Ghidul ESC/ERS 2022 pentru diagnosticul și tratamentul Hipertensiunii Pulmonare

Dezvoltat de task force-ul pentru diagnosticul si tratamentul hipertensiunii pulmonare al Societății Europene de Cardiologie (ESC) si Societatii de Boli Respiratorii(ERS).
Endorsat de International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) și European Reference Network on rare respiratory diseases (ERN-LUNG).

Autorii/ Membrii Task Force: Marc Humbert (France), Gabor Kovacs (Austria), Marius M. Hoeper (Germany), Roberto Badagliacca (Italy), Rolf M.F. Berger (Netherlands), Margarita Brida (Croatia), Jørn Carlsen (Denmark), Andrew J.S. Coats (United Kingdom), Pilar Escribano-Subias (Spain), Pisana Ferrari (Italy), Diogenes S. Ferreira (Brazil), Hossein Ardeschir Ghofrani (Germany), George Giannakoulas (Greece), David G. Kiely (United Kingdom), Eckhard Mayer (Germany), Gergely Meszaros (Hungary), Blin Nagavci (Germany), Karen M. Olsson (Germany), Joanna Pepke-Zaba (United Kingdom), Jennifer K. Quint (United Kingdom), Göran Rådegran (Sweden), Gerald Simonneau (France), Olivier Sitbon (France), Thomy Tonia (Switzerland), Mark Toshner (United Kingdom), Jean-Luc Vachiery (Belgium), Anton Vonk Noordegraaf (Netherlands), Marion Delcroix *† (ERS Chairperson) (Belgium), Stephan Rosenkranz *† (ESC Chairperson) (Germany), and ESC/ERS Scientific Document Group

Document Reviewers: Markus Schwerzmann (ESC Review Coordinator) (Switzerland), Anh-Tuan Dinh-Xuan (ERS Review Coordinator) (France), Andy Bush (United Kingdom), Magdy Abdelhamid (Egypt), Victor Aboyans (France), Eloisa Arbustini (Italy), Riccardo Asteggiano (Italy), Joan-Albert Barberà (Spain), Maurice Beghetti (Switzerland), Jelena Čelutkienė (Lithuania), Maja Cikes (Croatia), Robin Condliffe (United Kingdom), Frances de Man (Netherlands), Volkmar Falk (Germany), Laurent Fauchier (France), Sean Gaine (Ireland), Nazzareno Galié (Italy), Wendy Gin-Sing (United Kingdom), John Granton (Canada), Ekkehard Grünig (Germany), Paul M. Hassoun (United States of America), Merel Hellemons (Netherlands), Tiny Jaarsma (Sweden), Barbro Kjellström (Sweden), Frederikus A. Klok (Netherlands), Aleksandra Konradi (Russian Federation), Konstantinos C. Koskinas (Switzerland), Dipak Kotecha (United Kingdom), Irene Lang (Austria), Basil S. Lewis (Israel), Ales Linhart (Czech Republic), Gregory Y.H. Lip (United Kingdom), Maja-Lisa Løchen (Norway), Alexander G. Mathioudakis (United Kingdom), Richard Mindham (United Kingdom), Shahin Moledina1 (United Kingdom), Robert Naeije (Belgium), Jens Cosedis Nielsen (Denmark), Horst Olschewski (Austria), Isabelle Opitz (Switzerland), Steffen E. Petersen (United Kingdom), Eva Prescott (Denmark), Amina Rakisheva (Kazakhstan), Abilio Reis (Portugal), Arsen D. Ristić (Serbia), Nicolas Roche (France), Rita Rodrigues (Portugal), Christine Selton-Suty (France), Rogerio Souza (Brazil), Andrew J. Swift (United Kingdom), Rhian M. Touyz (Canada/United Kingdom), Silvia Ulrich (Switzerland), Martin R. Wilkins (United Kingdom), and Stephen John Wort (United Kingdom)

Traducere efectuată de către: Vasilescu Claudia Cristina, Padeanu Stefan Alexandru, Ene Claudia-Andreea, Andrei Florentin Gegiu, Stefan-Ionut Moroi

Cuprins

1. Preambul 7
2. Introducere....7
   2.1 Ce este nou....8
   2.2 Metode 17
3. Definiții și clasificări....18
   3.1 Definiții....19
   3.2 Clasificări....20
4. Epidemiologie și factori de risc 20
   4.1 Grupul 1, hipertensiunea arterială pulmonară....20
   4.2 Grupul 2, hipertensiunea pulmonară asociată cu afecțiuni ale cordului stâng 20
   4.3 Grupul 3, hipertensiunea pulmonara asociata cu afecțiuni ale plămânilor si/sau hipoxie
   4.4 Grupul 4, hipertensiunea pulmonara asociata cu obstrucția cronica a arterelor pulmonare....21
   4.5 Grupul 5, hipertensiunea pulmonară cu mecanisme neclare si/sau multifactoriale
5. Diagnosticul hipertensiunii pulmonare21
   5.1. Diagnosticul....21
      5.1.1. Prezentarea clinică 21
      5.1.2. Electrocardiograma....21
      5.1.3. Radiografia toracică 22
      5.1.4. Testele funcționale pulmonare și gazele arteriale 22
      5.1.5. Echocardiografia 23
      5.1.6. Scintigrafie pulmonară de ventilație/perfuzie
      5.1.7. Examinări tomografice ale toracelui fără și cu substanță de contrast, și angiografie prin scădere digitală a contrastului 24
      5.1.8. Imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă 24
      5.1.9. Teste de sânge și imunologie
      5.1.10. Ecografie abdominală 25
      5.1.11. Testare de efort cardio-pulmonar
      5.1.12. Cateterism cardiac drept, reactivitate vasculară, efort și provocare de lichid
         5.1.12.1. Cateterism cardiac drept25
         5.1.12.2. Testarea reactivității vasculare 25
         5.1.12.3. Cateterism cardiac drept la efort
         5.1.12.4. Provocarea cu lichid....26
      5.1.13. Consiliere și testare genetică
   5.2. Algoritm diagnostic 29
      5.2.1. Etapa 1 (suspiciune) 29
      5.2.2. Etapa 2 (detectare) 29
      5.2.3. Etapa 3 (confirmare) 29
   5.3. Screening și detectare timpurie..31
      5.3.1. Scleroză sistemică 32
      5.3.2. Purtători de mutație BMPR2
      5.3.3. Hipertensiune portală 32
      5.3.4. Tromboembolism pulmonar
6. Hipertensiunea arterială pulmonară (grupa 1)
   6.1. Caracteristici clinice....35
   6.2. Evaluare a severității și riscului ...35
      6.2.1. Parametri clinici....35
      6.2.2. Imagistica 35
         6.2.2.1. Ecocardiografie 35
         6.2.2.2. Imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă 37
      6.2.3. Hemodinamică 37
      6.2.4. Capacitatea de efort 37
      6.2.5. Indicatori biochimici 38
      6.2.6. Măsurători raportate de pacient
      6.2.7. Evaluare prognostică cuprinzătoare, evaluare a riscului și obiective de tratament
   6.3. Terapie 39
      6.3.1. Măsuri generale 39
         6.3.1.1. Activitate fizică și reabilitare
         6.3.1.2. Anticoagulare 40
         6.3.1.3. Diuretice 40
         6.3.1.4. Oxigen....40
         6.3.1.5. Medicamente cardiovasculare
         6.3.1.6. Anemie și statusul de fier
         6.3.1.7. Vaccinare....41
         6.3.1.8. Suport psihosocial 41
         6.3.1.9. Aderența la tratamente 41
      6.3.2. Circumstanțe speciale 41
         6.3.2.1. Sarcina și controlul nașterii
            6.3.2.1.1. Sarcina 41
            6.3.2.1.2. Contracepție....41
         6.3.2.2. Proceduri chirurgicale 41
         6.3.2.3. Călătorii și altitudini 42
      6.3.3. Terapii pentru hipertensiunea arterială pulmonară 43
         6.3.3.1. Blocanți ai canalelor de calciu
         6.3.3.2. Antagoniști ai receptorilor de endotelină
            6.3.3.2.1. Ambrisentan....44
            6.3.3.2.2. Bosentan 44
            6.3.3.2.3. Macitentan 47
         6.3.3.3. Inhibitori ai fosfodiesterazei 5 și stimulatori ai guanilat ciclazei 47
            6.3.3.3.1. Sildenafil 47
            6.3.3.3.2. Tadalafil 47
            6.3.3.3.3. Riociguat 47
         6.3.3.4. Analogi ai prostaciclinei și agoniști ai receptorului de prostaciclină 47
            6.3.3.4.1. Epoprostenol 47
            6.3.3.4.2. Iloprost 47
            6.3.3.4.3. Treprostinil 47
            6.3.3.4.4. Beraprost 47
            6.3.3.4.5. Selexipag 47
      6.3.4. Strategii de tratament pentru pacienții cu hipertensiune arterială pulmonară idiopatică, ereditară, asociată cu medicamente sau cu boli de țesut conjunctiv..47
         6.3.4.1. Decizia de tratament inițial la pacienții fără comorbidități cardiopulmonare 48
         6.3.4.2. Deciziile de tratament în timpul urmăririi pacientilor fara comorbiditati cardio-pulmonare..49
         6.3.4.3. Hipertensiunea arterială pulmonară cu comorbidități cardio-pulmonare 50
      6.3.5. Interacțiuni medicamentoase 51
      6.3.6. Terapie intervențională 51
         6.3.6.1. Septostomia atrială cu balon
         6.3.6.2. Denervarea arterei pulmonare
      6.3.7. Insuficiența avansată a ventriculului drept
         6.3.7.1. Managementul în unitatea de terapie intensivă 52
         6.3.7.2. Suportul mecanic al circulației
      6.3.8. Transplantul pulmonar și al inimii-pulmon...53
      6.3.9. Algoritm de tratament bazat pe dovezi.....53
      6.3.10. Diagnosticul și tratamentul complicațiilor hipertensiunii arteriale pulmonare....53
         6.3.10.1. Aritmii 54
         6.3.10.2. Hemoptizia....54
         6.3.10.3. Complicații mecanice 54
      6.3.11. Îngrijirea la sfârșitul vieții și probleme etice

6.3.12. Noi medicamente în dezvoltarea clinică avansată (studii de fază 3) 54
7. Subcategoriile specifice ale hipertensiunii arteriale pulmonare 54
7.1. Hipertensiunea arterială pulmonară asociată cu medicamente și toxine 54
7.2. Hipertensiunea arterială pulmonară asociată cu boli de țesut conjunctiv.....55
7.2.1. Epidemiologie și diagnostic ...55
7.2.2. Terapie 56
7.3. Hipertensiunea arterială pulmonară asociată cu infecția cu virusul imunodeficienței umane
7.3.1. Diagnostic 56
7.3.2. Terapie 56
7.4. Hipertensiunea arterială pulmonară asociată cu hipertensiunea portală 57
7.4.1. Diagnostic 57
7.4.2. Terapie 57
7.4.2.1. Transplantul hepatic 58
7.5. Hipertensiunea arterială pulmonară asociată cu malformații cardiace congenitale la adulți 58
7.5.1. Diagnostic și evaluarea riscului 59
7.5.2. Terapie 59
7.6 Hipertensiunea arteriala pulmonara asociata cu schistosomioza.....61
7.7. Hipertensiunea arterială pulmonară cu semne de implicare venoasă/capilară 61
7.7.1. Diagnostic.....61
7.7.2. Terapie 61
7.8. Hipertensiunea pulmonară pediatrică 62
7.8.1. Epidemiologie și clasificare ..62
7.8.2. Diagnostic și evaluare a riscului 64
7.8.3. Terapie 64
8. Hipertensiunea pulmonară asociată cu boala inimii stângi (grupul 2) 66
8.1. Definiție, prognostic și fiziopatologie 8.2. Diagnostic 66
8.2.1. Diagnostic și controlul bolii de inimă stângă subiacente 69
8.2.2. Evaluarea hipertensiunii pulmonare și a fenotipurii pacientului 69
8.2.3. Evaluarea invazivă a hemodinamicii 8.3. Terapie 69
8.3.1. Hipertensiunea pulmonară asociată cu insuficiența cardiacă din partea stângă.....70
8.3.1.1. Insuficiență cardiacă cu fracțiune de ejecție redusă.....70
8.3.1.2. Insuficiență cardiacă cu fracțiune de ejecție păstrată 70
8.3.1.3. Dispozitive interatriale de derivare
8.3.1.4. Monitorizarea la distanță a presiunii arteriale pulmonare în insuficiența cardiacă
8.3.2. Hipertensiunea pulmonară asociată cu boala valvulară a inimii 71
8.3.2.1. Boala valvulară mitrală ...71
8.3.2.2. Stenoza aortică 71
8.3.2.3. Regurgitarea tricuspidiană71
8.3.3. Recomandări privind utilizarea medicamentelor aprobate pentru HAP în PH-LHD.. 71
9. Hipertensiunea pulmonară asociată cu boli pulmonare și/sau hipoxie (grupul 3) 72
9.1. Diagnostic 74
9.2. Terapie 74
9.2.1. Hipertensiunea pulmonară asociată cu boala pulmonară obstructivă cronică sau emfizem
9.2.2. Hipertensiunea pulmonară asociată cu boala interstițială a plămânului 74
9.2.3. Recomandări privind utilizarea medicamentelor aprobate pentru hipertensiunea arteriala pulmonara în hipertensiune pulmonara asociat cu boala pulmonară 75

10. Hipertensiunea pulmonară tromboembolică cronică (grupul 4) 77
10.1. Diagnostic 77
10.2. Terapie 77
10.2.1. Tratament chirurgical 78
10.2.2. Tratament medical 78
10.2.3. Tratament intervențional 78
10.2.4. Tratament multimodal ... 79
10.2.5. Urmărire..... 80
10.3. Echipa și criteriile de experiență în hipertensiunea pulmonară tromboembolică cronică
11. Hipertensiunea pulmonară cu mecanisme neclare și/sau multifactoriale (grupul 5) 81
11.1. Tulburări hematologice 81
11.2. Tulburări sistemice. 81
11.3. Tulburări metabolice 82
11.4. Insuficiența renală cronică 82
11.5. Microangiopatia trombotică tumorală pulmonară 82
11.6. Mediastinita fibrozantă 82
12. Definiția unui centru de hipertensiune pulmonară
12.1. Dotările și competențele necesare unui centru de hipertensiune pulmonară 84
12.2. Rețeaua Europeană de Referință
12.3. Asociații de pacienți și împuternicirea pacienților 84
13. Mesajele-cheie 85
14. Lacune în evidențe 85
14.1. Hipertensiunea arterială pulmonară (grupul 1)
14.2. Hipertensiunea pulmonară asociată cu boala de inimă stângă (grupul 2) 86
14.3. Hipertensiunea pulmonară asociată cu bolile pulmonare și/sau hipoxia (grupul 3) 14.4. Hipertensiunea pulmonară tromboembolică cronică (grupul 4)..... 86
14.5. Hipertensiunea pulmonară cu mecanisme neclare și/sau multifactoriale (grupul 5)
15. Mesaje "Ce trebuie să faceți" și "Ce nu trebuie să faceți" din Ghiduri 86
16. Indicatori de calitate 91
17. Date suplimentare 92
18. Declarația de disponibilitate a datelor
19. Informații despre autor 92
20. Apendice..... 92
21. Referințe..... 93

Tabele de recomandări

Tabelul de recomandări 1 - Recomandări pentru cateterizarea inimii drepte și testarea vasoreactivității
Tabelul de recomandări 2 - Recomandări pentru strategia de diagnosticare
Tabelul de recomandări 3 - Recomandări pentru screening și detectarea îmbunătățită a hipertensiunii arteriale pulmonare și a hipertensiunii pulmonare cronice tromboembolice

Tabelul de recomandări 4 - Recomandări pentru evaluarea severității bolii și a riscului de deces la pacienții cu hipertensiune arterială pulmonară
Tabelul de recomandări 5 - Recomandări pentru măsurile generale și circumstanțele speciale
Tabelul de recomandări 6 - Recomandări pentru femeile cu potențial de a rămâne însărcinate
Tabelul de recomandări 7 - Recomandări pentru tratamentul pacienților vasoreactivi cu hipertensiune arterială pulmonară idiopatică, moștenită sau asociată cu medicamente
Tabelul de recomandări 8 - Recomandări pentru tratamentul pacienților non-vasoreactivi cu hipertensiune arterială pulmonară idiopatică, moștenită sau asociată cu medicamente, care se prezintă fără comorbidități cardiopulmonare
Tabelul de recomandări 9 - Recomandări pentru terapia inițială cu combinație orală de medicamente pentru pacienții cu hipertensiune arterială pulmonară idiopatică, moștenită sau asociată cu medicamente fără comorbidități cardiopulmonare
Tabelul de recomandări 10 - Recomandări pentru terapia combinată secvențială a medicamentelor pentru pacienții cu hipertensiune arterială pulmonară idiopatică, moștenită sau asociată cu medicamente
Tabelul de recomandări 11 - Recomandări pentru tratamentul pacienților non-vasoreactivi cu hipertensiune arterială pulmonară idiopatică, moștenită sau asociată cu medicamente, care se prezintă cu comorbidități cardiopulmonare
Tabelul de recomandări 12 - Recomandări pentru managementul intensiv în caz de hipertensiune arterială pulmonară
Tabelul de recomandări 13 - Recomandări pentru transplantul pulmonar
Tabelul de recomandări 14 - Recomandări pentru hipertensiunea arterială pulmonară asociată cu medicamente sau toxine
Tabelul de recomandări 15 - Recomandări pentru hipertensiunea arterială pulmonară asociată cu boala de țesut conjunctiv
Tabelul de recomandări 16 - Recomandări pentru hipertensiunea arterială pulmonară asociată cu infecția cu virusul imunodeficienței umane
Tabelul de recomandări 17 - Recomandări pentru hipertensiunea arterială pulmonară asociată cu hipertensiunea portală
Tabelul de recomandări 18 - Recomandări pentru închiderea shunt-ului la pacienții cu raport de flux pulmonar-sistemic > 1,5:1 bazat pe rezistența vasculară pulmonară calculată
Tabelul de recomandări 19 - Recomandări pentru hipertensiunea arterială pulmonară asociată cu boala cardiacă congenitală la adulți
Tabelul de recomandări 20 - Recomandări pentru hipertensiunea arterială pulmonară cu semne de implicare venoasă/capilară
Tabelul de recomandări 21 - Recomandări pentru hipertensiunea pulmonară pediatrică
Tabelul de recomandări 22 - Recomandări pentru hipertensiunea pulmonară asociată cu boala cardiacă stângă
Tabelul de recomandări 23 - Recomandări pentru hipertensiunea pulmonară asociată cu boala pulmonară și/sau hipoxia
Tabelul de recomandări 24 - Recomandări pentru hipertensiunea pulmonară tromboembolică cronică și boala pulmonară tromboembolică cronică fără hipertensiune pulmonară
Tabelul de recomandări 25 - Recomandări pentru centrele de hipertensiune pulmonară

Lista de tabele

Tabelul 1 - Puterea recomandărilor conform GRADE
Tabelul 2 - Gradele de calitate a evidențelor și definițiile lor
Tabelul 3 - Clasele de recomandări
Tabelul 4 - Nivelurile de evidență
Tabelul 5 - Definiții hemodinamice ale hipertensiunii pulmonare
Tabelul 6 - Clasificarea clinică a hipertensiunii pulmonare
Tabelul 7 - Medicamente și toxine asociate cu hipertensiunea arterială pulmonară
Tabelul 8 - Anomalii electrocardiografice la pacienții cu hipertensiune pulmonară
Tabelul 9 - Semne radiografice ale hipertensiunii pulmonare și anomalii concomitente
Tabelul 10 Semne ecocardiografice adiționale sugestive pentru hipertensiunea pulmonară
Tabelul 11 Măsurători hemodinamice obținute în timpul cateterismului cardiac drept
Tabelul 12 Rută de administrare, jumătate de viață, doze și durată de administrare a compușilor de testare recomandați pentru vasoreactivitate în hipertensiunea arterială pulmonară
Tabelul 13 Caracteristicile fenotipice asociate mutațiilor de hipertensiune arterială pulmonară Tabelul 14 Caracteristicile diagnosticului pacienților cu diferite forme de hipertensiune pulmonară Tabelul 15 Clasificarea Organizației Mondiale a Sănătății a stării funcționale a pacienților cu hipertensiune pulmonară
Tabelul 16 Evaluarea cuprinzătoare a riscului în hipertensiunea arterială pulmonară (model cu trei straturi)
Tabelul 17 Evaluarea sugerată și momentul pentru urmărirea pacienților cu hipertensiune arterială pulmonară
Tabelul 18 Variabilele folosite pentru a calcula instrumentul de evaluare a riscului simplificat cu patru straturi
Tabelul 19 Dozarea medicamentelor pentru hipertensiunea arterială pulmonară la adulți
Tabelul 20 Criteriile pentru transplantul pulmonar și listarea pacienților cu hipertensiune arterială pulmonară
Tabelul 21 Clasificarea clinică a hipertensiunii arteriale pulmonare asociate cu boala congenitală a inimii
Tabelul 22 Utilizarea terapiilor pentru hipertensiunea arterială pulmonară la copii
Tabelul 23 Fenotiparea pacienților și probabilitatea pentru boala inimii stângi ca fiind cauza hipertensiunii pulmonare
Tabelul 24 Hipertensiunea pulmonară cu mecanisme neclare și/sau multifactoriale

