail* 2015;3:9–16.
  390. Pellegrini P, Rossi A, Pasotti M, Raineri C, Cicoira 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, Schwitter J, Seferovic P, Stepinska J, Trindade PT, Voors AA, Zannad F, Zeheer 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-Mammosser M, Weitzenblum E, Quoix E, Moser G, Chaouat A, Charpentier C, Kessler R. Prognostic factors in COPD patients receiving longterm oxygen therapy. Importance of pulmonary artery pressure. *Chest* 1995;107: 1193–1198.
  399. Kessler R, Faller M, Weitzenblum E, Chaouat A, Aykut A, Ducolone A, Ehrhart M, Oswald-Mammosser 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 advance 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. Saadjian 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, Di Valentino M, Meyer A, Brutsche M, Tamm M. A randomised, controlled trial of bosentan in severe COPD. *Eur Respir J* 2008;32: 619–628.
  412. Blanco I, Gimeno E, Munoz PA, Pizarro S, Gistau C, Rodriguez-Roisin R, Roca J, Barbera JA. Hemodynamic and gas exchange effects of sildenafil in patients with chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:270–278.
  413. Zisman DA, Schwarz M, Anstrom KJ, Collard HR, Flaherty KR, Hunninghake GW. A controlled trial of sildenafil in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2010;363:620–628.
  414. Blanco I, Santos S, Gea J, Guell R, Torres F, Gimeno-Santos E, Rodriguez DA, 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 randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2014;2:293–300.
  417. Lang IM, Pesavento R, Bonderman D, Yuan JX. Risk factors and basic mechanisms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a current understanding. *Eur Respir J* 2013;41:462–468.
  418. Guerin L, Couturaud F, Parent F, Revel MP, Gillaizeau F, Planquette B, Pontal D, Guegan M, Simonneau G, Meyer G, Sanchez O. Prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. Prevalence of CTEPH after pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2014;112:598–605.
  419. Pepke-Zaba J, Jansa P, Kim NH, Naeije R, Simonneau G. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: role of medical therapy. *Eur Respir J* 2013;41:985–990.
  420. Madani MM, Wittine LM, Auger WR, Fedullo PF, Kerr KM, Kim NH, Test VJ, Kriett JM, Jamieson SW. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension in pediatric patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;141:624–630.
  421. Pepke-Zaba J, Hoepfer MM, Humbert M. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: advances from bench to patient management. *Eur Respir J* 2013; 41:8–9.
  422. Lang IM, Simonneau G, Pepke-Zaba JW, Mayer E, Ambroz D, Blanco I, Torbicki A, Mellemkjaer S, Yaici A, Delcroix M. Factors associated with diagnosis and operability of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. A case-control study. *Thromb Haemost* 2013;110:83–91.
  423. Lang IM, Plank C, Sadushi-Kolici R, Jakowitsch J, Klepetko W, Maurer G. Imaging in pulmonary hypertension. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010;3:1287–1295.
  424. Hoepfer MM, Mayer E, Simonneau G, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2006;113: 2011–2020.
  425. Sherrick AD, Swensen SJ, Hartman TE. Mosaic pattern of lung attenuation on CT scans: frequency among patients with pulmonary artery hypertension of different causes. *Am J Roentgenol* 1997;169:79–82. ESC/ERS Guidelines 119d, Downloaded from <http://eurheartj.oxfordjournals.org/> by guest on November 10, 2016
  426. Ley S, Ley-Zaporozhan J, Pitton MB, Schneider J, Wirth GM, Mayer E, Duber C, Kreitner KF. Diagnostic performance of state-of-the-art imaging techniques for morphological assessment of vascular abnormalities in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). *Eur Radiol* 2012;22: 607–616.
  427. Sugiyama M, Fukuda T, Sanda Y, Morita Y, Higashi M, Ogo T, Tsuji A, Demachi J, Nakanishi N, Naito H. Organized thrombus in pulmonary arteries in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension; imaging with cone beam computed tomography. *Jpn J Radiol* 2014;32:375–382.
  428. Shure D, Gregoratos G, Moser KM. Fiberoptic angioscopy: role in the diagnosis of chronic pulmonary arterial obstruction. *Ann Intern Med* 1985;103:844–850.