Lista de figuri

Figura 1 Ilustrație centrală
Figura 2 Simptome la pacienții cu hipertensiune pulmonară
Figura 3 Semne clinice la pacienții cu hipertensiune pulmonară
Figura 4 Parametri transtoracici ecocardiografici în evaluarea hipertensiunii pulmonare
Figura 5 Probabilitatea ecocardiografică a hipertensiunii pulmonare și recomandări pentru o evaluare suplimentară
Figura 6 Algoritm diagnostic pentru pacienții cu dispnee inexplicabilă și/sau suspectați de hipertensiune pulmonară
Figura 7 Fiziopatologie și ținte terapeutice actuale ale hipertensiunii arteriale pulmonare (grupul 1)
Figura 8 Algoritm de testare a vasoreactivității la pacienții cu diagnostic presupus de hipertensiune arterială pulmonară idiopatică, ereditară sau asociată cu medicamente
Figura 9 Algoritm de tratament pentru hipertensiunea arterială pulmonară bazat pe dovezi pentru pacienții cu hipertensiune pulmonară idiopatică, ereditară, asociată cu medicamente sau cu boli de țesut conjunctiv
Figura 10 Hipertensiune pulmonară neonatală și pediatrică vs. hipertensiune pulmonară la adulți Figura 11 Fiziopatologie a

hipertensiunii pulmonare asociate cu boala de inimă stângă (grupul 2)
Figura 12 Fiziopatologie a hipertensiunii pulmonare asociate cu boala pulmonară (grupul 3)
Figura 13 Strategie diagnostică în hipertensiunea pulmonară tromboembolică cronică
Figura 14 Strategie de management în hipertensiunea pulmonară tromboembolică cronică
Figura 15 Suprapunere în tratamente/abordări multimodalitate în hipertensiunea pulmonară tromboembolică cronică
Figura 16 Schema centrului de hipertensiune pulmonară

Abrevieri si acronime

6MWD	Distanța parcursă în 6 minute de mers pe jos
6MWT	Testul de mers pe jos de 6 minute
ABG	Analiza gazelor sanguine arteriale
ACEi	Inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei
ALAT	Alanin aminotransferază
ARB	Blocant al receptorilor angiotensinici
ARNI	Inhibitor al receptorilor angiotensinici
ASAT	Aspartat aminotransferază
ASIG	Grupul de Interes Australian pentru Sclerodermie
BNP	Peptid natriuretic cerebral
BPA	Angioplastia pulmonară cu balon
BPD	Displazia bronhopulmonară
CAMPHOR	Evaluarea Rezultatelor Hipertensiunii Pulmonare Cambridge
CCB	Blocant al canalelor de calciu
CDH	Hernie diafragmatică congenitală
cGMP	Monofosfatul guanozin ciclic
CHD	Boli cardiace congenitale
CI	Index cardiac; Interval de încredere
MRI	Imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă
CO	Debitul cardiac
COMPERA	Registrul comparativ și prospectiv al terapiilor de început pentru hipertensiunea pulmonară
BPOC	Boala pulmonară obstructivă cronică
CpcPH	Hipertensiune pulmonară combinată post și pre-capilară
CPET	Testarea exercițiului cardiopulmonar
CPFE	Fibroza pulmonară combinată și emfizem
CT	Tomografie computerizată
CTD	Boală de țesut conjunctiv
CTEPD	Boală trombo-embolică pulmonară cronică
CTEPH	Hipertensiune pulmonară tromb-embolică cronică
CTPA	Angiografie pulmonară prin tomografie computerizată
DECT	Tomografie computerizată cu energie dual
DLCO	Capacitatea de difuzie pulmonară pentru monoxidul de carbon
DPAH	Hipertensiune arterială pulmonară indusă de droguri sau toxine
dPAP	Presiunea arterială pulmonară diastolică
DPG	Gradientul de presiune diastolică
DSA	Angiografia de subtracție digitală
ECG	Electrocardiogramă
ECMO	Oxigenare extracorporeală cu membrană
EHJ	Jurnalul European al Inimii
EMA	Agenția Europeană a Medicamentului
EOV	Ventilația oscilatorie la efort
ERA	Antagonist al receptorului endotelinic
ERJ	Jurnalul Respirator European
ERN	Rețeaua Europeană de Referință
ERN-LUNG	Rețeaua Europeană de Referință pentru boli respiratorii rare
ERS	Societatea Europeană de Respirație
ESC	Societatea Europeană de Cardiologie
EtD	Dovezi pentru decizie FPHR Registrul Francez al Hipertensiunii Pulmonare
FVC	Capacitate vitală forțată
GRADE	Gradarea recomandărilor, evaluarea, dezvoltarea și evaluarea
HAART	Terapie antiretroviral foarte activă
Hb	Hemoglobină
HF	Insuficiența cardiacă
HFpEF	Insuficiența cardiacă cu fracția de ejecție păstrată
HIV	Virusul imunodeficienței umane
HPAH	Hipertensiune arterială pulmonară ereditară
HPS	Sindrom hepatopulmonar
HR	Raport de risc
HR-QoL	Calitatea vieții legate de sănătate
ICU	Unitatea de terapie intensiva
IgG4	Imunoglobulina G4
ILD	Boală pulmonară interstițială
IPAH	Hipertensiunea arterială pulmonară idiopatică
IpcPH	Hipertensiune pulmonară post-capilară izolată
Receptorul IP	Receptorul pentru Prostaciclina 12

ISWT	Testul incremental de mers cu naveta
i.v.	Intravenos
LA	atriul stâng
LAS	Scorul de alocare a plămânilor
LHD	Boala cordului stâng
LTx	Transplant pulmonar
LV	Ventricul stâng/ventriculul stâng
LVAD	Dispozitiv de asistare a ventriculului stâng
mPAP	Presiunea arterială medie pulmonară
RM	Rezonanță magnetică
IRM	Imagistică prin rezonanță magnetică
NOAC	Anticoagulant oral de generație nouă
NT-proBNP	Peptidul natriuretic cerebral pro-N terminal
OR	Raport de șanse
PA	Artera pulmonară
PAC	Complianța arterială pulmonară
PaO2	Presiunea parțială a oxigenului arterial
PaCO2	Presiunea parțială a dioxidului de carbon arterial
PADN	Denervarea arterei pulmonare
PAH	Hipertensiunea arterială pulmonară
PAH-CTD	Hipertensiunea arterială pulmonară asociata cu boala de tesut conjunctiv
PAH-SSc	Hipertensiunea arterială pulmonară asociata cu scleroza sistemica
PAH-SYMPACT	Hipertensiunea arterială pulmonară – Simptome si Impact
PAVM	Malformatie arterio-venoasa pulmonara
PAWP	Presiunea incluziunii arterei pulmonare
PCH	Hemangiomatoza capilară pulmonară
PDE5i	Inhibitor de fosfodiesterază 5
PE	Embolie pulmonară
PEA	Endarterectomia pulmonară
PET	Tomografie cu emisie de pozitroni
PETCO2	Presiunea parțială a dioxidului de carbon in aerul expirat
PFT	Testul de funcție pulmonară
PH	Hipertensiunea pulmonară
PH-LHD	Hipertensiunea pulmonară asociată cu boala cordului stâng
PICO	Populație, Intervenție, Comparator, Rezultat
PoPH	Hipertensiunea portopulmonară
PPHN	Hipertensiunea pulmonară persistentă a nou-născutului
PVOD	Boala veno-ocluzivă pulmonară
PVRI	Indexul rezistenței vasculare pulmonare
QI	Indicator de calitate
Qp/Qs	Fluxul sanguin pulmonar/fluxul sanguin sistemic
RA	Atriu drept/atrial drept
RAP	Presiunea atrială dreaptă
RCT	Studiu clinic randomizat controlat
REVEAL	Registrul de evaluare a managementului bolii hipertensiunii arteriale pulmonare timpurii și pe termen lung
RHC	Cateterismul cardiac drept
RR	Risc relativ
RV	Ventrul drept/ventricular drept
VEF	Fracția de ejecție a ventriculului drept
RV-FAC	Schimbarea fracțională a zonei ventriculare drepte
RVOT AT	Timpul de accelerare al tractului de evacuare ventricular drept
SaO2	Saturația arterială de oxigen
SCD	Boala celulară falciformă
sGC	Guanilat ciclaza solubilă
SGLT-2i	Inhibitor de cotransportator de sodiu-glucoză 2
SLE	Lupusul eritematos sistemic
SPAHR	Registrul suedez al hipertensiunii arteriale pulmonare
sPAP	Presiunea arterială pulmonară sistolică
SPECT	Tomografie computerizată cu emisie de fotoni singur
SSc	Sclerodermia sistemică
Sc	subcutanat
SV	Volumul sistolic
SVI	Indexul de volum sistolic
SvO2	Saturația de oxigen venoasă mixtă
TAPSE	Excursia sistolică a planului anular tricuspid
TGF-β	Factorul de creștere transformator beta
TPR	Rezistența pulmonară totală
TR	Regurgitarea tricuspidiană
TRPG	Gradientul de presiune al regurgitării tricuspidiene
RV	Ventricul drept
TSH	Hormonul tiroidian stimulator
V/Q	Ventilare perfuzie
VE/VCO2	Echivalent ventilator pentru dioxid de carbon
VKA	Antagonist al vitaminei K
VO2	Consumul de oxigen
VO2/HR	Pulsul de oxigen
VTE	Tromboembolism venos
WHO-FC	Clasa funcțională a Organizației Mondiale a Sănătății
WSPH	Simpozionul mondial de hipertensiune pulmonară
WU	Unități Wood

1. Preambul

Ghidurile sintetizează și evaluează dovezile disponibile, cu scopul de a asistarea profesioniștii din domeniul sănătății în propunerea celor mai bune strategii de management pentru un anumit pacient cu o anumită afecțiune. Ghidurile și recomandările lor ar trebui să faciliteze luarea deciziilor medicale în practica zilnică. Cu toate acestea, ghidurile nu înlocuiesc relația pacientului cu medicul său. Deciziile finale referitoare la un anumit pacient trebuie luate de către medicul/ medicii curant, pe baza a ceea ce acesta/aceștia consideră a fi cel mai potrivit în circumstanțele date. Aceste decizii se iau, după caz, implicând atât pacientul cat si aparținătorul.

Ghidurile sunt destinate utilizării de către profesioniștii din domeniul sănătății. Pentru a se asigura ca toți medicii au acces la cele mai recente recomandări, atât Societatea Europeană de Cardiologie (ESC) cat și Societatea Europeană de Pneumologie (ERS) publica ghidurile gratuit în propriile jurnale. ESC și ERS avertizează cititorii non-medici că limbajul tehnic poate fi interpretat greșit și declina orice responsabilitate în acest sens.

In ultimii ESC si ERS au emis numeroase ghiduri. Datorită impactului lor asupra practicii clinice, au fost stabilite criterii de calitate pentru a asigura transparenta deciziilor pentru utilizator. Ghidul de procedura ERS și ESC pentru formularea și emiterea recomandărilor de practică clinică poate fi găsit pe site-ul web al societăților sau jurnalelor (https://www.escardio.org/Guidelines respectiv https://openres.ersjournals.com/content/8/1/00655-2021). Ghidurile ESC și ERS reprezintă poziția oficială a ESC și ERS cu privire la un anumit subiect și sunt actualizate periodic.

Grupul de experți al ghidului in cauza a fost compus dintr-un număr egal de membri ERS și ESC, incluzând reprezentanți din subgrupurile de specialități relevante implicate în îngrijirea medicală a pacienților cu această patologie.

Experții comisiilor de redactare și revizuire au furnizat declarații de interes pentru toate relațiile care ar putea fi percepute ca surse reale sau potențiale de conflict de interese. Declarațiile lor de interes au fost revizuite conform regulilor ESC pentru declarații de interes și pot fi găsite pe site-ul ESC (http://www.escardio.org/Guidelines). Ele au fost compilate într-un raport și publicate într-un document suplimentar al ghidurilor. Acest proces asigură transparență. Orice modificări ale declarațiilor de interes apărute în timpul perioadei de redactare au fost notificate către ESC și actualizate. Grupul de lucru a primit întregul său sprijin financiar de la ESC și ERS, fără niciun fel de implicare a industriei farmaceutice.

Comitetul ESC al Ghidurilor de Practică Clinică (CPG) și Directoratul Ghidurilor ERS care raportează Consiliul științific al ERS supraveghează și coordonează pregătirea noilor ghiduri. Aceste ghiduri au fost supuse unei revizuiri ample de către Comitetul CPG ESC, Grupului de lucru ERS si de către experți externi. Ghidurile au fost dezvoltate după o analiză atentă a cunoștințelor științifice și medicale și a dovezilor disponibile la momentul redactării. După ce au fost revizuite, ghidurile au fost semnate de către toți experții din grupul de lucru. Documentul finalizat a fost semnat de către CPG ESC și aprobat de Comitetul Executiv al ERS înainte de a fi publicate simultan în European Heart Journal (EHJ) și European Respiratory Journal (ERJ). Decizia de a publica ghidul in ambele a fost luata pentru a asigura o diseminare adecvată a recomandărilor atât în domeniul cardiologiei, cât și în cel al pneumologiei.

Sarcina de a dezvolta ghidurile ESC/ERS a inclus și crearea unor instrumente educaționale și programe de implementare a recomandărilor, inclusiv versiuni de ghiduri de buzunar, slide-uri rezumat și o versiune electronică pentru aplicații digitale (smartphone-uri etc.). Aceste versiuni sunt prescurtate și, prin urmare, pentru informații detaliate, utilizatorul ar trebui să acceseze întotdeauna versiunea full-text a ghidurilor, care este disponibila gratuit pe site-urile web ale ESC și ERS, și găzduite de site-urile EHJ și ERJ. Societățile Naționale de Cardiologie sunt încurajate să endorseze, să adopte, să traducă, si sa implementeze toate ghidurile Societățile naționale de pneumologie sunt de asemenea încurajate să împărtășească aceste ghiduri cu membrii lor și să dezvolte un rezumat sau editoriale în propria limbă, dacă este cazul. Sunt necesare programe de implementare pentru că s-a demonstrat că rezultatul bolii poate fi influențat favorabil de aplicarea minuțioasă a recomandărilor clinice.

Profesioniștii din domeniul sănătății sunt încurajați să urmeze Ghidurile ESC/ERS pe deplin atunci când își exercită raționamentul clinic, precum și în determinarea și implementarea strategiilor medicale preventive, diagnostice sau terapeutice. Cu toate acestea, ghidurile ESC/ERS nu anulează, în niciun fel, responsabilitatea individuală a profesioniștilor din domeniul sănătății de a lua decizii adecvate și corecte in concordanta cu starea de sănătate a fiecărui pacient sau sa se consulte atunci cand este cazul/necesar cu pacienul sau cu apartinatorul pacientului. Este și responsabilitatea profesioniștilor din domeniul sănătății de a verifica regulile și reglementările aplicabile medicamentelor și dispozitivelor medicale la momentul prescrierii și, după caz, să respecte regulile etice ale profesiei lor în fiecare țară.

Utilizarea medicației în afara prospectului poate fi prezentată în aceste ghiduri dacă un nivel suficient de evidenta arată că poate fi luat în considerare din punct de vedere medical in cazul unei anumite afecțiuni și dacă pacienții ar putea beneficia din terapia recomandată. Cu toate acestea, deciziile finale privind un pacient individual trebuie să fie făcute cu responsabilitate de către medicul curant , acordând o atenție deosebită:

• Situația specifică a pacientului. În acest sens, se precizează că, cu excepția cazului în care reglementările naționale prevăd altfel, utilizarea medicamentelor off-label ar trebui limitată la situațiile în care este în interesul pacientului să facă acest lucru, în ceea ce privește calitatea,
siguranța și eficacitatea îngrijirii și numai după ce pacientul a fost complet informat si si-a OFERIT consimțământul informat.

• Reglementări sanitare specifice fiecărei țării, indicațiile agențiilor guvernamentale de reglementare a medicamentelor și regulile etice la care profesioniștii din domeniul sănătății sunt supusi, acolo unde este cazul.

1. Introducere

Hipertensiunea pulmonară (PH) reprezintă o entitate fiziopatologică care se asociază cu mai multe afecțiuni clinice atât din sfera cardiovasculara cat si din cea respiratorie. PH necesită un management complex caracterizat de o abordare holistică și multidisciplinară, precum si de implicarea activă a pacienților. Eficientizarea îngrijirii pacienților cu PH în practica zilnica este o cerință provocatoare, dar esențială pentru managementul corect al acestei afecțiuni. În ultimii ani, s-au înregistrat progrese substanțiale în identificarea și managementu PH, iar noi dovezi au fost integrate în timp util în această a patra ediție a Ghidurilor ESC/ERS pentru diagnosticul și
tratamentul hipertensiunii pulmonare. Pentru a reflecta multidisciplinaritatea gestionarii pacienților cu PH, grupul de lucru a fost compus din cardiologi, pneumologi, un chirurg toracic, metodologi și pacienți. Acest ghid este cuprinzător, acoperind

întregul spectru al PH, cu accent pe diagnosticul și tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare (PAH) și hipertensiunii pulmonare tromboembolice cronice (CTEPH).

1.1. Ce este nou?

Una dintre cele mai importante propuneri ale Simpozionului Mondial de Hipertensiune Pulmonară (WSPH) Ed. 6 a fost reconsiderarea definiției hemodinamice a hipertensiunii pulmonare.1 După o evaluare atentă, noile definiții ale PH au fost endorsate și dezvoltate în aceste ghiduri incluzând nivelul cut-off revizuit pentru rezistența vasculară pulmonară (PVR) și o definiție pentru hipertensiunea pulmonara de efort.

Clasificarea PH a fost actualizată incluzând repoziționarea pacienților cu hipertensiune arterială pulmonară idiopatică (IPAH) cu test de vasoreactivitate pozitiv, revizuirea grupului 5, repoziționarea hipertensiunii pulmonare asociata limfangioleiomiomatozei în grupul 3.

In ceea ce privește diagnosticul HP, a fost elaborat un nou algoritm cu scopul detectării mai rapide a HP în comunitate. În plus, se recomandă redirecționarea rapidă a pacienților cu risc ridicat sau complex. Sunt propuse și strategii de screening.

Tabelul de stratificare a riscului a fost extins pentru a include indici ecografici prognostici adiționali și de imagistică prin rezonanta magnetică (cMRI). Recomandările pentru terapiile farmacologice inițiale au fost simplificate, bazându-se pe modelul multiparametric de risc revizuit în trei straturi pentru a înlocui clasificarea funcțională. La urmărire, se propune acum un instrument de evaluare a riscului în patru straturi, bazat pe nivelele revizuite de tăiere pentru clasa funcțională a Organizației Mondiale a Sănătății (WHO-FC), distanța de mers 6 minute (6MWD) și peptidul N-terminal pro-cerebral natriuretic (NT-proBNP), categorisind pacienții ca fiind cu risc scăzut, intermediar-scăzut, intermediar-ridicat sau ridicat.

Algoritmul de tratament al HP a fost modificat, evidențiind importanța comorbidităților cardiopulmonare, evaluarea riscului atât la diagnostic cât și in evoluție și importanța terapiilor combinate.

Strategiile terapeutice în timpul urmăririi au fost bazate pe modelul in patru straturi, conceput pentru a facilita luarea de decizii mai fine.

Recomandările privind gestionarea PAH asociată cordului stâng (PH-LHD) și bolii pulmonare au fost actualizate, incluzând o nouă definiție hemodinamică a PH severe la pacienții cu boală pulmonară.

În grupul 4 a fost introdus termenul de boală pulmonară trombembolică cronică (CTEPD) cu sau fără hipertensiune pulmonara, recunoscând prezența simptomelor similare, a defectelor de perfuzie și a obstrucțiilor fibrotice organizate la pacienții cu sau fără hipertensiune pulmonara in repaus. Tratamentul intervențional prin angioplastie pulmonară cu balon (BPA) în combinație cu terapia medicală a fost upgradat în algoritmul terapeutic al CTEPD.

S-au prezentat standarde noi pentru centrele de hipertensiune pulmonara iar pentru prima dată, reprezentanții pacienților au fost implicați activ în elaborarea acestor ghiduri. S-au selectat și abordat întrebări cu consecințe directe pentru medici în ceea ce privește fiecare subgrup, respectiv: strategia inițială de tratament pentru grupul 1 PH (Population, Intervention, Control, Outcome [PICO] 1); utilizarea inhibitorilor de fosfodiesterază 5 oral (PDE5is) pentru tratamentul grupului 2 PH (PICO II); utilizarea PDE5is pentru tratamentul grupului 3 PH (PICO III); și utilizarea medicamentelor pentru PH înainte de BPA pentru tratamentul grupului 4 PH (PICO IV). Aceste întrebări au fost considerate importante deoarece: cele mai multe registre contemporane de PH descriu utilizarea variabilă a monoterapiei și terapiei combinate; serii mari de cazuri arată utilizarea extinsă a PDE5is în grupul 2 PH, în ciuda unei recomandări de clasa III în Ghidurile ESC/ERS din 2015 pentru diagnosticul și tratamentul hipertensiunii pulmonare; Serii mari de cazuri arată utilizarea extinsă a PDE5i în grupul 3 PH, în ciuda unei recomandări de clasa III în Ghidurile ESC/ERS din 2015 pentru diagnosticul și tratamentul hipertensiunii pulmonare; și nu există o indicație clară pentru terapia cu medicamente destinate PH la pacienții cu CTEPH inoperabile înainte de BPA.

Nou sau Revizuit	Recomandare în versiunea 2015	Clasa	Recomandare în versiunea 2022	Clasa
Cateterismul de cord drept (RHC) si testele de vasoreactivitate – Tabelul 1 de Recomandari				
N			Se recomandă ca RHC să cuprindă un set complet de măsurători haemodinamice și să fie efectuat conform unor protocoale standardizate.	I
R	Adenozina ar trebui să fie prima varianta luată în considerare pentru efectuarea testării vasoreactivității ; ca alternativă se poate folosi Iloprost inhalator	IIa	Oxidul nitric inhalator, iloprost inhalator sau epoprostenol i.v. sunt recomandate pentru efectuarea testării vasoreactivității	I
Strategia diagnostică – Tabelul 2 de Recomandari				
N			Se recomandă atribuirea unei probabilități ecocardiografice de hipertensiune pulmonară, bazată pe o viteza a jetului de regurgitare tricuspidiană (TRV) anormala și prezența altor semne ecocardiografice sugestive de hipertensiune pulmonară (vezi tabelul 10).	I
N			Se recomandă menținerea pragului actual pentru viteza jetului de regurgitare tricuspidianăa (> 2.8 m/s) pentru stabilirea probabilității ecocardiografice de hipertensiune pulmonară, conform definiției hemodinamice actualizate.	I
N			În funcție de probabilitatea hipertensiunii pulmonare evaluata ecocardiografic, se pot lua în considerare alte teste în contextul clinic (ex simptome și factori de risc sau condiții asociate PAH/CTEPH).	IIa

N			**La pacienții simptomatici cu probabilitate intermediară de hipertensiune pulmonară ecocardiografic, se poate lua in considerare testul cardio-pulmonar de efort (CPET) pentru a determina mai bine probabilitatea de hipertensiune pulmonară.**	IIb
Screeningul și îmbunătățirea detecției hipertensiunii pulmonare arteriale si hipertensiunii pulmonare cronice trombo-embolice – Tabelul 3 de recomandări				
N			La pacienții cu SS, se recomanda evaluarea anuală a riscului de a dezvolta PAH	I
R	Ecocardiografia de repaus este recomandată ca screening test la pacienții asimptomatici cu SS, urmat de screening anual prin ecocardiografie, DLCO și biomarkeri	I	La pacienții adulți cu SS cu durata a bolii de > 0,3 ani, un FVC ≥40% și un DLCO < 60%, algoritmul DETECT este recomandat pentru a identifica pacienții asimptomatici cu PAH	I
N			La pacienții cu SS la care dispneea rămâne inexplicabila în urma evaluării non-invazive, se recomanda RHC pentru excluderea PAH	I
N			Evaluarea riscului de a avea PAH, pe baza evaluării dispneei, în combinație cu ecocardiografia sau PFT + BNP/NT-proBNP, ar trebui luate în considerare în pacienții cu SS	IIa
N			Politicile de evaluare a riscului de a avea PAH ar trebui să fie luate în considerare în spitalele care gestionează pacienți cu SS	IIa
R	RHC este recomandat în toate cazurile cu suspiciune de PAH asociata cu CTD	I	La pacienții simptomatici cu SS, ecocardiografia de efort sau CPET sau CMR pot fi luate în considerare pentru a ajuta decizia de a efectua RHC	IIb
N			La pacienții cu CTD cu caracteristici de overlap cu SS, poate fi luată în considerare evaluarea anuală a riscului de PAH	IIb
R	La supraviețuitorii EP care prezinta dispnee de efort, ar trebui luat in considerare CTEPH	IIa	La pacienții cu dispnee persistentă sau la debut sau cu limitarea capacității de efort după PE, se recomanda evaluare diagnostica suplimentara pentru a evalua CTEPH/CTEPD	I
N			Pentru pacienții simptomatici cu defecte de perfuzie pulmonara după mai bine de 3 luni de anticoagulare pt PE acut, trimiterea către un centru PH/CTEPH este recomandata după luarea în considerare a rezultatelor ecocardiografiei, BNP/NT-proBNP-ului și/sau CPET-ului	I
N			Consilierea privind riscul de PAH și screening-ul anual este recomandat persoanelor testate pozitiv pentru mutații care cauzează PAH și rudelor de gradul I ale acestor pacienți cu HPAH	I
N			La pacienții trimiși pentru transplant hepatic, ecocardiografia este recomandată ca test de screening pentru PH	I
N			Teste suplimentare (ecocardiografie, BNP/NT-proBNP, PFT și/sau CPET) ar trebui luate în considerare la pacienții simptomatici CTD, hipertensiune portală sau HIV ca screening pentru PAH	IIa
Evaluarea severității bolii si riscului de deces la pacienții cu hipertensiune pulmonara arterială – Tabelul 4 de Recomandări				
N			Pentru stratificarea riscului la momentul diagnosticului, este recomandata utilizarea unui model cu trei straturi (risc scăzut, intermediar și ridicat), luând în considerare toate datele disponibile inclusiv hemodinamica	I
N			Pentru stratificarea riscului în timpul urmăririi, se recomanda utilizarea unui model cu patru straturi (scăzut, intermediar–scăzut, intermediar– risc ridicat și ridicat) pe baza OMS-FC, 6MWD și BNP/NT-proBNP, cu luarea in calcul a unor variabile suplimentare după caz	I
R	Obținerea/menținerea unui profil de risc intermediar ar trebui considerat ca răspuns inadecvat la tratament pentru majoritatea pacienților cu PAH	IIa	În unele etiologii ale PAH și la pacienții cu comorbidități, optimizarea terapiei ar trebui să fie luata în considerare la nivel individual, acceptând că obținerea unui profil de risc scăzut nu este întotdeauna posibilă	IIa

Măsuri generale și circumstanțe speciale – Tabelul 5 de Recomandări				
R	Antrenamentul fizic supravegheat ar trebui luat în considerare la pacienți cu PAH decondiționați fizic aflați sub tratament medicamentos	**IIa**	Antrenamentul fizic supravegheat este recomandat pacienților cu PAH aflați sub terapie medicamentoasa	I
R	Se recomandă imunizarea pacienților cu PAH împotriva gripei infecției pneumococice	**I**	Se recomandă imunizarea pacienților cu PAH împotriva SARS-CoV-2, Gripei si Streptococcus pneumoniae	I
R	Corectarea anemiei și/sau a carentei de fier poate fi luata în considerare la pacienții cu PAH	**IIb**	În prezența anemiei feriprive, corectarea corectarea de fier este recomandată la pacienții cu PAH	I
N			În absența anemiei, repletia cu fier poate fi luata in considerare la pacienții cu PAH si deficit de fier	IIb
R	Tratamentul anticoagulant oral poate fi luat în considerare la pacienții cu IPAH, HPAH și PAH din cauza utilizării anorexigenilor	**IIb**	Anticoagularea nu este în general, recomandată la pacienți cu PAH, dar poate fi luată în considerare la nivel individual	IIb
R	Utilizarea inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei, antagoniștilor de receptorilor ai angiotensinei-2, beta-blocantelor și ivabradinei nu este recomandată la pacienții cu PAH cu excepția cazurilor in care sunt necesare pentru tratamentul comorbidităților (eg. hipertensiune arterială, boală coronariană sau IC stângă)	**III**	Utilizarea IECA, ARB, ARNI, iSGLT-2, BB, sau ivabradinei nu este recomandată la pacienții cu PAH cu excepția cazului în care sunt necesare pentru tratamentul comorbidităților (eg. hipertensiune arterială, boală coronariană, IC stângă sau aritmii)	III
R	Ar trebui luată în considerare administrarea de O2 în timpul zborului pacienților din OMS-FC III si IV si celor cu presiunea arteriala a O2 din sânge în mod constant, 8 kPa (60 mmHg)	**IIa**	Pacienților cu necesar de oxigen la domiciliu sau cu presiunea arteriala a O2 de 8 kPa (60mmHg) la nivelul marii li se recomandă administrarea de O2 în timpul zborului	I
R	În chirurgia electivă, mai degrabă epidurală decât generală ar trebui preferată anestezia ori de câte ori este posibil	**IIa**	Pentru intervenții care necesită anestezie, evaluarea multidisciplinara într-un centru terțiar de HTP pentru a evalua riscul/beneficiu ar trebui luata în considerare	IIa
Femeile si potentialul fertile – Tabelul 6 de Recomandari				
R	Se recomandă ca pacienții cu PAH să evite sarcina	**I**	Se recomandă femeilor cu PAH aflate la vârsta fertilă sa fie consiliate la momentul diagnosticului despre riscurile și incertitudinile asociate sarcinii; aceasta ar trebui să includă sfaturi împotriva conceperii, și oferirea consilierii psihologic daca este necesar	I
N			Se recomandă ca femeilor cu PAH aflate la vârsta fertilă să le fie furnizate sfaturi clare privind contracepția, având în vedere nevoile individuale ale pacientei, dar recunoscând că implicațiile eșecului contraceptiv sunt semnificative	I
N			Se recomandă ca femeile cu PAH care au în vedere sarcina sau care rămân însărcinate sa primească prompt consiliere într-un centru HTP cu experiență pentru a facilita sfatul genetic și luarea deciziei informate și a oferi suport psihologic pacienților și familiilor acestora acolo unde este nevoie	I
N			Pentru femeile cu PAH la care se practica întreruperea de sarcina, aceasta se recomandă ca să fie efectuată în centrele HTP, cu suport psihologic acordat pacientei și familiei acesteia	I
N			Pentru femeile cu PAH care doresc să aibă copii, pot fi luate in considerare, acolo unde cazul permite, adopția și maternitatea surogat cu consiliere genetica pre- concepție	IIb
N			Având in vederea raportării potențialului teratogen al antagoniștilor receptorilor de endotelină și riociguatului, aceste medicamente nu sunt recomandate în timpul sarcinii	III

Tratamentul pacienților vasoreactivi cu hipertensiune arteriala pulmonara idiopatica, ereditara, si drug-associated – Tabelul 7 de Recomandări				
R	Se recomandă continuarea dozelor mari de BCC la pacienții cu IPAH, HPAH și DPAH în OMS-FC I sau II cu ameliorare hemodinamică marcată (aproape normalizare)	I	Se recomandă continuarea dozelor mari de BCC la pacienții cu IPAH, HPAH sau DPAH în WHO-FC I sau II cu ameliorare hemodinamică marcată (mPAP < 30 mmHg și PVR < 4 WU)	I
N			La pacienții cu un test de vasoreactivitate pozitiv dar răspuns insuficient pe termen lung la BCC care solicită terapie suplimentară, continuarea terapiei cu BCC ar trebui luata în considerare	IIa
Tratamentul pacienților nonvasoreactivi cu hipertensiune arteriala pulmonara idiopatica, ereditara și drug-associated care nu asociază comorbidități cardiovasculare – Tabelul 8 de Recomandări				
N			La pacienții cu IPAH/HPAH/DPAH care prezintă risc crescut de deces, ar trebui luata in considerare terapie inițială combinată cu un PDE5i, un ERA și analog al prostaciclinei iv sau sc	IIa
N			La pacienții cu IPAH/HPAH/DPAH care prezintă risc mediu-scăzut de deces în timp ce primesc ERA/ PDE5i, ar trebui luata in considerare adăugarea de selexipag	IIa
N			La pacienții cu IPAH/HPAH/DPAH care prezintă risc mediu-înalt sau ridicat de deces in timp ce primesc ERA/PDE5i, ar trebui luata in considerare adăugarea de analogi ai prostaciclinei iv/sc și trimitere pentru evaluarea in vederea transplantului pulmonar (LTx)	IIa
N			La pacienții cu IPAH/HPAH/DPAH care prezintă risc mediu-scăzut de deces în timp ce primesc ERA/ PDE5i, poate fi luata in considerare trecerea de la PDE5i la riociguat	IIb
Terapia medicamentoasă combinată orală inițială a pacienților cu hipertensiune arteriala pulmonara idiopatica, ereditara si drug-associated care nu asociază comorbidități cardiovasculare – Tabelul 9 de Recomandări				
R	Ambrisentan + Tadalafil	I	Se recomanda terapia inițială combinată cu ambrisentan și tadalafil	I
N			Se recomanda terapie inițială combinată cu macitentan si tadalafil	I
R	Alt ERA +PDE-5i	IIa	Ae trebui luată in considerare terapia inițială combinata cu alt ERA sau PDE5i	IIa
N			Terapia inițială combinata cu macitentan, tadalafil și selexipag nu este recomandată	III
Terapia medicamentoasa secvențială a pacienților cu hipertensiune arteriala pulmonară idiopatică, ereditară și drug-associated – Tabelul 10 de Recomandări				
N			Se recomandă ca escaladarea tratamentului să se bazeze pe riscul evaluat și strategiile generale de tratament (vezi algoritm de tratament)	I
R	Macitentan adăugat la Sildenafil	I	Se recomanda adăugarea de macitentan la PDE5i sau analogilor de prostaciclină orali/inhalatori pentru a reduce riscul de morbi/mortalitate	I
N			Se recomanda adăugarea de treprostinil oral la monoterapie ERA sau PDE5i/ riociguat pentru a reducerea riscului de morbi/mortalitate	I
R	Bosentan adăugat la Sildenafil	IIb	Adăugarea de bosentan la sildenafil nu este recomandata pentru reducerea riscului de morbi/mortalitate	III
R	Riociguat adăugat la Bosentan	I	Adăugarea de riociguat la bosentan ar trebui să fie considerată pentru a îmbunătăți capacitatea de efort	IIa
Tratamentul pacienților non- vasoreactivi cu hipertensiune arterială pulmonară idiopatică, ereditară și drug-associated care asociază comorbidități cardiovasculare – Tabelul 11 de Recomandări				
N			La pacienții cu IPAH/HPAH/DPAH și comorbidități cardiopulmonare, ar trebui luata in considerare monoterapie inițială cu un PDE5i sau un ERA	IIa

N			La pacienții cu IPAH/HPAH/DPAH cu comorbidități cardiopulmonare care prezinta risc mediu sau ridicat de deces în timpul monoterapiei cu PDE5i sau ERA, poate fi luata in considerarea suplimentarea medicației pentru HTP la nivel individual	IIb
Eficacitatea managementului in terapie intensiva a hipertensiunii pulmonare – Tabelul 12 de Recomandări				
N			Atunci când se gestionează pacienții cu insuficiență cardiacă dreaptă în ATI, se recomanda implicarea medicilor cu expertiza, tratamentul factorilor cauzali și folosirea măsurilor de susținere vitala, incluzând substanțe inotrope și vasopresoare, managementul hidric și medicația pentru HTP în funcție de caz	I
N			Suportul mecanic circulator poate fi o opțiune pentru pacienți selectați ca punte către transplant sau spre recuperare ar trebui luate în considerare iar transferul interspitalicesc ar trebui luat in considerare dacă astfel de resurse nu sunt disponibile in unitatea actuala	IIa
Transplantul pulmonar – Tabelul 13 de Recomandări				
R	Transplantul pulmonar se recomanda imediat după constarea răspunsului clinic inadecvat la terapie medicala maximala	I	Se recomandă trimiterea candidaților potențial eligibili pentru evaluarea LTx atunci când au un răspuns inadecvat la terapia combinată orală, indicat printr-un risc intermediar-înalt sau ridicat sau printr-un scorul de risc REVEAL > 7	I
N			Se recomandă listarea pacienților pentru LTx care prezintă risc ridicat de deces sau scor de risc REVEAL ≥10 în ciuda terapiei medicale optimizate, inclusiv analogi ai prostaciclinei sc sau iv	I
Hipertensiunea arterială pulmonară asociată cu droguri/medicamente sau toxine – Tabelul 14 de Recomandări				
N			Se recomandă să se pună diagnosticul de PAH indusă medicamentos sau asociată cu toxine la pacienții care au avut expunere relevantă și la care au fost excluse alte cauze de HTP	I
N			La pacienții cu suspiciune de PAH asociată cu medicamente sau toxine, se recomandă întreruperea agentului cauzal imediat, ori de câte ori este posibil	I
N			Terapia imediată a PAH ar trebui luată în considerare la pacienți care prezintă PAH cu risc mediu/înalt la diagnostic	IIa
N			Pacienții cu PAH cu risc scăzut trebuie reevaluați 3–4 luni după întreruperea medicamentului sau a toxinei suspectate, iar terapia PAH poate fi luată în considerare atunci când hemodinamica nu s-a normalizat	IIb
Hipertensiunea arterială pulmonară asociată bolilor de țesut conjunctiv – Tabelul 15 de Recomandări				
N			La pacienții cu PAH asociată CTD se recomandă tratamentul bolii subiacente conform ghidurilor în vigoare	I
Hipertensiunea arterială pulmonară asociată cu infecția cu virusul imunodeficienței umane – Tabelul 16 de Recomandări				
N			La pacienții cu PAH asociată infecției HIV, este recomandat tratamentul antiretroviral conform ghidurilor actuale	I
N			La pacienții cu PAH asociată infecției HIV, inițial trebuie luată în considerare monoterapia, urmată de combinație secvențială dacă este necesar, luând în considerare comorbiditățile și interacțiunile medicamentoase	IIa
Hipertensiunea arterială pulmonară asociată cu hipertensiunea portala – Tabelul 17 de Recomandări				
R	Evaluarea ecocardiografică pentru semne de HTP este recomandata la pacienții simptomatici	I	Ecocardiografia este recomandată la pacienții cu afecțiuni hepatice sau hipertensiune portală cu semne sau simptome sugestive pentru HTP și ca	I

	cu afecțiuni hepatice sau hipertensiune portală și la toți candidații pentru transplant hepatic		instrument de screening la pacienți evaluați pentru transplant hepatic sau sunt portosistemic transjugular	
R	Se recomandă ca algoritmul de tratament pentru pacienții cu alte forme de PAH se aplice pacienți cu PAH asociată hipertensiunii portale, luând în considerare severitatea bolii hepatice	I	La pacienții cu PAH asociată cu hipertensiune portală, trebuie luată în considerare monoterapia inițială, urmată de combinație secvențială dacă este necesar, luând în considerare boala hepatică de bază și indicația pentru transplant hepatic	IIa
R	Transplantul hepatic poate fi luat în considerare la pacienți selecționați care răspund bine la terapia PAH	IIb	Transplantul hepatic trebuie luat în considerare la nivel individual la pacienții cu PAH asociată hipertensiunii portale, atâta timp cât PVR este normală sau aproape normal sub terapia PAH	IIa
N			Medicamentele aprobate pentru PAH nu sunt recomandate pentru pacienții cu hipertensiune portală și HTP neclasificată (de ex. mPAP crescut, CO ridicat și un PVR normal)	III
Închiderea șuntului la pacienți cu raport de debite pulmonar/sistemic >1,5:1 bazat pe rezistență vasculară pulmonară calculată - Tabelul 18 de Recomandări				
N			La pacienții cu DSA, DSV sau PDA și un PVR <3 WU, se recomandă închiderea șunturilor	I
N			La pacienții cu DSA, DSV sau PDA și un PVR de 3-5 WU, închiderea șunturilor ar trebui luată în considerare	IIa
N			La pacienții cu DSA și un PVR > 5WU care scade la < 5 WU cu tratament de PAH, închiderea șuntului poate fi luată în considerare	IIb
N			La pacienții cu DSV sau PDA și un PVR >5 WU, închiderea șuntului poate fi luată în considerare după o evaluare atentă în centre specializate	IIb
N			La pacienții cu DSA și un PVR > 5 WU în ciuda tratamentului de PAH, închiderea șuntului nu este recomandată	III
Hipertensiunea arterială pulmonară asociată cu boli congenitale la adult – Tabelul 19 de Recomandări				
N			Evaluarea riscului este recomandată la pacienții cu PAH persistentă după închiderea defectului	I
N			Evaluarea riscului trebuie luată în considerare la pacienții cu Sindrom Eisenmenger	IIa
R	Bosentan este recomandat la pacienții OMS-FC III cu Sindrom Eisenmenger	I	Bosentan este recomandat la pacienții simptomatici cu Sindrom Eisenmenger pentru a îmbunătăți capacitatea de efort	I
R	Utilizarea tratamentului suplimentar cu fier poate fi luat în considerare la pacienții cu niveluri plasmatice scăzute ale feritinei	IIb	Tratamentul suplimentar cu fier trebuie luat în considerare la pacienții cu deficit de fier	IIa
R	Terapia medicamentoasă combinată poate fi luată în considerare la pacienți cu Sindrom Eisenmenger	IIb	La pacienții cu PAH secundară bolii cardiace congenitale corectate la adult, terapia combinată orală cu medicamente aprobate pentru PAH pentru ar trebui luata in considerare la pacienții cu risc scăzut și intermediar, în timp ce terapia combinată intravenoasă sau subcutana inițială, inclusiv analogii de prostaciclină trebuie luați în considerare pentru pacienți cu risc crescut	IIa
R	Terapia medicamentoasă combinată poate fi luată în considerare la pacienți cu sindrom Eisenmenger	IIb	La pacienții adulți cu BCC, inclusiv Sd. Eisenmenger , terapia combinată secvențială ar trebui să fie luată în considerare dacă pacienții nu îndeplinesc obiectivele tratamentului	IIa
N			La femeile cu sindrom Eisenmenger, sarcina nu este recomandată	III
R	Dacă sunt prezente simptome de hipervîscozitate, flebotomia cu înlocuirea izovolumică ar trebui luată în considerare, de obicei când hematocritul este de >65%	IIa	La pacienții cu sindrom Eisenmenger, nu este recomandată flebotomia de rutină pentru a reduce hematocritul crescut	III
Hipertensiunea arteriala pulmonara cu semne de implicare venoasa/capilara – Tabelul 20 de Recomandari				
R	Pentru diagnosticul PVOD/PCH este necesara o combinație formata din constatări clinice, examen fizic, bronhoscopie, și constatări radiologice	I	Pentru a diagnostica PAH cu semne de afectare venoasă și/sau capilară (PVOD/PCH) este necesara o combinație de constatări clinice și radiologice, EAB, PFT-uri și testarea genetică	I