  429. Skoro-Sajer N, Marta G, Gerges C, Hlavin G, Nierlich P, Taghavi S, Sadushi-Kolici R, Klepetko W, Lang IM. Surgical specimens, haemodynamics and long-term outcomes after pulmonary endarterectomy. *Thorax* 2014;69: 116–122.
  430. Mayer E, Jenkins D, Lindner J, D'Armini A, Kloek J, Meyns B, Ilkjaer LB, Klepetko W, Delcroix M, Lang I, Pepke-Zaba J, Simonneau G, Dartevelle P. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;141:702–710.
  431. Madani MM, Auger WR, Pretorius V, Sakakibara N, Kerr KM, Kim NH, Fedullo PF, Jamieson SW. Pulmonary endarterectomy: recent changes in a single institution's experience of more than 2,700 patients. *Ann Thorac Surg* 2012;94:97–103.
  432. Jenkins D, Mayer E, Screation N, Madani M. State-of-the-art chronic thromboembolic pulmonary hypertension diagnosis and management. *Eur Respir Rev* 2012;21:32–39.
  433. Vuylsteke A, Sharples L, Charman G, 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, Voswinkel 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, Hoepfer MM, Lang IM, Mayer E, Pepke-Zaba J, Perchenet L, Morganti A, Simonneau G, Rubin LJ. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFIT (Bosentan Effects in 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, Hoepfer MM, Jansa P, Kim NH, Mayer E, Simonneau G, Wilkins MR, Fritsch A, Neuser D, Weimann G, Wang C. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2013;369:319–329.
  442. Reesink HJ, Surie S, Kloek JJ, Tan HL, Tepaske R, Fedullo PF, Bresser P. Bosentan as a bridge to pulmonary endarterectomy for

- chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;139:85–91.
443. Feinstein JA, Goldhaber SZ, Lock JE, Ferndandes SM, Landzberg MJ. Balloon pulmonary angioplasty for treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2001;103:10–13.
444. Kataoka M, Inami T, Hayashida K, Shimura N, Ishiguro H, Abe T, Tamura Y, Ando M, Fukuda K, Yoshino H, Satoh T. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv* 2012;5:756–762.
445. Mizoguchi H, Ogawa A, Munemasa M, Mikouchi H, Ito H, Matsubara H. Refined balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv* 2012;5:748–755.
446. Sugimura K, Fukumoto Y, Satoh K, Nochioka K, Miura Y, Aoki T, Tatebe S, Miyamichi-Yamamoto S, Shimokawa H. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty markedly improves pulmonary hemodynamics and long-term prognosis in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J* 2012;76:485–488.
447. Inami T, Kataoka M, Shimura N, Ishiguro H, Yanagisawa R, Taguchi H, Fukuda K, Yoshino H, Satoh T. Pulmonary edema predictive scoring index (PEPSI), a new index to predict risk of reperfusion pulmonary edema and improvement of hemodynamics in percutaneous transluminal pulmonary angioplasty. *JACC Cardiovasc Interv* 2013;6:725–736.
448. Andreassen AK, Ragnarsson A, Gude E, Geiran O, Andersen R. Balloon pulmonary angioplasty in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Heart* 2013;99:1415–1420.
449. Rubin LJ, 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.
450. Peacock A. Pulmonary hypertension due to chronic hypoxia. *BMJ* 1990;300:763.
451. Recommendations on the management of pulmonary hypertension in clinical practice. *Heart* 2001;86(Suppl 1):i1–i13.
452. Consensus statement on the management of pulmonary hypertension in clinical practice in the UK and Ireland. *Thorax* 2008;63(Suppl 2):ii1–ii41.
453. Barbera JA, Escribano P, Morales P, Gomez MA, Oribe M, Martinez A, Roman A, Segovia J, Santos F, Subirana MT. [Standards of care in pulmonary hypertension. Consensus statement of the Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR) and the Spanish Society of Cardiology (SEC)]. *Rev Esp Cardiol* 2008;61:170–184.
454. Armstrong I, Rochnia N, Harries C, Bundock S, Yorke J. The trajectory to diagnosis with pulmonary arterial hypertension: a qualitative study. *BMJ Open* 2012;2: e000806.
455. Ghofrani HA, Distler O, Gerhardt F, Gorenflo M, Grunig E, Haeffel 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. 119e ESC/ERS Guidelines, Downloaded from <http://eurheartj.oxfordjournals.org/> by guest on November 10, 2016, 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.