N			La pacienții cu PVOD/PCH, utilizarea medicamentelor aprobate pentru PAH poate fi luată în considerare cu o monitorizare atentă a semnelor clinice și schimbului de gaze	IIb
N			Biopsia pulmonară nu este recomandată pentru a confirma un diagnostic de PVOD/PCH	III
Hipertensiunea pulmonară pediatrică – Tabelul 21 de Recomandări				
N			Se recomandă aplicarea algoritmului diagnostic, inclusiv a RHC și testarea vasoreactivității acută și tratarea copiilor cu HTP la centre cu expertiză specializata în HTP pediatric	I
R	Se recomandă conceperea unui algoritm diagnostic pentru diagnosticul și definirea grupului etiologic specific la pacienții cu HTP din populația pediatrica	I	La copiii cu HTP, o evaluare cuprinzătoare pentru confirmarea diagnosticului și etiologiei specifice este recomandata (asemănător cu cel la adulți, dar adaptat pentru vârstă)	I
N			Pentru confirmarea diagnosticului de HTP, se recomandă RHC, de preferință înainte de a iniția orice terapie pentru PAH	I
N			La copiii cu IPAH/HPAH, se recomandă testarea vasoreactivității acute pentru depistarea pacienților care ar putea beneficia de terapia cu blocante ale canalelor de calciu	I
N			Se recomandă definirea unui răspuns pozitiv la testarea acută a vasoreactivității la copii, similară cu cea de la adulții, prin reducerea mPAP ≥10 mmHg pentru a ajunge la un nivel absolut a mPAP ≤40 mmHg, cu o creștere sau menținerea CO constant	I
R	Se recomandă un algoritm terapeutic specific la pacienți copii cu HTP	I	La copiii cu PAH se recomandă o strategie terapeutică bazată pe stratificarea riscului si răspunsul la tratament, extrapolată din cea de la adulți, dar adaptata vârstei	I
R	Trebuiesc luati in considerare determinanții pediatrici specifici ai riscului	IIa	La copiii cu PAH se recomandă monitorizarea răspunsului la tratament prin evaluarea seriata a unui grup de date derivate din evaluarea clinică, ecocardiografică , markeri biochimici și teste de toleranță la efort	I
N			Atingerea și menținerea unui profil de risc scăzut ar trebui să fie considerată ca un răspuns adecvat la tratament la copiii cu PAH	IIa
N			Se recomandă examinarea sugarilor cu displazie bronhopulmonară pentru HTP	I
N			La sugarii cu (sau cu risc de) displazie bronhopulmonară și HTP, tratarea bolilor pulmonare, inclusiv hipoxia, aspirația și boala structurală a căilor respiratorii și optimizarea suportului respirator sunt recomandate înainte de a începe terapia PAH	I
N			La nou-născuți și sugari, ar trebui luată în considerare o abordare diagnostică și terapeutică a HTP distinctă de cea la copiii mai mari și adulți , având în vedere asocierea frecventa cu boala pulmonara vasculară dezvoltațională și parenchimatoasă	IIa
Hipertensiunea pulmonară asociată bolilor de cord stâng – Tabelul 22 de Recomandări				
N			In cazul pacienților cu HTP asociata cordului stâng RHC este recomandat dacă ajută la deciziile legate de management	I
N			RHC este recomandat la pacienții cu regurgitare tricuspidiana severă cu sau fără boala de cord stâng înainte de intervenția de reparare valvulara chirurgicala sau intervențională	I
R	Pacienții cu HTP asociata bolii de cord stâng și componenta precapilară severă indicată de un DPG ridicat și/sau un PVR ridicat ar trebui să fie îndrumați către un centru HTP pentru un algoritm diagnostic complet și o decizie individuală de tratamentâ=	IIa	Pentru pacienții cu boala de cord stâng și suspiciune de HTP cu caracteristici de o componentă precapilară severă și/sau markeri de disfuncție VD se recomanda redirectionarea către un centru HTP pentru completare diagnostică	I

N			La pacienții cu boală de cord stâng și CpcPH cu o componentă severă pre-capilară (de exemplu, PVR .5 WU), se recomandă abordarea individuală a tratamentului	I
N			Când pacienții cu HTP care asociază factori de risc multipli pentru boala de cord stâng, și care au o PAWP normală în repaus, dar anormală la efort sau la provocarea hidrică sunt tratați cu medicamente pentru HTP, se recomandă monitorizarea atentă	I
N			La pacienții cu HTP la RHC, o PAWP limită (13–15 mmHg) și caracteristici de HFpEF, testarea suplimentară de efort sau prin provocare hidrică pot fi luate in considerate pentru a depista HTP post-capilară	IIb
Hipertensiunea pulmonara asociata cu boala pulmonara si/sau hipoxia – Tabelul 23 de Recomandari				
R	Ecocardiografia este recomandată pentru evaluarea diagnostica noninvazivă a suspiciunii de HTP la pacienții cu boală pulmonară	I	Dacă exista suspiciunea de HTP la pacienții cu boală pulmonară, este recomandata efectuarea ecocardiografiei și interpretarea rezultatului in conformitate cu EAB-ul, testele funcționale respiratorii (PFT), inclusiv DLCO și imagistica CT	I
R	La pacienții cu HTP asociată bolii pulmonare se recomandă tratamentul optim al bolii pulmonare de bază, inclusiv terapia cu O2 de lungă durată la pacienții cu hipoxemie cronică	I	La pacienții cu boală pulmonară și suspiciune de HTP, se recomandă optimizarea tratamentului subiacent boli pulmonare și, acolo unde este indicat, hipoxemia, apneea de somn și/sau hipoventilația alveolară	I
R	Se recomandă redirecționarea pacienților cu semne ecocardiografice de HTP severă și/sau disfuncție ventriculară dreaptă severă către un centru de expertiză în HTP	I	La pacienții cu boală pulmonară și suspiciune de HTP severă, sau acolo unde există incertitudine cu privire la tratamentul HTP, se recomandă trimiterea către un centru HTP	I
N			La pacienții cu boală pulmonară și HTP severă, se recomandă abordarea terapeutică individuală	I
N			Se recomandă trimiterea pacienților eligibili cu boală pulmonară și HTP pentru evaluare în vederea transplantului pulmonar (LTx)	I
R	RHC nu este recomandat pentru suspiciunea de HTP la pacienți cu boală pulmonară, cu excepția cazului în care consecințele terapeutice sunt de așteptat (de exemplu, LTx, diagnostice alternative, cum ar fi PAH sau CTEPH și posibilă înscriere într-un studiu clinic)	III	La pacienții cu boală pulmonară și suspiciune de HP, RHC este recomandat dacă se așteaptă ca rezultatele să ajute deciziile legate de management	I
N			Treprostinilul inhalator poate fi luat în considerare la pacienții cu HTP asociat cu boala pulmonară interstițială (ILD)	IIb
N			Utilizarea ambrisentanului nu este recomandată la pacienții cu HTP asociată cu fibroza pulmonară idiopatică (IPF)	III
N			Utilizarea riociguatului nu este recomandată la pacienții cu HTP asociat cu pneumonie interstitiala idiopatică)IIP	III
Hipertensiunea pulmonară cronică trombo-embolică (CTEPH) și boala pulmonară cronică trombo-embolică (CTEPD) fără hipertensiune pulmonară – Tabelul 24 de Recomandări				
R	La toți pacienții cu CTEPH se recomandă anticoagularea pe tot parcursul vieții	I	Doze terapeutice anticoagulante pe tot parcursul vieții de sunt recomandate la toți pacienții cu CTEPH	I
N			Testarea pacienților pentru sindromul antifosfolipidic este recomandată la toți pacienții cu CTEPH	I
N			La pacienții cu CTEPH și sindrom antifosfolipidic, se recomandă anticoagularea cu AVK	I
R	Se recomandă ca toți pacienții cu CTEPH să primească evaluarea operabilității iar deciziile cu privire la alte strategii de tratament trebuie luate in cadrul echipei multidisciplinare	I	Se recomandă ca toți pacienții cu CTEPH să fie evaluați de o echipă CTEPH pentru evaluarea managementului multimodal	I
R	Endarterectomia pulmonara (PEA) chirurgicală este recomandat să se facă în condiții de stop circulator si hipotermie profundă in cazul pacienților cu HPTEC	I	PEA este recomandat ca tratament de electie la pacienții cu CTEPH și obstrucții fibrotice ale arterelor pulmonare accesibile chirurgical	I

R	Angioplastia cu balon (BPA) intervențională poate fi luată în considerare la pacienții care sunt inoperabili din punct de vedere tehnic sau prezintă un raport risc/ beneficiu nefavorabil pentru PEA	IIb	BPA este recomandată la pacienții care sunt tehnic inoperabili sau au HTP rezidual după PEA și obstacole distale eligibile pentru BPA	I
R	Riociguatul se recomandă pacienților simptomatici care au fost clasificați ca având CTEPH persistent/recurent după tratament chirurgical sau CTEPH inoperabil de către o echipa de experți in CTEPH care sa includă cel puțin un chirurg experiență in PEA	I	Riociguatul se recomandă pacienților simptomatici care au fost clasificați ca având CTEPH persistent/recurent după PEA	I
N			Se recomandă urmărirea pe termen lung după PEA și BPA, precum și a pacienților cu CTEPH si terapie medicamentoasa	I
N			Ar trebui luată în considerare o abordare multimodală a pacienților cu HTP persistenta după PEA și pentru pacienții cu CTEPH inoperabil	IIa
N			La pacienții cu CTEPH fără HTP, terapia anticoagulanta pe termen lung ar trebui luată în considerare la nivel individual	IIa
N			PEA sau BPA ar trebui luate în considerare în cazuri selecționate la pacienți simptomatici cu CTEPH fără HTP	IIa
N			Treprostinil s.c. poate fi luată în considerare la pacienții în OMS-FC III–IV care au CTEPH inoperabil sau HTP persistenta/recurentă după PEA	IIb
R	Utilizarea off-label a medicamentelor aprobate pentru PAH poate fi luată în considerare la pacienții simptomatici care au fost clasificați ca având CTEPH inoperabil de către o echipă CTEPH care a inclus cel puțin un chirurg cu experiență în PEA	IIb	Utilizarea off-label a medicamentelor aprobate pentru PAH poate fi luata in considerare la pacienții simptomatici care au CTEPH inoperabili	IIb
N			La pacienții cu CTEPH inoperabil, o combinație de sGC/PDE5i, ERA sau analogi de prostaciclină in administrare parenterală pot fi luați in considerare	IIb
N			BPA poate fi luat în considerare pentru pacienții operabili din punct de vedere tehnic cu o proporție mare de boala distilă si cu un raport risc/beneficiu nefavorabil pentru PEA	IIb
Centrele HTP – Tabelul 25 de Recomandări				
N			Se recomandă ca centrele HTP să dețină un Registru de pacienți	I
N			Se recomandă ca centrele HTP să colaboreze cu asociații de pacienți	I
N			Trebuie luata in considerare acreditarea centrelor de HTP	IIa
R	Trebuie avut în vedere că un centru de referință urmărește cel puțin 50 de pacienți cu HTP sau CTEPH și ar trebui să primească cel puțin două noi admisii pe lună cu PAH sau CTEPH documentate	IIa	Centrele de HTP ar trebui să urmărească un număr suficient de pacienți pentru a-si menține expertiza (cel puțin 50 de pacienți cu PAH sau CTEPH și cel puțin două recomandări noi pe lună cu PAH sau CTEPH documentate și sa ia în considerare stabilirea de colaborări cu centre cu volum mare	IIa

6MWD, test de mers de 6 minute; ABG, analiză a gazelor sanguine arteriale - EAB; IECA, inhibitor de enzimă de conversie a angiotensinei; ARB, blocant al receptorului de angiotensină; ARNI, inhibitor al receptorului de angiotensină - neprilisină;; BNP, peptide natriuretice cerebrale; BPA, angioplastie pulmonară cu balon; BCC, blocant al canalelor de calciu; CHD, boală cardiacă congenitală; CI, index cardiac; CMR, rezonanță magnetică cardiacă; CO, debit cardiac; CpcPH, hipertensiune pulmonară post- și pre-capilară combinată; CPET, testare de efort cardiopulmonar; CT, tomografie computerizată; CTD, boală a țesutului conjunctiv; CTEPD, boală pulmonară trombo-embolică cronică; CTEPH, hipertensiune pulmonară trombo-embolică cronică; DSA, defect de sept atrial; DSV, defect septal ventricular; DLCO, capacitatea de difuziune a plămânului pentru monoxidul de carbon; DPAH, hipertensiune arterială pulmonară asociată cu medicamente; DPG, gradient de presiune diastolică; ERA, antagonist al receptorului de endotelină; FVC, capacitate vitală forțată; HF, insuficiență cardiacă; HFpEF, insuficiență cardiacă cu fracția de ejecție conservată; HIV, virusul imunodeficienței umane; HPAH, hipertensiune arterială pulmonară ereditară; ICU, unitatea de terapie intensivă; IIP, pneumonie interstițială idiopatică; ILD, boală pulmonară interstițială; IPAH, hipertensiune arterială pulmonară idiopatică; IPF, fibroză pulmonară idiopatică; i.v., intravenos; LHD, boală de inimă stângă; LTx, transplant pulmonar; mPAP, presiunea medie a arterei pulmonare; NT-proBNP, peptide natriuretice cerebrale N-terminale; PAH, hipertensiune arterială pulmonară; PAP, presiune arterială pulmonară; PAWP, presiunea capilară pulmonară înclavată; PCH, hemangiomatoză capilară pulmonară; PDA, canal arterial perviu; PDE5i, inhibitor al fosfodiesterazei 5; PE, embolie pulmonară; PEA, endarterectomie pulmonară; PFT-uri, teste de funcție pulmonară; PH, hipertensiune pulmonară; PH-LHD, hipertensiune pulmonară asociată cu boala de inimă stângă; PVOD, boală veno-ocluzivă pulmonară; PVR, rezistența vasculară pulmonară; RAP, presiunea medie a atriumului RHC, cateterismul cardiac drept; RV, ventriculul drept; SARS-CoV-2, coronavirusul sindromului respirator acut sever-2; s.c., subcutanat; sGC, guanilat ciclaza solubilă; SGLT-2i, inhibitori de cotransport sodiu-glucoză-2; SSc,

scleroza sistemică; SVI, indexul de volum al accidentului vascular cerebral; TRV, viteza de regurgitare tricuspidiană; VKA, antagoniști ai vitaminei K; VTE, tromboembolism venos; WHO-FC, clasa de funcționare a Organizației Mondiale a Sănătății; WU, unități Wood.
[a]Clasa de recomandare.
[b]Comorbiditățile cardiopulmonare sunt întâlnite în mod predominant la pacienții vârstnici și includ factori de risc pentru insuficiența cardiacă cu fracție de ejecție păstrată, cum ar fi obezitatea, diabetul, boala coronariană, antecedentele de hipertensiune arterială și/sau o DLCO scăzută.
[c]Terapia inițială de triplă combinație, inclusiv analogii de prostaciclină i.v./s.c., poate fi, de asemenea, luată în considerare la pacienții care prezintă un risc intermediar, dar cu afectare hemodinamică severă (de exemplu, RAP ≥20 mmHg, CI, 2,0 L/min/m2, SVI, 31 mL/m2 și/sau PVR ≥12 WU). [d] Evaluările ar trebui realizate ideal când pacientul este clinic stabil, deoarece exacerbările pot crește semnificativ PAP.
[e]Această recomandare nu se aplică pacienților cu boală pulmonară în stadiu terminal care nu sunt considerați candidați pentru transplant pulmonar. [f] Terapia anticoagulantă pe termen lung este recomandată atunci când riscul de recurență a PE este intermediar sau mare, sau când nu există antecedente de VT

Noi recomandări dezvoltate în cadrul GRADE Evidence to Decision

GRADE				
Recomandări	**Calitatea evidentei**	**Puterea recomandării**	**Clasa de recomandare[a]**	**Nivelul de evidenta[b]**
La pacienții cu IPAH/HPAH/DPAH care prezintă un risc scăzut sau intermediar de deces, se recomandă terapia inițială combinată cu un PDE5i și un ERA	Scăzută	Condițională	I	B
Utilizarea PDE5i la pacienții cu HFpEF și PH post-capilară izolată nu este recomandata	Scăzută	Condițională	III	C
iPDE5 pot fi luați în considerare la pacienții cu HTP severă asociată cu ILD (individual, luarea deciziilor în centrele HTP)	Foarte scăzută	Condițională	IIb	C
Nu este recomandată utilizarea iPDE5 la pacienții cu ILD și HTP non-severă	Foarte scăzută	Condițională	III	C
La pacienții cu CTEPH care sunt candidați pentru BPA, terapia medicală ar trebui să fie luata în considerare înainte de intervenție	Foarte scăzută	Condițională	IIa	B

2.2 Metode

Aceste ghiduri au utilizat trei abordări metodologice principale, în funcție de tipul de întrebări abordate:

Au fost formulate patru întrebări considerate foarte importante în formatul PICO și au fost evaluate cu revizuiri sistematice complete și aplicarea abordării Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations (GRADE)2 și a cadrului Evidence to Decision (EtD)3 (consultați Date Suplimentare, Secțiunea 2.1 pentru o descriere completă a metodologiei și precum si materiale de suport). Rezultatele recomandărilor au fost evaluate ca fiind puternice sau condiționale, în funcție de patru niveluri potențiale de dovezi (ridicate, moderate, scăzute sau foarte scăzute; Tabelele 1 și 2). Toți membrii Task Force-ului au aprobat recomandările. În plus, aceste recomandări au fost, de asemenea, prezentate și votate urmând abordarea obișnuită ESC.

(i) Opt întrebări considerate de importanță majoră (întrebări narative cheie) au fost evaluate prin căutări sistematice in literatură și aplicarea cadrului EtD.6 Evaluarea probelor a fost efectuată urmând abordarea obișnuită ESC.

(ii) Celelalte subiecte de interes au fost evaluate utilizând procesul urmat de obicei în Ghidurile ESC. Au fost efectuate căutări structurate in literatură și au fost create tabele de clasificare, așa cum este descris în Tabelele 3 și 4, pentru a descrie nivelul de încredere al recomandărilor.

Recomandările furnizate și calitatea probelor care susțin recomandarea au fost evaluate. Task Force-ul a discutat fiecare recomandare provizorie în timpul unor conferințe online dedicate secțiunilor specifice, urmate de modificări consensuale și de votarea online pentru fiecare recomandare. Doar recomandările susținute de cel puțin 75% dintre membrii Task Force-ului au fost incluse în ghiduri. Tabelele de recomandări au fost codificate cu culori pentru ușurința interpretării.

Tabelul 1: Puterea recomandărilor conform GRADE

Puterea recomandării	Rațională
Recomandare puternică pentru	Panelul este sigur că efectele dorite depășesc efectele nedorite
Recomandare condiționată pentru	Panelul are mai puțină încredere că efectele dorite depășesc efectele nedorite
Recomandare condiționată împotriva	Panelul are mai puțină încredere că efectele nedorite depășesc efectele dorite
Recomandare puternica împotriva	Panelul este sigur că efectele nedorite depășesc efectele dorite
Fără recomandare	Încrederea în rezultate poate fi foarte scăzută pentru a face o recomandare, sau compromisul între efectele dorite și cele nedorite este fin echilibrat, sau nu sunt disponibile date.

Tabelul 2: Gradul de calitate al gradelor de evidența și definițiilor lor

Gradul de calitate	Definiție
Înalt	Avem foarte multă încredere că efectul real este aproape de cel estimat
Moderat	Avem încredere moderată ca în efectul estimate: efectul real este posibil sa fie aproape de cel estimat însă există posibilitatea ca acesta să fie substanțial diferit
Scăzut	Încrederea noastră în efectul estimat este limitată: efectul real poate fi substanțial diferit de estimarea efectului
Foarte scăzut	Avem foarte puțină încredere în efectul estimat: efectul real este probabil să difere substanțial fata de cel estimate

Tabelul 1. Clase de recomandări

Clasele de recomandare	Definiție	Sugestii pentru utilizare
Clasa I	Dovezi sau/și acord general cu privire la faptul că un anumit tratament sau procedură sunt benefice, utile, eficiente.	Este recomandată / este indicată
Clasa II	Dovezi contradictorii sau/și divergentă de opinii asupra utilității/eficienței unui anumit tratament sau proceduri.	
Clasa IIa	Ponderea dovezii/opiniei este mai degrabă în favoarea utilității/eficienței.	Ar putea fi luată în considerare
Clasa IIb	Utilitatea/eficiența este mai puțin susținută de dovezi/opinii.	Poate fi luată în considerare
Clasa III	Dovezi sau acord general că un anume tratament sau procedură nu este utilă/eficientă și în anumite cazuri poate fi chiar dăunătoare.	Nu este recomandată

Tabelul 2. Niveluri de evidență

Nivel de evidență A	Date derivate din multiple trialuri clinice randomizate sau meta-analize.
Nivel de evidentă B	Date derivate dintr-un singur trial clinic randomizat sau din studii largi non-randomizate.
Nivel de evidență C	Consens de opinii ale experților sau/și studii mici, studii retrospective, registre.

3. Definiții și clasificări

3.1 Definiția hipertensiunii pulmonare se bazează pe evaluarea hemodinamică prin cateterismul cardiac drept (RHC). Deși hemodinamica reprezintă elementul central al caracterizării HTP, diagnosticul final și clasificarea ar trebui să reflecte întregul context clinic și să ia în considerare rezultatele tuturor investigațiilor.

Hipertensiunea pulmonară este definită printr-o presiune arterială pulmonară medie (PAP medie) ≥ 20 mmHg in repaus (Tabelul 5). Acest lucru este susținut de studii care evaluează limita superioară a presiunii arteriale pulmonare normale (PAP) la subiecții sănătoși,7-9 și de studii care investighează relevanța prognostică a creșterii PAP (date suplimentare, Secțiunea 3.1).10-12

Este esențial să se includă rezistența vasculară pulmonară (PVR) și presiunea arteriala pulmonara in capilarul blocat (PAWP) în definiția HTP pre-capilară, pentru a distinge creșterea PA din cauza bolii vasculare pulmonare (PVD) de cea din cauza bolii cardiace stângi (LHD), a fluxului sanguin pulmonar crescut sau a presiunii intratoracice crescute (Tabelul 5). În funcție de datele disponibile, limita superioară a PVR normale și pragul minim relevant prognostic al PVR este de 2 unități Wood (WU) (7,8,13,14). Rezistența vasculară pulmonară depinde de suprafața corporală și de vârstă, persoanele în vârstă sănătoase având valori mai mari. Datele disponibile referitoare la pragul optim pentru PAWP în distingerea HTP pre- și post-capilară sunt contradictorii. Deși limita superioară a PAWP normale este considerată a fi de 12 mmHg (15) ,ghidurile anterioare ESC/ERS pentru diagnosticul și tratamentul PAH, precum și recomandarea Asociației pentru Insuficiență Cardiacă a ESC sugerează un prag mai mare pentru diagnosticul invaziv al insuficienței cardiace cu fracție de ejecție păstrată (HFpEF) (PAWP ≥15 mmHg). În plus, aproape toate studiile terapeutice ale HPAP au utilizat pragul PAWP ≤15 mmHg. Prin urmare, se recomandă păstrarea pragului PAWP ≤15 mmHg ca prag pentru HTP pre-capilară, dar luând în considerare faptul că orice prag al PAWP este arbitrar și că fenotipul pacientului, factorii de risc și constatările ecocardiografice, inclusiv volumul atrial stâng (LA), trebuie luate în considerare în distingerea HTP pre- și post-capilară.

Pacienții cu PAH sunt caracterizați hemodinamic prin HTP pre-capilară în absența altor cauze de HTP pre-capilară, cum ar fi CTEPH și HTP asociată cu afecțiuni pulmonare. Toate grupurile pot include atât componente pre- cât și post-capilare care contribuie la creșterea PAP. În special, pacienții în vârstă pot prezenta mai multe condiții care îi predispun la HTP. Clasificarea primară ar trebui să se bazeze pe cauza predominantă presupusă a creșterii presiunii pulmonare.

HTP post-capilară este definită hemodinamic ca mPAP >20 mmHg și PAWP >15 mmHg. Rezistența vasculară pulmonară este utilizată pentru a diferenția între pacienții cu HTP post-capilara care au o componentă pre-capilară semnificativă (PVR .2 WU - Htp combinata post- și pre-capilara [CpcPH]) și cei care nu au (PVR ≤2 WU - HTP post-capilara izolata [IpcPH]).

Există pacienți cu mPAP crescut (>20 mmHg), dar PVR scăzut (≤2 WU) și PAWP scăzut (≤15 mmHg). Acești pacienți sunt adesea caracterizați de debit sanguin pulmonar crescut și, deși au HTP, nu îndeplinesc criteriile HTP pre- sau post-capilara. Această condiție hemodinamică poate fi descrisă prin termenul "HTP neclasificata". Pacienții cu HTP neclasificata pot prezenta malformații cardiace congenitale (CHD), boli de ficat, boli de căi respiratorii, boli pulmonare sau hipertiroidism care explică creșterea mPAP. De obicei, se recomandă urmărirea clinică a acestor pacienți. În cazul fluxului sanguin pulmonar crescut, ar trebui să se exploreze etiologia sa.

Deoarece grupurile HTP conform clasificării clinice reprezintă diferite condiții clinice, în afară de pragurile generale ale definiției hemodinamice, pot exista praguri hemodinamice clinic relevante suplimentare (de exemplu, pentru PVR) pentru grupurile individuale, care sunt discutate în secțiunile corespunzătoare.

HTP de efort, definit prin panta mPAP/ debit cardiac (CO) >3 mmHg/L/min între repaus și efort,17 a fost reintrodus. Panta mPAP/CO este puternic dependentă de vârstă, iar limita superioară a normalului variază între 1,6-3,3 mmHg/L/min în poziția culcată.[17] O pantă mPAP/CO >3 mmHg/L/min nu este fiziologică la subiecții cu vârsta sub 60 de ani și poate fi rar prezentă la subiecții sănătoși cu vârsta de peste 60 de ani.[17] O creștere patologică a presiunii pulmonare în timpul exercițiului fizic este asociată cu un prognostic mai prost la pacienții cu dispnee de efort[18]

Tabelul 5 Definițiile hemodinamice ale hipertensiunii pulmonare

Definiție	Caracteristici hemodinamice
HTP	mPAP ≥20 mmHg
HTP pre-capilară	mPAP ≥20 mmHg PAWR ≤15 mmHg PVR> 2WU
IpcPH	mPAP ≥20 mmHg, PAWP >15 mmHg, PVR ≤2 UW
CpcPH	mPAP ≥20 mmHg, PAWP >15 mmHg, PVR ≥2 UW
PH la efort	PAPm/CO între repaus și efort ≥3 mmHg/L/min

Notă: PAWP - presiune arterială pulmonară in capilarul blocat , PVR - rezistența vasculară pulmonară, IpcPH - hipertensiune pulmonară interstițială postcapilară, CpcPH - hipertensiune pulmonară combinată pre și postcapilară, HTP - hipertensiune pulmonară, mPAP - presiune medie a arterei pulmonare, CO - cardiac output

3.2. Clasificarea Structura de bază a clasificării din Ghidurile ESC/ERS din 2015 pentru diagnosticul și tratamentul HP25,26 și din Proceedings of the 6th WSPH 1 a fost păstrată (Tabelul 6). Scopul general al clasificării clinice a hipertensiunii pulmonare rămâne acela de a categorisi condițiile clinice asociate cu HTP, pe baza mecanismelor fiziopatologice similare, a prezentării clinice, a caracteristicilor hemodinamice și a managementului terapeutic (Figura 1). Principalele schimbări sunt următoarele:

(i) Subgrupurile "non-respondenților la testarea vasoreactivității" și "respondenților la testarea vasoreactivității" au fost adăugate la IPAH, în comparație cu Ghidurile ESC/ERS din 2015.25,26 În plus față de pacienții cu IPAH, unii pacienți cu HPAH sau DPAH asociata cu droguri sau toxine ar putea fi respondenți acuti.

(ii) Grupurile "HTP pulmonar cu caracteristici de implicare venoasă/capilară (boală veno-ocluzivă pulmonară/ hemangiomatoză capilară pulmonară [PVOD/PCH])" și "HTP persistent al nou-născutului (PPHN)" au fost incluse în grupul 1 (PAH pulmonar), în comparație cu Ghidurile ESC/ERS din 2015 p și în conformitate cu Proceedings of the 6th WSPH 1

(iii) În loc de termenul general "tulburări ventilatorii legate de somn", termenul "sindroame de hipoventilație" ar trebui utilizat în cadrul grupului 3 pentru a descrie condițiile cu risc crescut de HP. Apneea de somn

obstructivă nocturnă izolată nu este în general cauza de HTP, dar HTP este frecvent întâlnită la pacienții cu sindroame de hipoventilație care determină hipercapnie diurnă.

Tabelul 6 Clasificarea clinică a hipertensiunii pulmonare

GRUPUL 1 Hipertensiune arterială pulmonară (PAH)
- 1.1 Idiopatică
- 1.1.1 Non-respondenți la testarea vasoreactivității
- 1.1.2Respondenți acut la testarea vasoreactivității
- 1.2 Moștenită [a]
- 1.3 Asociată cu medicamente și toxine [a]
- 1.4 Asociată cu:
  - 1.4.1 Boala țesutului conjunctiv
  - 1.4.2Infecția HIV
  - 1.4.3Hipertensiunea portală
  - 1.4.4Boala congenitală cardiaca
  - 1.4.5Schistosomiază
- 1.5 PAH cu caracteristici de implicare venoasă / capilară (PVOD / PCH)
- 1.6 Hipertensiunea pulmonară persistentă a nou-născutului

GRUPUL 2 HTP asociată cordului stang
- 2.1 Insuficiența cardiacă:
  - 2.1.1 cu fracție de ejecție conservată
  - 2.1.2 cu fracție de ejecție redusă sau ușor redusă[b]
- 2.2 Boala valvulară a inimii
- 2.3 Afecțiuni cardiovasculare congenitale / dobândite care duc la HTP post-capilară

GRUPUL 3 HTP asociată bolii pulmonare și / sau hipoxiei
- 3.1 Boala pulmonară obstructivă sau emfizemul
- 3.2 Boala pulmonară restrictivă
- 3.3 Boala pulmonară mixta restrictiva / obstructiva
- 3.4 Sindroame de hiperventilație
- 3.5 Hipoxia fără boală pulmonară (de exemplu, altitudine mare)
- 3.6 Tulburări pulmonare de dezvoltare

GRUPUL 4 HTP asociată cu obstrucții ale arterei pulmonare
- 4.1 HTP tromboembolică cronică
- 4.2 Alte obstrucții ale arterei pulmonare [c]

GRUPUL 5 HTP cu mecanisme neclare și / sau multifactoriale
- 5.1 Tulburări hematologice [d]
- 5.2 Tulburări sistemice [e]
- 5.3 Tulburări metabolice [f]
- 5.4 Insuficiență renală cronică cu sau fără hemodializă
- 5.5 Microangiopatia trombotică tumorală pulmonară
- 5.6 Mediastinita fibrozantă

HF - insuficiență cardiacă; HIV - virusul imunodeficienței umane; PAH - hipertensiune arterială pulmonară; PCH - hemangiomatoza capilară pulmonară; PH - hipertensiune pulmonară; PVOD - boala veno-ocluzivă pulmonară.
aPacienții cu PAH ereditară sau PAH asociată cu medicamente și toxine pot fi pacienți care răspund acut la testarea vasoreactivității. bFractia de ejecție a ventriculul stâng pentru HF cu fracție de ejecție redusă: ≤40%; pentru HF cu fracție de ejecție ușor redusă: 41-49%. cAlte cauze de obstrucție a arterei pulmonare includ: sarcoame (grad înalt sau intermediar sau angiosarcom), alte tumori maligne (de exemplu, carcinomul renal, carcinomul uterin, tumori germinale ale testiculului), tumori non-maligne (de exemplu, leiomiomul uterin), arterită fără boli de conectivitate, stenoze arteriale pulmonare congenitale și hidatidoză.
dInclusiv anemia hemolitică cronică dobândită și boala mieloproliferativă cronică.
eInclusiv sarcoidoza, histiocitoza pulmonară cu celule Langerhans și neurofibromatoza tip 1.
fInclusiv bolile de depozitare a glicogenului și boala Gaucher.

4.Epidemiologie și factori de risc

Hipertensiunea pulmonară este o problemă majoră de sănătate globală. Toate grupele de vârstă sunt afectate. Estimările actuale sugerează o prevalență a HtP de 1% in populația globală. Datorită prezenței cauzelor cardiace și pulmonare ale HTP, prevalența este mai mare se regăsește la persoanele cu vârsta de peste 65 de ani. La nivel global, boala de cord stâng (LHD) reprezintă principala cauză. Bolile pulmonare, în special boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC), reprezintă a doua cea mai comuna cauză. În Marea Britanie, prevalența observată a HTP s-a dublat în ultimii 10 ani și este în prezent de 125 de cazuri/milion de locuitori. Indiferent de condiția de bază, dezvoltarea HTP este asociată cu simptome înrăutățite și mortalitate crescută. În țările în curs de dezvoltare, bolile hepatice (CHD), unele boli infecțioase (schistosomiaza, virusul imunodeficienței umane [HIV]) și altitudinea mare reprezintă cauze importante, dar insuficient studiate de HTP29.

4.1. Grupul 1, hipertensiunea arterială pulmonară

Datele recente din registrele țărilor dezvoltate economic indică o incidență și o prevalență a PAH de 6, respectiv 48-55 cazuri/ un milion de adulți.31 In trecut se credea că afectează predominant persoanele tinere, în special femeile;32,33 acest lucru este în prezent adevărat pentru HPAH, care afectează de două ori mai multe femei decât bărbați. Cu toate acestea, date recente din SUA și Europa sugerează că PAH este diagnosticată frecvent acum la pacienți mai în vârstă (adică cei cu vârsta ≥65 de ani, care adesea prezintă comorbidități cardiovasculare, ceea ce duce la o distribuție mai egală între sexe).[32] În cele mai multe registre de PAH, IPAH a fost cel mai frecvent subtip (50-60% din toate cazurile), urmat de PAH asociată bolilor de țesut conjunctiv (CTD), asociata afectarii hepatice (CHD) și hipertensiunii portale (hipertensiunea portopulmonară [PoPHP]).[32]

Anumite medicamente și toxine sunt asociate cu dezvoltarea PAH.1,34-45 Asocierea între expunerea la medicamente și toxine și PAH este clasificată ca fiind certa sau posibilă (Tabelul 7).1 Există o asociere certa cu medicamentele, cu date disponibile bazate pe focare, studii epidemiologice sau studii multicentrice mari. O posibilă asociere este sugerată de mai multe serii de cazuri sau cazuri cu medicamente cu mecanisme de acțiune similare.

Tabelul 7: Medicamente și toxine asociate cu hipertensiunea arterială pulmonară

Associere	Droguri/toxine
Asociere certa	Aminorex, Benfluorex, Dasatinib, Dexfenfluramine, Fenfluramine, Methamphetamines, Toxic rapeseed oil, Alkylating agents (cyclophosphamide, mitomycin C)*
Asociere posibila	Amphetamines, Bosutinib, Cocaine, Diazoxide, Direct-acting antiviral agents against hepatitis C virus (sofosbuvir), Indirubin (Chinese herb Qing-Dai), Interferon alpha and beta, Leflunomide, L-tryptophan, Phenylpropanolamine, Ponatinib, Selective proteasome inhibitors (carfilzomib), Solvents (trichloroethylene)*, St John's Wort

*Boala pulmonara veno-ocluziva.

4.2. Grupul 2, hipertensiunea pulmonară asociată cu afecțiuni ale cordului stâng

În 2013, Studiul privind Povara Globală a Bolilor a raportat 61,7 milioane de cazuri de insuficiență cardiacă la nivel

mondial, ceea ce a reprezentat aproape dublul față de anul 1990. 46 În Europa și SUA, peste 80% dintre pacienții cu insuficiență cardiacă au vârsta de ≥65 de ani. Hipertensiunea pulmonara postcapilară, fie ea izolată, sau combinată cu o componentă precapilară, este o complicație frecventă în special în cazul insuficienței cardiace cu fracție de ejecție păstrată, afectând cel puțin 50% dintre acești pacienți.47,48 Prevalența hipertensiunii pulmonare crește odată cu gravitatea afecțiunilor valvulare din partea stângă a inimii, iar hipertensiunea pulmonară poate fi regăsită la 60-70% dintre pacienții cu boală mitrală severă și simptomatică 49și la până la 50% dintre cei cu stenoză aortică simptomatică.50

4.3. Grupul 3, hipertensiunea pulmonară asociată bolilor pulmonare și/sau hipoxiei

Hipertensiunea pulmonară (HTP) ușoară este frecventă în stadiile avansate ale bolilor parenchimatoase și interstițiale pulmonare. Studiile au arătat că 1-5% dintre pacienții cu BPOC avansată cu insuficiență respiratorie cronică sau candidați pentru intervenții de reducere a volumului pulmonar sau pentru transplant pulmonar (LTx) au o presiune medie in artera pulmonara (mPAP) de 35-40 mmHg.51,52 În fibroza pulmonară idiopatică, o mPAP ≥ 25 mmHg a fost raportată la 8-15% dintre pacienți în timpul evaluării inițiale, cu o prevalență mai mare în stadiile avansate (30-50%) și stadiile terminale (≥ 60%) ale bolii.52 Hipoxia este o problemă de sănătate publică pentru cei aproximativ 120 de milioane de oameni care trăiesc la altitudini de peste 2500 m. Persoanele care locuiesc la altitudine sunt expuse la risc de a dezvolta hipertensiune pulmonară. Cu toate acestea, nu este încă clar în ce măsură HTP și insuficiența cardiacă dreaptă sunt probleme de sănătate publică în comunitățile de la mare altitudine; acest aspect ar trebui abordat prin metodologie actualizată și studii populaționale de scară largă.53

4.4. Grupul 4, hipertensiunea pulmonară asociată obstrucției cronice a arterelor pulmonare

Numărul pacienților diagnosticați cu CTEPH crește, probabil, datorită unei înțelegeri mai profunde a bolii și a unui screening mai activ pentru această afecțiune la pacienții care rămân dispneici după embolia pulmonară (EP) sau care prezintă factori de risc pentru dezvoltarea CTEPH. Datele din registre indică o incidență și o prevalență a CTEPH de 2-6 și, respectiv, 26-38 cazuri/milion de adulți.31,54,55 Pacienții cu boală pulmonară tromboembolică cronică (CTEPD) fără HTP reprezintă încă o mică proporție din pacienții trimiși la centrele CTEPH.56

4.5. Grupul 5, hipertensiunea pulmonară cu mecanisme neclare și/sau multifactoriala

Grupul 5 este format dintr-un grup complex de tulburări asociate cu HTP.57 Cauza este adesea multifactorială și poate fi secundară creșterii presiunii pre- și post-capilare, precum și efectelor directe asupra vascularizatiei pulmonare. Incidența și prevalența HTP în majoritatea acestor tulburări este necunoscuta. Cu toate acestea, registrele de înaltă calitate au permis estimarea prevalenței HTP la pacienții adulți cu sarcoidoză.58,59 Studiile sugerand că HTP poate fi comună și că prezența acesteia este adesea asociată cu o creștere a morbidității și mortalității.58,59

5. Diagnosticul hipertensiunii pulmonare

5.1 Diagnostic

Abordarea diagnosticului hipertensiunii pulmonare vizează doua aspecte. Scopul principal este de a lua in calcul cat mai rapid diagnosticul de hipertensiune pulmonara si de a facilita accesul imediat in centrele de specialitate pentru pacienții ce au o șansă mare de a avea hipertensiune pulmonara arteriala, hipertensiune pulmonara cronica tromboembolica* sau alte forme severe ale hipertensiunii pulmonare. A doua prioritate o reprezintă identificarea patologiillor subiacente precum in-

Anomalii asociate HTP	Semne de IC stanga/congestie pulmonară	Semne de boală pulmonară
Mărirea cordului drept	Opacifiere centrală a cailor aeriene	Aplatizarea diafragmului-BPOC/emfizem
Dilatare de artera pulmonara, inclusiv anevrism	Îngroșarea septului interlobular liniile Kerley B	Hipertransparența (BPOC/emfizem)
Pierderea desenului pulmonar vascular periferic	Efuzie pleurală	Lung volume loss (fibrotic lung disease)
Aspect de "cord în carafă"	Marire AS, dilatare VS	Opacifiere reticulară-fibroză pulmonară)

suficienta cardiaca stânga (hipertensiune pulmonară grup 2) și bolile pulmonare (hipertensiune pulmonară grup 3), de asemenea si comorbiditățile, pentru a efectua o clasificare corecta, a stratifica riscul si a stabili tratamentul.

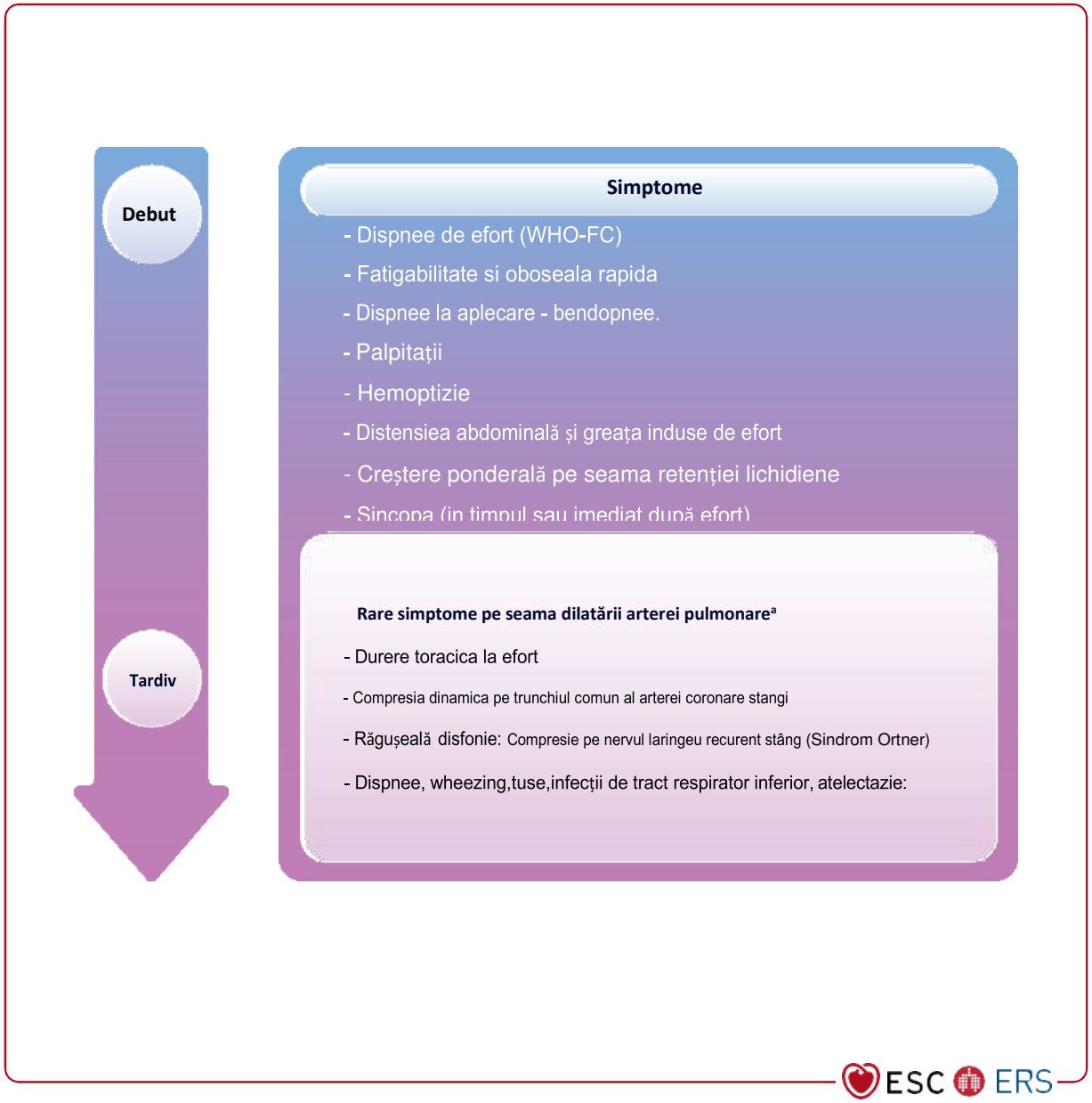
5.1.1 Tabloul clinic

Principalele simptome ale hipertensiunii pulmonare sunt legate de disfuncția ventriculului drept si, tipic, asociate cu efortul, in etapa inițială a bolii.[25,26] Simptomul central este reprezentat de dispnee ce apare in contextul efortului si se accentuează pe parcursul acestuia. Alte simptome tipice apar in corelație cu stadiul si severitatea bolii si sunt enumerate in Figura 2.[60-62] Alte elemente clinice care pot fi întâlnite sunt prezentate in Figura 3.[60,61] Trebuie menționat faptul ca un examen clinic minuțios poate descoperi cauza subiacenta a hipertensiunii pulmonare.

5.1.2 Electrocardiograma

Anomaliile electrocardiografice (Tabel 8) pot ridica suspiciunea de hipertensiune pulmonara, pot oferi date prognostice si pot detecta aritmii și semne de insuficiența cardiacă stânga. La adulții cu suspiciune clinica de hipertensiune pulmonara (dispnee de efort inexplicabilă), deviația axiala dreapta reprezintă un element de înaltă predictibilitate pentru aceasta patologie.[63] Totuși, un ECG normal nu exclude prezenta hipertensiunii pulmonare, dar un ECG normal alături de biomarkeri cu valori normale(BNP/NT-proBNP) este puțin probabil să apară într-un context de hipertensiune pulmonară în ceea ce privește pacienții suspectați sau cei la risc de HP (ex. după un episod acut de EP).[64,65]

TABEL 8- ANOMALII ECG



Modificari ECG tipice in HTP

- P pulmonar (P .0.25 mV in D II)
- Deviere axiala dreapta (ax QRS .90° sau nedeterminabil)
- HVS(R/S - 1, with R - 0.5 mV in V1; R in V1 + S in V5 > 1 mV)
- Bloc de ramura dreapta compet sau incomplet (qR or rSRpatterns in V1)
- RV strain pattern[a] (Subdenivelare ST, inversare T in derivatiile drepte V1–4 si in inferioareII, III, aVF leads)
- QTc prelungit (nespecific)[b]

5.1.3. Radiografia toracică

Radiografia toracica prezinta modificări anormale la majoritatea pacienților cu HP. In același timp, o radiografie normala nu exclude HP. Semnele radiologice pentru HP includ un aspect caracteristic al siluetei cardiace din cauza dilatării cordului drept(atriu drept [AD]/VD) si arterei pulmonare, câteodată si pierderea conturului circulației periferice pulmonare*. De asemenea, pot fi evidențiate si semne ale insuficientei cardiace stângi sau ale unei patologii pulmonare (Tabel 9).[25,60,69,70]

Tabel 9. Modificări radiologice are HTP

5.1.4. Explorări funcționale pulmonare și gazometrie arteriala

Este necesară efectuarea explorărilor funcționale respiratorii cat și a gazometriei arteriale sau a sângelui capilar arterializat* pentru a diferenția grupurile de hipertensiune pulmonara, a identifica comorbiditățile, a depista nevoia de oxigen suplimentar si pentru a determina severitatea bolii in sine. Investigația inițială pentru pacienții suspicionați cu HP trebuie sa cuprindă spirometria*, pletismografia, capacitatea de difuziune

membranară a monoxidului de carbon(DLCO) dar si efectuarea gazometriei.
Pacienții cu HTPA au, de obicei, o presiune arterială parțială a oxigenului (PaO2) normală sau ușor redusă. Reducerea severă a PaO2 poate ridica suspiciunea de foramen oval permeabil, boală hepatică, alte anomalii cu șunt dreapta-stânga (de exemplu, defect septal) sau condiții asociate cu DLCO scăzut. Presiunea parțială a dioxidului de carbon arterial (PaCO2) este, de obicei, mai mică decât normalul datorită hiperventilației alveolare.[79] PaCO2 scăzut la diagnostic și la urmărire este frecvent în HTPA și asociat cu rezultate nefavorabile.[80] PaCO2 crescut este foarte neobișnuit în HTPA și reflectă hipovenitlația alveolară, care, în sine, poate fi o cauză a HTAP. Oximetria nocturnă sau polisomnografia ar trebui efectuate dacă există suspiciune de tulburări respiratorii în somn sau hiperventilație.[81]

5.1.5. Ecocardiografia

Independent de etiologia subiacentă, HTAP duce la suprasolicitarea și disfuncția ventriculului drept, ceea ce poate fi detectat prin ecocardiografie.[82-84] Atunci când este realizată cu acuratețe, ecocardiografia furnizează informații cuprinzătoare despre morfologia inimii drepte și stângi, funcția ventriculului drept și stâng, anomaliile valvulare și oferă estimări ale parametrilor hemodinamici. Ecocardiografia este, de asemenea, un instrument valoros pentru detectarea cauzei suspiciunii sau confirmării HTAP, în special în ceea ce privește HTAP asociată cu disfuncția inimii stângi sau cu boli cardiace congenitale. Cu toate acestea, ecocardiografia singură este insuficientă pentru a confirma un diagnostic de HTAP, care necesită cateterizarea ventriculului drept.

Dat fiind natura heterogenă a HTAP și geometria particulară a ventriculului drept, nu există un singur parametru ecocardiografic care să informeze în mod fiabil despre starea și etiologia HTAP. Prin urmare, o evaluare ecocardiografică cuprinzătoare pentru suspiciunea de HTAP include estimarea presiunii arteriale pulmonare sistolice (sPAP) și detectarea semnelor suplimentare sugestive de HTAP, având ca scop atribuirea unui nivel ecocardiografic de probabilitate a HTAP. Descoperirile ecocardiografice ale HTAP, inclusiv estimarea presiunii și semnele de suprasolicitare și/sau disfuncție a ventriculului drept, sunt rezumate în Figura 4.

Estimările presiunii arteriale pulmonare sistolice se bazează pe velocitatea maxima a jetului de regurgitare tricuspidiana (TRV) și gradientul de presiune de regurgitare tricuspidiană (TRPG) derivat din TRV - după excluderea stenozei pulmonare - luând în considerare estimările non-invazive ale presiunii în atriu drept (RAP). Având în vedere inexactitățile în estimarea RAP și amplificarea erorilor de măsurare prin utilizarea de variabile derivate, aceste ghiduri recomandă utilizarea velocității maxime a jetului de regurgitare tricuspidiana (TRV) (și nu a sPAP estimate) ca variabilă cheie pentru atribuirea probabilității ecocardiografice a hipertensiunii pulmonare. O velocitate maxima a regurgitării tricuspidiene >2,8 m/s poate sugera hipertensiune pulmonara; Cu toate acestea, prezența sau absența hiertensiunii pulmonare nu poate fi determinată în mod fiabil doar prin măsurarea vitezei maxime a jetului de regurgitare tricuspidiana. Scăderea pragului valorii maxime a velocității de regurgitare tricuspidina nu e susținută de datele existente la momentul actual. Viteza de regurgitare tricuspidiană poate subestima (de exemplu, la pacienții cu regurgitare tricuspidiana severă) sau supraestima (de exemplu, la pacienții cu debit cardiac crescut în boala hepatică sau boala cu celule falciforme [SCD], interpretarea greșită a artefactului de închidere a valvei tricuspide pentru jetul de regurgitare tricuspidiana sau atribuirea incorectă velocității maxime de regurgitare tricuspidiana în cazul artefactelor de limitare a vitezei maxime) gradienții de presiune. Prin urmare, variabile suplimentare legate de morfologia și funcția ventriculului drept sunt utilizate pentru a defini probabilitatea ecocardiografică a hipertensiunii pulmonare. (Tabelul 10), care poate fi apoi determinată ca fiind scăzută, intermediară sau ridicată. Când este interpretată într-un context clinic, această probabilitate poate fi utilizată pentru a decide necesitatea investigațiilor suplimentare, inclusiv cateterizarea cardiacă la pacienții individuali (Figura 5).

Măsurile ecocardiografice ale funcției ventriculului drept includ excursia sistolică a inelului tricuspidian (TAPSE), variația procentuala a ariei ventriculului drept (RV-FAC), deformarea peretelui liber al ventriculului drept și viteza inelului tricuspidian (undă S ') derivate din imaginile Doppler tisulare și fracția de ejecție a ventriculului drept (RVEF) derivată din ecocardiografia 3D.

În plus, raportul TAPSE/sPAP - care reprezintă o măsură non-invazivă a cuplării RV-PA[96] - poate ajuta la diagnosticarea hipertensiunii pulmonare.[90,97,98] Modelul fluxului de sânge din tractul de evacuare al ventriculului drept (RVOT) (întreruperea mid-sistolică "notching") poate sugera hipertensiune pulmonara pre-capilară.[99,100]

Pentru a face deosebirea intre grupul 2 de hipertensiune pulmonara de și alte forme și pentru a evalua probabilitatea disfuncției diastolice a ventriculului stâng (LV), trebuie mereu măsurate dimensiunea atriului stâng (LA)și semnele de hipertrofiei ventriculului stâng (LV), iar semnele Doppler (de exemplu, raportul E/A, E/E') ar trebui evaluate chiar dacă fiabilitatea acestora este considerată scăzută.[16] Pentru a identifica bolile congenitale cardiace, examinările Doppler 2D și cu contrast sunt utile, dar ecocardiografia transesofagiană cu contrast sau alte tehnici de imagine (de exemplu, angiografia CT, cMRI) sunt necesare în unele cazuri pentru a detecta sau exclude defecte de sept atrial, sinus venosus, canal arterial patent și/sau întoarcere venoasă pulmonară anormală.(101) Valoarea clinică a ecocardiografiei Doppler de efort în identificarea hipertensiunea pulmonara de efort rămâne nesigură din cauza lipsei de criterii validate și date de confirmare prospectivă. În majoritatea cazurilor, creșterea sPAP în timpul efortului este cauzată de disfuncția diastolică a ventriculului stâng.[16]

5.1.6. Imagistica pulmonară de ventilație/perfuzie

Un examen de ventilație/perfuzie (V/Q) al plămânilor (planar sau tomografie cu emisie monofotonică [SPECT]) este recomandat în evaluarea diagnostică a pacienților cu suspiciune sau diagnostic nou de hipertensiune pulmonară, pentru a exclude sau detecta semne de hipertensiune pulmonară cronică de cauza trombo-embolica.[102,103] V/Q SPECT este superior imaginii planare și este de preferat; cu toate acestea, SPECT a fost larg testat in cazul pacienților cu suspiciune de embolie pulmonara si mai puțin in cazul celor cu suspiciune de hipertensiunea pulmonară cronică de cauză trombo-embolică.[68]

Tabel 10. Modificări ecocardiogarfice sugestive HTP

În absența bolii pulmonare parenchimatoase, o scanare normala a perfuziei exclude hipertensiunea cronica pulmonara de cauza trombo-embolică cu o valoare predictivă negativă de 98%.[104,105]

Cea mai mare parte a pacienților cu HTAP, scintigrafia V/Q este normală sau arată un model punctiform, dar fără defecte tipice de perfuzie caracteristice pentru embolie pulmonara(EP) sau HTP de cauza trombo-embolica, în timp ce defecte ale raportului V/Q pot fi găsite la pacienții cu boli pulmonare (adică HTP de grup 3). Defecte de perfuzie necorespunzătoare similare cu cele observate în Defectele de perfuzie similare cu cele întâlnite în HTP de cauza troboembolica, pot fi prezente la 7-10% dintre pacienții cu boala veno-ocluzica pulmonara/ hemangiomatoza capilara pulmonara sau HTAP. Depunerea agentului de perfuzie în organe extrapulmonare poate indica o deviere dreapta-stânga a sângelui la nivel cardiac sau pulmonar și a fost raportată în bolile congenitale cardiace, sindrom hepato-pulmonar și malformații arteriovenoase pulmonare (PAVM).

5.1.7 CT toracic nativ, cu substanta de contrast si angiografia cu substractie digitala

Imagistica prin tomografie computerizată (CT) poate oferi informații importante pentru pacientii cu dispnee inexplicabilă sau cu suspiciune/confirmare de HTP. Semnele CT care sugerează prezența HTP includ diametrul crescut al arterei pulmonare, raportul între artera pulmonară și aorta ≥0,9 și camerele cordului drept mărite.[68] O combinație a trei parametri (diametrul arterei pulmonare ≥30 mm, grosimea peretelui RVOT ≥6 mm și devierea septului ≥140° [sau raportul RV:LV ≥1]) este foarte predictivă pentru HTP.[108] CT toracic fără contrast poate ajuta la determinarea cauzei PH atunci când există caracteristici ale bolii parenchimatoase pulmonare și poate indica, de asemenea, prezența BPVO/HPC prin afișarea opacităților cu aspect de sticlă mată centrilobulare (care pot fi găsite și în HTAP), linii septale și limfadenopatie.[68]

Angiografia pulmonară prin tomografie computerizată (CTPA) este utilizată în principal pentru a detecta semne directe sau indirecte ale HTPCTE, cum ar fi defecte de umplere (inclusiv trombusul care se lipește de peretele vascular), pliuri sau benzi în arterele pulmonare, retracția/dilatarea arterei pulmonare, perfuzie mozaică și artere bronșice mărite. Este important de menționat că acuratețea diagnostică a CTPA pentru HTPCTE este limitată (la nivelul pacientului, sensibilitatea și specificitatea sunt de 76%, respectiv 96%),109 dar s-a raportat că aceasta este mai mare atunci când sunt utilizate scanere CT multi-detector moderne și de înaltă calitate și când sunt interpretate de cititori experimentați.109,110 Tomografia computerizată pulmonară cu angiografie poate fi, de asemenea, utilizată pentru a detecta alte anomalii cardiovasculare, inclusiv shunturi intracardiace, circulație venoasă pulmonară anormală, canal arterial patent și MAVP-uri.

În cazul pacienților care prezintă o imagine clinică de EP acuta, CT toracic poate fi util în detectarea semnelor de CTEPH nedetectate până acum, care pot include prezența semnelor HTPCTE menționate mai sus și hipertrofia VD ca semn de cronicizare. Detectarea EP „acută pe cronică" este importantă, deoarece poate afecta managementul pacienților cu EP acută presupusă.

Angiografia CT cu dublă energie (DECT) și maparea prin scăderea iodului pot oferi informații diagnostice suplimentare prin crearea de hărți de iod, care reflectă perfuzia pulmonară, crescând astfel posibilitatea de a diagnostica HTPCTE. Cu toate acestea, valoarea diagnostică a DECT în investigarea pacienților cu PH nu a fost încă stabilită.

Angiografia cu substracție digitală (DSA) este folosită în principal pentru a confirma diagnosticul de HTPCTE și pentru a evalua opțiunile de tratament (admisibilitatea sau accesibilitatea pentru BPA). Majoritatea centrelor folosesc DSA convențională bidimensională sau tridimensională. Cu toate acestea, imaginile cu C-arm CT pot oferi o rezoluție spațială mai mare, identificând mai multe posibile vase țintă pentru BPA și oferind ghidaj procedural.

5.1.8. Cardio-RM

Imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă evaluează precis și reproductibil dimensiunea, morfologia și funcția atrială și ventriculară. Informații suplimentare despre tensiunea miocardică AS/VS pot fi obținute prin aplicarea de marcatori sau prin post-procesare de urmărire de caracteristici. În plus, cMRI poate fi utilizată pentru a măsura fluxul sanguin în PA, aortă și vena cavă, permițând cuantificarea volumului sistolic (SV), șuntul intracardiac si fluxul regurgitat.

Prin combinarea angiografiei de rezonanță magnetică (RM) cu contrast și a imagisticii de perfuzie pulmonară cu imagistica de captare tardivă cu gadoliniu a miocardului, se poate obține o imagine completă a inimii și vaselor pulmonare (vezi datele suplimentare, Tabelul S2 pentru indicii și valorile normale ale cMRI). O limitare este că nu există o metodă stabilită pentru a estima PAP. Deși costul și disponibilitatea tehnicii exclud utilizarea acesteia în diagnosticul precoce al PAH, aceasta este sensibilă în detectarea semnelor timpurii ale HTP și în diagnosticarea insuficientei cardiace.[117]

A: Ventriculi	B:Artera Pulmonara	C: Vena Cava
VD/VS raport diametru bazal/ suprafață >1.0	RVOT AT <105 ms and/or mid-systolic notching	VCI diametru >21 mm cu CIP scăzut (sub 50% cu strănut sau sub 20% în inspir ușor)
Aplatizare sept interventricular (LVEI >1.1 in Sistola si/sau diastolă)	Regurgitare pulmonară protodiastolică cu viteza.> 2.2 m/s	Suprafața AD telesistolic >18 cm^2
TAPSE/sPAP ratio <0.55 mm/mmHg	Diametru AP>diametru AD Diametru AP>25 mm	

5.1.9. Analize de sânge și imunologie

Evaluarea diagnostică inițială a pacienților cu HTP/HTAP nou diagnosticată are ca scop identificarea comorbidităților și posibile cauze sau complicații ale HTP. Analizele de laborator care ar trebui obținute în momentul diagnosticării HTP includ: hemoleucograma (inclusiv hemoglobina [Hb]); electroliți (sodiu, potasiu); funcția renală (creatinina, calculul ratei de filtrare glomerulară estimată și ureea); acid uric; parametrii hepatici (alaninaminotransferază, aspartataminotransferază și fosfatază alcalină, γ-glutamil transpeptidază, bilirubină); statusul de fier (fier seric, saturarea transferrinei și ferritina); și BNP sau NT-proBNP. În plus, studiile serologice ar trebui să includă testarea pentru virusurile hepatitice și HIV. Este recomandată efectuarea unei evaluări imunologice de bază, inclusiv teste de screening pentru anticorpi antinucleari, anticorpi

antcentromerici și anti-Ro. Se recomandă screeningul pentru markerii biologici ai sindromului antifosfolipidic la pacienții cu HTPCTE. Screeningul suplimentar pentru trombofilie nu este în general recomandat, decât dacă se așteaptă consecințe terapeutice.[118] Hipertensiunea arterială pulmonară și alte forme de PH sever pot fi asociate cu tulburări ale funcției tiroidiene; prin urmare, screeningul de laborator ar trebui să includă cel puțin TSH.

5.1.10. Ecografie abdominală

Examinarea cu ultrasunete a abdomenului ar trebui să facă parte din evaluarea diagnostică a pacienților cu HTP nou diagnosticată, în special dacă se suspectează o boală hepatică. Un obiectiv major este de a căuta boala hepatică și/sau hipertensiunea portală sau shuntul portocav (malformația Abernethy). Pe parcursul evoluției bolii, pacienții cu HTP pot dezvolta disfuncție organică secundară cu afectare preponderent hepatica si renala.[119] La acești pacienți, ecografia abdominală este necesară din motive de diagnostic diferențial și pentru a evalua extinderea leziunilor organice.

5.1.11. Testarea de efort cardiopulmonara

Testarea de efort cardiopulmonara (TECP) este o unealtă utilă pentru evaluarea mecanismelor fiziopatologice care duc la intoleranța la efort. Pacienții cu HTAP prezintă un model tipic, cu o presiune parțială scăzută a dioxidului de carbon la finalul expirației (PETCO2), un echivalent ventilatoriu ridicat pentru dioxidul de carbon (VE / VCO2), un impuls de oxigen scăzut (VO2 / HR) și o valoare maximă scăzută a consumului de oxigen (VO2).[120] Aceste constatări ar trebui să determine luarea în considerare a BVP. La pacienții cu IC stânga sau BPCO, un astfel de tipar poate indica o limitare suplimentară a vaselor de sânge pulmonare. În populațiile cu risc de HTAP, cum ar fi cele cu SSc (Scleroza sistemică), un vârf normal de VO2 pare să excludă diagnosticul de HTAP.

5.1.12. Cateterismul ventriculului drept, vasoreactivitatea, exercițiul și încărcarea lichidiană

5.1.12.1. Cateterismul ventriculului drept

Cateterismul ventriculului drept este standardul de aur pentru diagnosticarea și clasificarea HP. Realizarea CVD necesită expertiză și metodologie meticuloasă, urmând protocoale standardizate. În plus față de diagnosticarea și clasificarea HTP, indicațiile clinice includ evaluarea hemodinamică a candidaților la transplant cardiac sau LTx (transplant pulmonar)[124] și evaluarea shunt-urilor cardiace congenitale. Interpretarea hemodinamicii invazive trebuie făcută în contextul tabloului clinic și a altor investigații diagnostice. Când este realizat în centrele de HTP, frecvențele evenimentelor adverse grave (1,1%) și mortalitatea legată de procedură (0,055%) sunt scăzute.[125] Un tromb cunoscut sau o tumora în VD sau AD, implantarea recentă (mai puțin de 1 lună) a unui pacemaker, o valvă mecanică la nivelul ventriculului drept, TriClip și o infecție acută sunt contraindicații pentru CVD; raportul risc/beneficiu trebuie evaluat individual înainte de fiecare examinare și discutat cu pacientul. Complicația cea mai temută a CVD este perforarea unei artere pulmonare. Pregătirea adecvată a pacienților pentru CVD este de o importanță majoră. Condițiile medicale preexistente trebuie controlate optim la momentul examinării (în special tensiunea arterială și controlul volumului). În poziția culcat pe spate, nivelul mijlociu al toracelui este recomandat ca nivel de referință zero, care este la nivelul AS în majoritatea pacienților.[126]

Pentru o evaluare completă a hemodinamicii cardio-pulmonare, trebuie măsurate sau calculate toate măsurile enumerate în Tabelul 11.

Evaluările incomplete trebuie evitate, deoarece acestea pot duce la o diagnosticare incorectă. Cel puțin, saturarea sângelui venos (SvO2) și saturarea arterială de oxigen (SaO2) ar trebui determinate. O evaluare treptată a saturării cu oxigen ar trebui efectuată la pacienții cu SvO2>75% și ori de câte ori este suspectat un shunt stânga-dreapta. Debitul cardiac (DC) ar trebui evaluat prin metoda Fick directă sau prin termodiluție (valori medii a cel puțin trei măsurători). Metoda Fick indirectă este considerată mai puțin fiabilă decât termodiluția;[127] cu toate acestea, termodiluția nu ar trebui utilizată în prezența shunturilor. Rezistența vasculară pulmonară ([mPAP-PAWP] / CO) ar trebui calculată pentru fiecare pacient. Toate măsurătorile de presiune, inclusiv PAWP, ar trebui efectuate la expirație (fără manevra de reținere a respirației). La pacienții cu modificări mari ale presiunii intratoracice în timpul ciclului respirator (adică BPOC, obezitate, în timpul exercițiului), este adecvat să se ia media peste cel puțin trei la patru cicluri respiratorii. Dacă nu se poate obține o curbă PAWP fiabilă sau dacă valorile PAWP sunt neplauzibile, ar trebui luată în considerare măsurarea suplimentară a presiunii de umplere a ventriculului stâng pentru a evita o clasificare greșită. Saturările luate cu cateterul în poziția înfiptă pot confirma o PAWP precisă.[128]

Tabel 11. Parametri hemodinamici

Parametri măsurați	Valori normale
Presiunea medie in AD	2–6 mmHg
Presiunea sistolică în AP (sPAP)	15–30 mmHg
Presiunea diastolică în AP(dPAP)	4–12 mmHg
Presiunea medie în AP(mPAP)	8–20 mmHg
Pulmonary arterial wedge pressure, mean (PAWP)	≤15 mmHg
Debit cardiac (DC)	4–8 L/min
Saturația sângelui venos (SvO_2)[a]	65–80%
Saturația sângelui arterial (SaO_2)	95–100%
Tensiunea arterială	120/80 mmHg
Parametri calculați	

5.1.12.2. Testarea vasoreactivității

Scopul testării vasoreactivității în HTP moștenită este de a identifica vasoresponderii, care pot fi candidați pentru tratament cu blocanți ai canalelor de calciu (BCC) la doze mari. Testarea vasoreactivității pulmonare este recomandată numai la pacienții cu HTP idiopatică, HTP moștenită sau HTP toxică sau medicamentoasă.

Oxidul nitric inhalat sau iloprostul inhalat sunt compușii de testare recomandați pentru vasoreactivitate (Tabelul 12). Există dovezi similare pentru epoprostenolul intravenos (IV), dar din cauza creșterii dozelor și a măsurătorilor repetate, testarea durează mult mai mult și este mai puțin fezabilă.[129] Adenozina IV nu mai este recomandată din cauza efectelor secundare frecvente.[132] Răspunsul acut pozitiv este definit ca o reducere a mPAP cu ≥10 mmHg pentru a ajunge la o valoare absolută ≤40 mmHg, cu CO crescut sau neschimbat.[129] La pacienții cu HTP asociata insuficientei ventriculare stangi, testarea vasoreactivității este restricționată la evaluarea candidaturii pentru transplantul de inimă (a se vedea Secțiunea 8.1), iar la pacienții cu HTP în contextul ICC cu șunt sistemic-pulmonar inițial, testarea vasoreactivității poate fi efectuată pentru a evalua posibilitatea închiderii defectului (a se vedea Secțiunea 7.5).[101]

5.1.12.3. Cateterizarea inimii drepte la efort

Cateterizarea inimii drepte este standardul de aur pentru evaluarea hemodinamicii cardio-pulmonare la efort si pentru definirea hipertensiunii pulmonare la efort.[133] Motivul principal pentru efectuarea cateterizării inimii drepte la efort este investigarea pacienților cu dispnee neexplicata si hemodinamica normala la repaus pentru a detecta disfuncții precoce ale vaselor pulmonare sau ale inimii stângi. In plus, hemodinamica la efort poate dezvălui informații importante despre prognostic si funcționalitatea pacienților cu risc de HTAP si HTP de cauza tromboembolică.[22,134,135] Pentru a maximiza cantitatea de informații, cateterizarea inimii drepte la efort poate fi combinata cu testul de efort cardiopulmonar (CPET). Conform datelor disponibile si a experienței, cateterizarea inimii drepte la efort nu este asociata cu un risc suplimentar de complicații comparativ cu cateterizarea inimii drepte la repaus si CPET.[133]

Testele de efort incremental (protocol treptat sau rampă) cu măsurători repetate ale hemodinamicii furnizează cele mai multe informații clinice despre circulația pulmonară. Variabilele hemodinamice minim necesare măsurate la fiecare nivel de efort includ mPAP, sPAP, PAP diastolic (dPAP), PAWP, CO, ritm cardiac și presiunea sanguină sistemică. În plus, RAP, SvO2 și SaO2 ar trebui să fie măsurate cel puțin la repaus și la vârful efortului. Rezistența pulmonară totală (RPT), PVR și indicele cardiac (CI) ar trebui calculate la fiecare nivel de efort, precum și diferența arterio-venoasă în oxigen la vârful efortului. De asemenea, trebuie calculate pantele mPAP/CO și PAWP/CO. În pacienții cu PVD incipient, PVR poate fi normal sau ușor crescut la repaus, dar poate fi modificat în timpul efortului cu o creștere abruptă a mPAP, reflectată de o pantă mPAP/CO de peste 3 mmHg/L/min, în timp ce panta PAWP/CO rămâne de obicei sub 2 mmHg/L/min. Pacienții cu disfuncție a inimii stângi, cum ar fi cei Insuficiența cardiacă cu FEVS prezervată[23] și/sau regurgitare mitrală dinamică,[138] și o PAWP normală la repaus, de obicei, prezintă o creștere abruptă a mPAP și PAWP (și pantă mPAP/CO, PAWP/CO) în timpul efortului.

Rezistența vasculară pulmonară PVR	0.3-2.0 WU
Index al rezistenței vasculare pulmonare PVRI	3-3.5 WU m^2
Rezistența pulmonară totală	<3 WU
Index cardiac CI	2.5-4.0 L/min m^2
Volum sistolic	60-100 ml
Index volum sistolic	33-47 ml/m^2
Complianta arterei pulmonare	>2.3 ml/mmHg

Conform studiilor recente, o pantă PAWP/CO de >2 mmHg/L/min poate fi utilă în recunoașterea unei creșteri anormale a PAWP și, prin urmare, o limitare a exercițiului cardiac, mai ales la pacienții cu PAWP 12-15 mmHg la odihnă. Se recomandă o valoare prag a PAWP de >25 mmHg în timpul exercițiilor în poziție culcată pentru diagnosticarea Insuficientei cardiaca cu FEVS prezervata. În pacienții cu boli pulmonare, creșterea presiunii intratoracice poate contribui la creșterea mPAP; aceasta este exagerată în timpul exercițiului și poate fi recunoscută prin creșterea concomitentă a RAP. Unele hemodinamici de exercițiu depind de vârstă, subiecții sănătoși în vârstă prezentând pantă mai accentuată mPAP/CO și PAWP/CO decât cei tineri sănătoși.

5.1.12.4. Încărcarea lichidiană

Încărcarea cu fluide poate dezvălui disfuncția diastolică a ventriculului stâng la pacienții cu PAWP ≤ 15 mmHg, dar cu un fenotip clinic sugestiv pentru insuficienta ventriculară stânga cu FEVS prezervată. Cele mai multe date disponibile provin din studii care au ca scop descoperirea HLP (creșterea PAWP) în loc să identifice HP de grupul 2 (creșterea PAP; vezi secțiunea 8.1). Este acceptat în general că infuzia rapidă (peste 5-10 minute) a 500 ml (7-10 ml/kg) de soluție salină ar fi suficientă pentru a detecta o creștere anormală a PAWP până la ≥18 mmHg (sugestivă pentru insuficiența cardiacă cu FEVS prezervată),[142] deși validarea și evaluarea pe termen lung a acestor date sunt necesare.[143] Există date insuficiente cu privire la răspunsul hemodinamic la provocarea cu fluide la pacienții cu HTAP. Datele recente sugerează că ridicarea pasivă a picioarelor în timpul cateterizării cordului drept poate ajuta, de asemenea, la descoperirea unei insuficientei cardiace cu FEVS prezervata ascunse.[144]

5.1.13. Consiliere și testare genetică

Mutațiile în genele HTAP au fost identificate în HTAP familială, HTPI, BPVO/hemangiomatoza capilară pulmonară și HTAP asociată cu anorexigene (Tabelul 13). Recomandările de screening se referă în mod specific la pacienții cu un diagnostic prealabil de HTAP și nu la populațiile „cu risc" care sunt testate pentru

Tabel recomandari 1. Recomandari pentru cateterizarea cordului drept

HTAP (vezi Secțiunea 5.3). Toți pacienții cu aceste afecțiuni ar trebui să fie informați cu privire la posibilitatea unei afecțiuni genetice și că membrii familiei ar putea purta o mutație care crește riscul de HTAP, permițând screening-ul și diagnosticarea precoce. Chiar dacă testarea genetică nu este efectuată, membrii familiei ar trebui să fie conștienți de semnele și simptomele timpurii, pentru a asigura o diagnosticare oportună și adecvată.[148]

Consilierea genetică de către furnizorii de îngrijire a HTAP sau geneticienii pregătiți corespunzător ar trebui să fie efectuată înainte de testarea genetică, pentru a aborda întrebările complexe legate de penetrabilitate, membrii de familie cu risc genetic, reproducere, discriminare genetică și probleme psihosociale. O consiliere genetică atentă cu consilieri genetici sau geneticieni medicali este critică înainte de testarea genetică pentru membrii de familie asimptomatici.

Dacă mutația familială este cunoscută și un membru al familiei neafectat testează negativ pentru acea mutație, riscul de HTAP pentru acea persoană este același ca și pentru populația generală.

Multe dintre mutațiile mai puțin comune descrise au un set potențial suplimentar de a influenta aspectul sindromului. Acestea sunt rezumate în Tabelul 13, unde sunt sugerate o anamneză clinică, un examen și investigații specifice. În special, medicii ar trebui să efectueze o anamneză și un examen atent, deoarece diagnosticul de HTAP poate fi ratat dacă nu este interogat. De exemplu, într-unul dintre cele mai mari studii până în prezent, mutațiile TBX4, ALK1 și ENG au fost reprezentate în primele șase constatări genetice cele mai comune la adulții cu HTAP diagnosticată anterior. Aceste constatări au fost confirmate și extinse în consorții genetici internaționali la 4241 de pacienți cu PAH. Prin urmare, este evident că există fie o heterogenitate fenotipică a acestor sindroame, fie caracteristici diagnostice ratate. Pe măsură ce sunt descoperite tot mai multe gene asociate cu PAH, va deveni din ce în ce mai dificil să se testeze individual fiecare gen. Secvențierea de nouă generație a permis dezvoltarea de panouri de gene pentru interogarea simultană a mai multor gene. Este important totuși să se verifice genele incluse în panoul de teste în momentul testării, deoarece compoziția se schimbă pe măsură ce descoperirile genetice avansează.

Recomandări	Clasa[a]	Nivelb
Cateterizare cord drept		
Se recomandă cateterizarea cordului drept pentru diagnosticul HTP(in special HTAP si HTP cronica asociata tromboemboliei dar și pentru orientarea tratamentului	I	B
Pentru pacienții cunoscuți cu sau în suspiciune de HTP se recomandă cateterizarea cordului drept în centre cu experiență	I	C
Se recomandă ca procedura de cateterizare a cordului drept să dispună de evaluare hemodinamică completă și de protocoale standardizate.	I	C
Testarea vasoreactivității		
Testarea vasoreactivității se recomanda la pacienți cu I/H/DPAH pentru a-l detecta pe cei ce pot fi tratați cu doze mari de BCC	I	B
Se recomanda ca testarea vasoreactivitatii să se facă în centre specializate	I	C
Se consideră un răspuns pozitiv vasoreactiv dacă apare reducerea mPAP cu peste 10 mmHg, pt a atinge o valoare absoluta a mPAP sub 40mmHg cu CO crescut sau neschimbat	I	C
Oxid nitric inhalator, iloprost inhalator sau epoprostenol IV se recomandă pentru testarea vasoreactivității	I	C
Nu se recomandă testarea vasoreactivității pentru candidați la terapia cu BCC la pacienții cu HTAP alta decât idiopatica, moștenită sau HTAP asociata toxinelor/medicamentelor	III	C

Tabel 13

Gene	Asocierea fenotipica HTP	Mecanism molecular	Pattern mostenit	Eventuale diferenteri clinice sau investigatorii	Investigatii	Populations	Reference
BMPR2	HTP idiopatia si moștenită	Haploinsufficiency	Autosomal dominant	Nu se descriu trăsături specifice clinice si diagnostice	Nu se cunosc investigații pentru diferențiere	Pediatrica si adulte	152
ATP13A3		Necunoscut	Autosomal dominant			Adult	149
AQP1		Necunoscut	Autosomal dominant			Adult	149
ABCC8		Haploinsufficiency	Autosomal dominant			Adult	153
KCNK3		Haploinsufficiency	Autosomal dominant			Adult	154
SMAD9		Haploinsufficiency	Autosomal dominant			Adult	155
Sox17	HTAP moștenită si idiopatica Cardiopatie congenitala	Necunoscut	Autosomal dominant			Pediatric si adult	149
CAV1	HTAP moștenită si idiopatica Lipodistrofie	Gain of function; dominant negative	Autosomal dominant	Deficit de țesut adipos subcutanat	Dozarea trigilceridelor si leptinei după post	Pediatric si adult	156
TBX4	HTAP moștenită si idiopatica (dislplazie ischiopatelara) Boala pulmonara interstițială Displazie bronhopulmonara Persistenta HTP la nou născut	Necunoscut	Autosomal dominant	Aplazie patelara Anomalii scheletale In special pelvis, genunchi, si picior	RX: bazin,genunchi, picior CT toracic: boala pulmonara interstițială difuza	Pediatric si (mai rar) adult	149,157
EIF2AK4	Boala pulmonara veno-ocluziva/hemangiomatoza capilara pulmonara	Pierderea funcției	Autosomal recessive	Hipocratism digital falanga distala	DLCO scăzut CT toracic: îngroșarea septului interlobular si limfadenopatii mediastinale, si opcacitati centro-lobulare cu aspect de sticla mata	Adult	158
KDR	HTAP moștenită si idiopatică	Pierderea funcției	Autosomal dominant	Nu se cunosc caracteristici clinice diagnostice	DLCO posibil redus	Adult cu debut la vârsta înaintată	159
ENG	HTAP moștenită și idiopatica Hereditary haemorrhagic telangiectasia	Necunoscut	Autosomal dominant	Telangiectazie Anomalia vaselor de sânge Malformații arterio-venoase Diateze hemoragice	Anemie prin deficit de fier Imagistica sugestivă pentru malformații cerebrale, hepatice sau vasculare spinale Evaluare endoscopica pentru telangiectazie gastrointestinală	Adult si pediatric	160
ACVRL1		Haploinsufficiency	Autosomal dominant			Adult si pediatric	160
GDF2		Haploinsufficiency	Autosomal dominant			Adult si pediatric	149

5.2. Algoritm de diagnosticare

Un abord pragmatic în mai multe etape ar trebui luat în considerare în cazul pacienților cu dispnee inexplicabilă sau simptome/simptome care ridică suspiciunea de HT. Această strategie este detaliată în Figura 6 și Tabelul 14. Algoritmul de diagnosticare nu se referă la testarea pentru grupurile specifice cu risc de HTP

5.2.1 Pasul 1 (suspiciune)

Pacienții cu HTP probabil vor fi văzuți de medicii primari, în principal de medicii de familie, pentru simptome nespecifice. Evaluarea inițială ar trebui să includă o istorie medicală cuprinzătoare (inclusiv familială), un examen fizic amănunțit (inclusiv măsurarea tensiunii arteriale, frecvența cardiacă și pulsoximetrie), analize de sânge pentru determinarea BNP/NT-proBNP și ECG în repaus. Acest prim pas poate ridica suspiciunea unei afecțiuni cardiace sau respiratorii care provoacă simptomele.

5.2.2. Pasul 2 (detectare)

Al doilea pas include examinările clasice non-invazive ale plămânilor și inimii. Printre aceste teste, ecocardiografia reprezintă un pas important în determinarea probabilității de HTP. Dacă există un grad ridicat de probabilitate de HTP, pacienții ar trebui trimiși la un centru specializat pentru o evaluare mai detaliată. De asemenea ecocardiografia poate descoperi si alte patologii cardiace. In plus, daca se descoperă alte patologii, pacienții trebuie tratați corespunzător.

Caracteristici diagnostice ale pacienților cu diferite tipuri de HTP

5.2.3. Etapa 3 (confirmare)

Pacienții trebuie trimiși la un centru de HTP pentru evaluare suplimentară în următoarele situații: (1) când se stabilește o probabilitate intermediară/ridicată de HTP; (2) în prezența factorilor de risc pentru HTAP sau a unei anamneze de EP. Trebuie efectuată o evaluare cuprinzătoare, având ca scop stabilirea diagnosticelor diferențiale și distingerea între diferitele cauze ale HTP conform clasificării clinice actuale. Centrul de HTP este responsabil pentru efectuarea unei evaluări invazive în funcție de scenariul clinic.

În orice moment, semnele de avertizare trebuie recunoscute, deoarece sunt asociate cu rezultate mai proaste și necesită intervenție imediată. Astfel de semne de avertizare includ: simptome care evoluează rapid sau severe (WHO-FC III/IV), semne clinice de insuficiență a VD, sincopă, semne de hipoperfuzie, aritmii slab tolerate și status hemodinamic compromis sau deteriorat (hipotensiune, tahicardie). Astfel de cazuri trebuie gestionate imediat ca pacienți spitalizați pentru evaluarea inițială la un spital sau la un centru de HTP apropiat. Prezența disfuncției VD prin ecocardiografie, niveluri ridicate ale biomarkerilor cardiaci și/sau instabilitate hemodinamică trebuie să determine trimiterea la un centru de HTP pentru evaluare imediată.

Acest proces diagnostic subliniază importanța conștientizării și colaborării suficiente între medicii de primă linie, medicina specializată și centrele de HTP. Colaborarea eficientă și rapidă între fiecare partener permite diagnosticul și managementul mai precoce și îmbunătățește rezultatele

Tabel 14

Metode diagnostice	Characteristic findings/ features	Grup 1 (HTAP)	Grup 2 (HTP asociată cu insuficiența cardiacă stânga)	Group 3 (HTP asociat bolii pulmonare)	Group 4 (HTP asociat obstrucției arterei pulmonare)
5.1.1 Tablou clinic	Aspecte clinice	Vârsta variază, însă femeile tinere sunt predominant afectate. Tabloul clinic depinde de comorbidități si fenotip.	Cel mai des vârstnici, predominant femei in caz de insuficienta cardiaca cu FEVS prezervata. Antecedente si context clinic sugestiv pentru insuficienta cardiaca stânga.	Cel mai des vârstnici, cu predominanta bărbaților. Antecedente si context clinic sugestiv pentru afectare pulmonară. Istoric de fumător	Vârsta variază, dar afectarea este distribuită egal intre vârstnici femei si bărbați. Necunoscut cu TVP in antecedente. Factori de risc pentru HTP cronică asociată tromboembolismului Vezi Secțiunea10.1
	Hipoxemie-nevoie de oxigen	Neobișnuit, exceptând patologii cu DLCO scăzut sau shunt dreapta-stânga.	Neobișnuit	De obicei hipoxemie in HTP severa	Neobișnuit; obișnuit in cazurile severe cu ocluzia distala a arterei pulmonare
5.1.3 Radiografie toracica		AD/VD/AP cu dimensiune ↑ ștergerea desenului vascular periferic	AS/VS cu dimensiuni ↑ Cardiomegalie. Ocazional semne de congestie(edem interstițial/liniile Kerley, edem alveolar, epansament pleural)	Semne de boala pulmonara parenchimatoasa	AD/VD/AP cu dimensiune ↑ numărul și dimensiunea vaselor periferice ↓ Ocazional semne de infarct pulmonar
5.1.4 Probe funcționale ventilatorii	Spirometrie/TFP modificate	Normale sau ușor modificate	Normal sau ușor modificate	Anormal, dat de boala pulmonara subiacenta	Normal sau usor modificat
	DLCO	Normal sau ușor spre moderat reduse (DLCO scăzut in HRAP din SSc, BPVO, Si anumite fenotipuri de HTAP idiopatica)	Normal sau ușor spre moderat reduse, in special in insuficienta cardiacă cu fracție de ejecție prezervata	Adesea foarte scăzut (<45% din valoarea prezisa)	Normal sau ușor-mdoreat redus
	Gazometrie arteriala PaO_2 $PaCO_2$	Normal sau ușor redus	Normal sau redus. De obicei normal	Redusă. Normală sau crescută.	Normal sau redus Normal sau redus
5.1.5 Ecocardiografie		Semne de HTP (sPAP crescut, AD/VD marite) Pot fi prezente și defecte cardiace congenitale Vezi Secțiunea 5.1.5	Semne de HVS (Insuficienta cardiaca cu FEVS păstrată, insuficiență cardiacă cu FEVS redusă, valvular) si HTP(sPAP crescut, AD/VD mărite) Vezi Secțiunea 8	Semne de HTP (sPAP crescut, AD/VD mărite) Vezi Secțiunea 5.1.5	Semne de HTP (sPAP crescut, AD/VD mărite) Vezi Secțiunea 5.1.5
5.1.6 Scintigrafie pulmonara	Planar – SPECT V/Q	Normal	Normal	Normal	Alterarea raportului V/Q
5.1.7 CT toracic		Semne de HT P si BPVO Vezi Sectiunea 5.1.7	Semne de HVS Edem pulmonar Semne de HTP	Semne de boală pulmonară parenchimatoasă Semne de HTP	Defecte de umplere, perfuzie in mozaic, artere bronșice mărite, semne de HTP
5.1.11 Test de efort		Panta VE/VCO_2 Crescuta $P_{ET}CO_2$ scăzut care scade pe parcursul efortului Fără oscilație ventilatorie de exercițiu	Panta VE/VCO_2 ușor crescuta Normal $P_{ET}CO_2$, Care creste in timpul efortului	Panta VE/VCO_2 ușor crescuta Normal $P_{ET}CO_2$,	Panta VE/VCO_2 crescută $P_{ET}CO_2$ Scăzut, în scădere in timpul efortului

Tabel recomandări nr 2. Etape diagnostice

Recommendare	Clasa[a]	Nivel[b]
Ecocardiografie		
Ecocardiografia este investigația de primă linie, non-invazivă, în suspiciunea de HTP	I	B
Este important de evaluat ecocardiografic probabilitatea de HTP prin viteza de regurgitare tricuspidiană TRV dar si cu ajutorul altor semne ecografice sugestive. Tabel 10	I	B
Se recomanda menținerea actualului prag de 2.8 m/s pentru TRV legat de probabilitatea ecocardiografica de HTP, raportat la hemodinamica updatată.	I	C
In ceea ce privește continuarea investigațiilor acestea trebuie efectuate raportat la contextul clinic al pacientului. Ex: simptome, factori de risc, patologii asociate pentru HTAP sau HTP cronica tromboembolică.	IIa	B
Pentru pacienții simptomatici, cu probabilitate intermediara ecocardiografica de HTP, testul de efort se recomanda ca următoarea investigație pentru a determina existenta HTP.	IIb	C
Imaging		
Se recomandă imagistica de ventilație/perfuzie sau perfuzie pentru pacienții cu HTP cronica de cauza tromboembolică	I	C
CTPA este recomandata pentru pacienții suspectați cu HTP cronica de cauza tromboembolică .	I	C
Analizele de rutina, biochimie, hemograma, teste imunologice, HIV, funcție tiroidiana sunt recomandate pentru toți pacienții cu HTAP pentru a ajuta la identificarea bolilor asociate.	I	C
Ecografia abdominala este recomandata ca metoda de screening pentru hipertensiunea portală.	I	C
CT toracic ar trebui luat in considerare pentru toti pacientii cu HTP	IIa	C
Angiografia cu substracție digitala ar trebui luata in considerare in managementul pacienților cu HTP cronica de cauza tromboembolică	IIa	C
Alte teste caracteristice		
Probe funcționale pulmonare (DLCO) sunt recomandate pentru evaluarea inițială a pacienților cu HTP	I	C
Toracotomie sau toracoscopie pentru biopsia pulmonara nu este recomandata pentru pacienții cu HTAP	III	C

5.2.3. Etapa 3 (confirmare)

Pacienții trebuie trimiși la un centru de HTP pentru evaluare suplimentară în următoarele situații: (1) când se stabilește o probabilitate intermediară/ridicată de HTP; (2) în prezența factorilor de risc pentru HTAP sau a unei anamneze de EP. Trebuie efectuată o evaluare cuprinzătoare, având ca scop stabilirea diagnosticelor diferențiale și distingerea între diferitele cauze ale HTP conform clasificării clinice actuale. Centrul de HTP este responsabil pentru efectuarea unei evaluări invazive în funcție de scenariul clinic.

În orice moment, semnele de avertizare trebuie recunoscute, deoarece sunt asociate cu rezultate mai proaste și necesită intervenție imediată. Astfel de semne de avertizare includ: simptome care evoluează rapid sau severe (WHO-FC III/IV), semne clinice de insuficiență a VD, sincopă, semne de hipoperfuzie, aritmii slab tolerate și status hemodinamic compromis sau deteriorat (hipotensiune, tahicardie). Astfel de cazuri trebuie gestionate imediat ca pacienți spitalizați pentru evaluarea inițială la un spital sau la un centru de HTP apropiat. Prezența disfuncției VD prin ecocardiografie, niveluri ridicate ale biomarkerilor cardiaci și/sau instabilitate hemodinamică trebuie să determine trimiterea la un centru de HTP pentru evaluare imediată.

Acest proces diagnostic subliniază importanța conștientizării și colaborării suficiente între medicii de primă linie, medicina specializată și centrele de HTP. Colaborarea eficientă și rapidă între fiecare partener permite diagnosticul și managementul mai precoce și îmbunătățește rezultatele

5.3. Depistarea și detectarea precoce

În ciuda apariției terapiilor pentru HTAP care previn agravarea clinică[166-168] și intervențiilor eficiente pentru HTP cronica asociata tromboembolismului,[102] timpul de la debutul simptomelor până la diagnosticul de HTP rămâne de peste 2 ani[169,170], cu majoritatea pacienților avand o boală avansată. Reducerea timpului până la diagnostic poate reduce incertitudinea emoțională a pacienților[171], reduce utilizarea resurselor de sănătate și permite tratamentul într-un stadiu mai precoce când terapiile pot fi mai eficiente.[172]

O abordare multifacetică propusă pentru a facilita un diagnostic mai timpuriu include: (1) screening-ul grupurilor cu risc ridicat asimptomatice (cu o prevalență ridicată sau unde diagnosticul afectează semnificativ intervenția propusă), inclusiv persoanele cu SSc (prevalență: 5-19%),173,174 purtătorii mutației BMPR2 (14-42%), 33 rudele de gradul întâi ale pacienților cu HTP mostenita,148 și pacienții supuși evaluării pentru transplantul hepatic (2-9%);175 (2) detectarea timpurie a pacienților simptomatici din grupurile cu risc asociate cu afecțiuni precum hipertensiunea portală,176 infecția cu HIV (0,5%),177 și boala de țesut conjunctiv non-SSc, unde ratele mai mici de prevalență nu susțin screening-ul asimptomatic; și (3) aplicarea strategiilor bazate pe populație prin implementarea abordărilor de detectare precoce în clinici de urmărire a EP,178,179 clinici de dispnee,172 sau la pacienții cu risc identificați din comportamentul lor de îngrijire sănătate și / sau investigații anterioare.180Screening-ul poate fi definit ca aplicarea sistematică a unui test sau a mai multor teste pentru identificarea indivizilor asimptomatici, dar cu risc. Abordările de screening pot fi extinse și către indivizii care nu ar căuta în mod obișnuit asistență medicală din cauza simptomelor lor, pentru a facilita detectarea timpurie. Instrumentele folosite pentru screening-ul HTP au fost evaluate în principal, dar nu exclusiv, în SSc,172,174 și includ biomarkeri din sânge (NT-proBNP), ECG, ecocardiografie (în principal utilizând estimate

de sPAP în repaus, dar și studii de efort), teste respiratorii funcționale (DLCO și raportul FVC/DLCO) și teste de efort, inclusiv test de efort (care a fost folosit în combinație cu algoritmi de screening pentru a reduce necesitatea cateterizării cordului drept).[123,163]

5.3.1. Sclerodermia sistemică

În SSc, prevalența HTAP este de 5-19%,[174] cu o incidență anuală de dezvoltare a HTAP de 0,7-1,5%.[183-185] Dovezi pentru valoarea clinică a detectării timpurii a HTAP la pacienții cu SSc au fost furnizate de un program de screening,[186] care a arătat un grad mai mic de afectare hemodinamică și o supraviețuire mai bună la pacienții examinați în comparație cu o cohortă contemporană, fără screening efectuat,[187] oferind o justificare puternică pentru screening-ul pentru HTAP la pacienții cu SSc.

Precizia diagnostică a ecocardiografiei sau a altor teste singure în detectarea HTAP este suboptimală.[173] Mai multi algoritmi de screening au fost studiați utilizând o combinație de caracteristici clinice, ecocardiografie, teste respiratorii funcționale și NT-proBNP pentru a selecta pacienții cu SSc pentru cateterizarea cordului drept (DETECT;[173] Grupul de interes australian pentru sclerodermie [ASIG][188]). Astfel de abordări combinate au îmbunătățit precizia diagnosticului în comparație cu utilizarea ecocardiografiei, NT-proBNP sau teste funcționale ventilatorii singure și sunt capabile să prevină caterizările de cord drept inutile și să identifice pacienții cu mPAP 21-24 mmHg.[189]

Prin urmare, o abordare multimodală este justificată atunci când se efectuează screening la pacienții cu SSc pentru HTAP; evaluarea ecocardiografică trebuie să urmeze strategia descrisă în Secțiunea 5.1.5.

După etapa inițială de screening, frecvența cu care ar trebui efectuat screening-ul la subiecții asimptomatici cu SSc nu este clară. Un studiu efectuat în cadrul Cohortei de Studiu Australiene Scleroderma, în care s-a recomandat screening anual (unii pacienți au fost testați de până la 10 ori), a constatat că majoritatea pacienților au fost diagnosticați cu HTAP la prima testare; cu toate acestea, cei diagnosticați la testările ulterioare au avut un mPAP, PVR și WHO-FC mai scăzut și o supraviețuire mai bună decât cei diagnosticați la prima testare. În funcție de evidențele actuale, screening-ul anual pentru HTAP la pacienții cu SSc este suficient. Având în vedere costul financiar și presiunea emoțională asociate cu screening-ul regulat, ar fi de dorit să se clasifice subiecții cu SSc în cei cu cel mai mare și cel mai mic risc de HTAP. Factorii de risc pentru HTAP includ: (1) factori clinici și demografici (adică dispneea, durata bolii mai lungă, simptome sicca, ulcerare digitală, vârsta mai înaintată și sexul masculin); și (2) rezultatele investigațiilor (de exemplu, profilul pozitiv de anticorpi anti-centromer, boala pulmonara interstițială ușoară, DLCO scăzută, raport FVC / DLCO ridicat sau NT-proBNP crescut).[174,191]

O meta-analiză recentă a arătat că densitatea redusă a capilarelor digitale, evaluată prin video-capilaroscopie, sau progresia către un model activ/târziu sever de implicare vasculară reprezintă, de asemenea, un factor de risc pentru APF.[192] Pe lângă identificarea pacienților cu risc crescut de HTAP, un model simplu de predicție care integrează simptomele, DLCO și NT-proBNP a identificat subiecți cu probabilitate foarte scăzută de HTAP, care ar putea evita teste suplimentare specifice pentru HTP.[183] În plus, testul de efort poate ajuta la identificarea pacienților cu SSc cu un risc scăzut de a avea HTAP și astfel la evitarea cateterizării inutile a VD.[123]

Recomandările privind screeningul pentru APF în SSc au fost stabilite pe baza întrebării narative cheie 3 (Date suplimentare, Secțiunea 5.2).

5.3.2. Purtătorii de mutații BMPR2

Legat de lista în continuă evoluție a genelor cunoscute a fi asociate cu HTAP, experiența este în mare parte limitată la purtătorii de mutații BMPR2 care prezintă un risc pe viață de a dezvolta HTAP de aproximativ 20%, cu o penetrantă mai mare la purtătorii de sex feminin (42%) în comparație cu cei de sex masculin (14%).[33,148,193] În prezent, nu există o strategie de screening acceptată pentru evaluarea HTAP la purtătorii de mutații BMPR2. În prezent, pe baza consensului expert, rudele asimptomatice care prezintă mutații cauzatoare de HTAP pot beneficia de screening anual prin ecocardiografie.[25,26] Studiul DELPHI-2, care a examinat purtătorii și rudele în mod prospectiv, a demonstrat recent o rată de depistare de 9,1% în 47+27 luni de PAH, cu 2/55 diagnosticate la linia de bază și 3/55 la urmărire; acest lucru echivalează cu o incidență de 2,3%/an.33 Programul de screening a inclus ECG, NT-proBNP, DLCO, ecocardiografie, test de efort și cateterizare cord drept opțional; totuși, niciunul dintre cazuri nu ar fi fost depistat doar prin ecocardiografie. Programele de screening ar trebui să adopte o abordare multimodală, deși strategia optimă și perioada de screening rămân nedefinite și vor necesita studii multicentrice și multinaționale.

5.3.3. Hipertensiunea portală

Se estimează că 1-2% dintre pacienții cu afecțiuni hepatice și hipertensiune portală dezvoltă HTP porto-pulmonară,[176,194] ceea ce este deosebit de relevant în cazul pacienților considerați pentru TIPS sau transplant de ficat. În astfel de pacienți, ecocardiografia este recomandată pentru a depista HTAP, chiar în absența simptomelor. Prin utilizarea ecocardiografiei, sPAP poate fi măsurată la aproximativ 80% dintre pacienții cu hipertensiune portală, ceea ce ajută la decizia de a realiza RHC. În cazul pacienților evaluați pentru transplant de ficat, un studiu a arătat că un sPAP de ≥50 mmHg a avut o sensibilitate de 97% și o specificitate de 77% pentru detectarea HTAP moderată sau severă.[195] Alți cercetători au recomandat RHC atunci când sPAP este ≥38 mmHg.196 În timpul screening-ului pentru PoPH, se recomandă evaluarea probabilității ecocardiografice a PH (vezi Secțiunea 5.1.5). În conformitate cu Societatea Internațională de Transplant Hepatic, pentru pacienții care așteaptă un transplant hepatic, se recomandă reevaluarea anuală pentru HAP, deși intervalul optim rămâne neclar.[175]

5.3.4. Tromboembolism pulmonar

Hipertensiunea pulmonară tromboembolică cronică este o complicație rară și subdiagnosticată a EP acute.[112] Incidența cumulativă raportată a hipertensiunii pulmonare tromboembolică cronică după EP acută simptomatică variază între 0,1-11,8%, în funcție de colectivul investigat.[112,178,197-199] O revizuire sistematică și meta-analiză a raportat o incidență de HTP cronica tromboembolică de 0,6% la toți pacienții cu PE acută, 3,2% la supraviețuitori și 2,8% la supraviețuitori fără comorbidități majore.[178] Un studiu de screening multicentric, observațional, a raportat o incidență de HTP cronica tromboembolică de 3,7/1000 de pacienți-ani și o incidență cumulativă de 2 ani de 0,79% după EP acută.[200] Un studiu de observație prospectiv recent (FOCUS, Follow-up After Acute Pulmonary Embolism) a arătat o incidență cumulativă de 2 ani de 2,3% și 16,0% pentru HTP cronica tromboembolică și, respectiv, deteriorarea

post-EP, care au fost ambele asociate cu un risc mai mare de reinternare și deces.[201] Din cauza unei conștientizări insuficiente, unii pacienți pot avea un diagnostic întârziat al HTP cronică tromboembolică pentru că inițial pot fi clasificați greșit ca EP acută.[112] În acest context, ghidurile actuale nu recomandă urmărirea rutină a pacienților cu PE prin metode de imagine a arborelui vascular pulmonar, dar sugerează evaluarea imagistica utilizata pentru a diagnostica EP acută pentru semne de HTP cronică tromboembolică. Ecocardiografia este testul diagnostic preferat de prima linie la pacienții cu suspiciune de HTP cronică tromboembolică.[103]

Până la 50% dintre pacienți au defecte de perfuzie persistente după o EP acută; cu toate acestea, relevanța clinică este neclară.[202-204] Toți pacienții la care simptomele pot fi atribuite depozitelor post-trombotice în artera pulmonara sunt considerați a avea boala pulmonară tromboembolică cronică, cu sau fără HTP.[54] În timp ce dispneea persistentă este frecventă după EP acută,[205] prevalența bolii tromboembolice cronice fără HTP este necunoscută și necesită studii suplimentare (vezi Secțiunea 10.1). Un studiu care a explorat depistarea HTP cronică tromboembolică după EP acut a identificat, folosind ecocardiografia, un randament scăzut al diagnosticării suplimentare la pacienții asimptomatici. Ghidurile actuale pentru EP recomandă ca evaluarea diagnostică suplimentară să fie luată în considerare la pacienții asimptomatici cu factori de risc pentru HTP cronica asociata tromboembolismului la 3-6 luni după urmărire. Abordările pentru detectarea precoce a HTP cronice tromboembolice după EP acut se bazează pe identificarea pacienților cu risc crescut. În cazul pacienților cu dispnee persistentă sau nou apărută după EP, abordările non-invazive utilizează ecocardiografia pentru a evalua HTP și imagistica secțională pentru a evalua defectele de perfuzie persistente. Există date limitate cu privire la strategiile care utilizează CT cu energie duala(DECT), CT cu subtractie cu maparea iodului sau imagistica de perfuzie 3D MR. Sistemele de scorare, inclusiv criteriile de excludere HTP cronica tromboembolică Leiden[206,209], pot fi utilizate pentru a informa strategiile de diagnostic. Testarea exercițiilor cardiopulmonare poate identifica caracteristicile specifice ale limitării exercițiului din cauza BVP-ului sau poate sugera o altă diagnoză. Momentul optim pentru evaluarea simptomelor pentru a ajuta la detectarea precoce a acestei patologii poate fi de 3-6 luni după EP acut, simultan cu evaluarea de rutină a tratamentului anticoagulant, dar evaluarea mai timpurie poate fi necesară la pacienții cu simptome semnificative sau care se agravează.[54,103]

Tabel recomandări nr.3

Screening si diagnosticare îmbunătățită la bolnavii cu HTAP si HTP cronica tromboembolică

Recomandări	Clasa	Nivel
Scleroza sitemică (Ssc)		
O evaluare anuala a riscului dezvoltării HTAP este recomandata pentru pacienții cu scleroza sistemică	I	B
Pentru adulții cu scleroza sistemica cu o durata mai mare 3 ani a bolii, capacitatea vitala forțată mai mare de 40% si DLCO mai mica de 60%, algoritmul DETECT este recomandat pentru a identifica pacienții asimptomatici	I	B
La pacienții cu scleroză sistemică (SSc), cu dispnee inexplicabilă, în urma investigațiilor non-invazive, cateterizarea cordului drept este recomandată pentru a exclude HTAP	I	C
Evaluarea riscului de a avea HTAP bazat pe investigarea dispneei in combinație cu ecocardiograma sau probe funcționale pulmonare si BNP sau NTproBNP trebuie luate in considerare pentru pacienții cu scleroza sistemica	IIa	B
Strategii de evaluare a riscului de dezvoltare a HTAP ar trebui luate in calcul in spitalele care se ocupa de scleroza sistemica	IIa	C
La pacienții simptomatici cu scleroza sistemica, ecocardiografia de efort sau CPET sau CMR ar trebui luate in considerare in decizia de a cateteriza cordul drept	IIb	C
La pacienții cu boala de țesut conjunctiv, cu overlap de scleroza sistemica, se poate lua in considerare o evaluare anuala a riscului de HTAP	IIb	C
HTP cronică asociată tromboemolismului/ Boala pulmonară tromboembolică		
La pacienții cu dispnee persistenta sau cu debut recent sau limitarea efortului, in urma EP, sunt necesare evaluări suplimentare pentru a diagnostica HTP cronică asociată tromboemolismului/ Boala pulmonară tromboembolică	I	C
La pacienții simptomatici, cu defecte de perfuzie pulmonară, după 3 lungi de anticoagulare, în urma unui episod acut de EP, trimiterea într-un centru specializat este recomandata după evaluarea ecocardiografica, BNP si NTproBNP și după testul de efort cardiopulmonar	I	C
Altele		
Se recomandă screening anual și consiliere pentru riscul dezvoltării HTAP, pacienților testați pozitiv, pentru mutatii cauzatoare de HTAP sau având rude gradul I cu HTP moștenită	I	B
Pentru pacienții care așteaptă transplant hepatic, este recomandata ecocardiografia, ca test de screening pentru HTP	I	C
Teste suplimentare(ecocardiografie, BNP, NTproBNP, probe funcționale pulmonare, test de efort cardiopulmonar) ar trebui luate in considerare pentru pacienții cu boala de țesut conjunctiv simptomatica, hipertensiune portală, HIV, in ceea ce privește screening-ul pentru HTAP	IIa	B

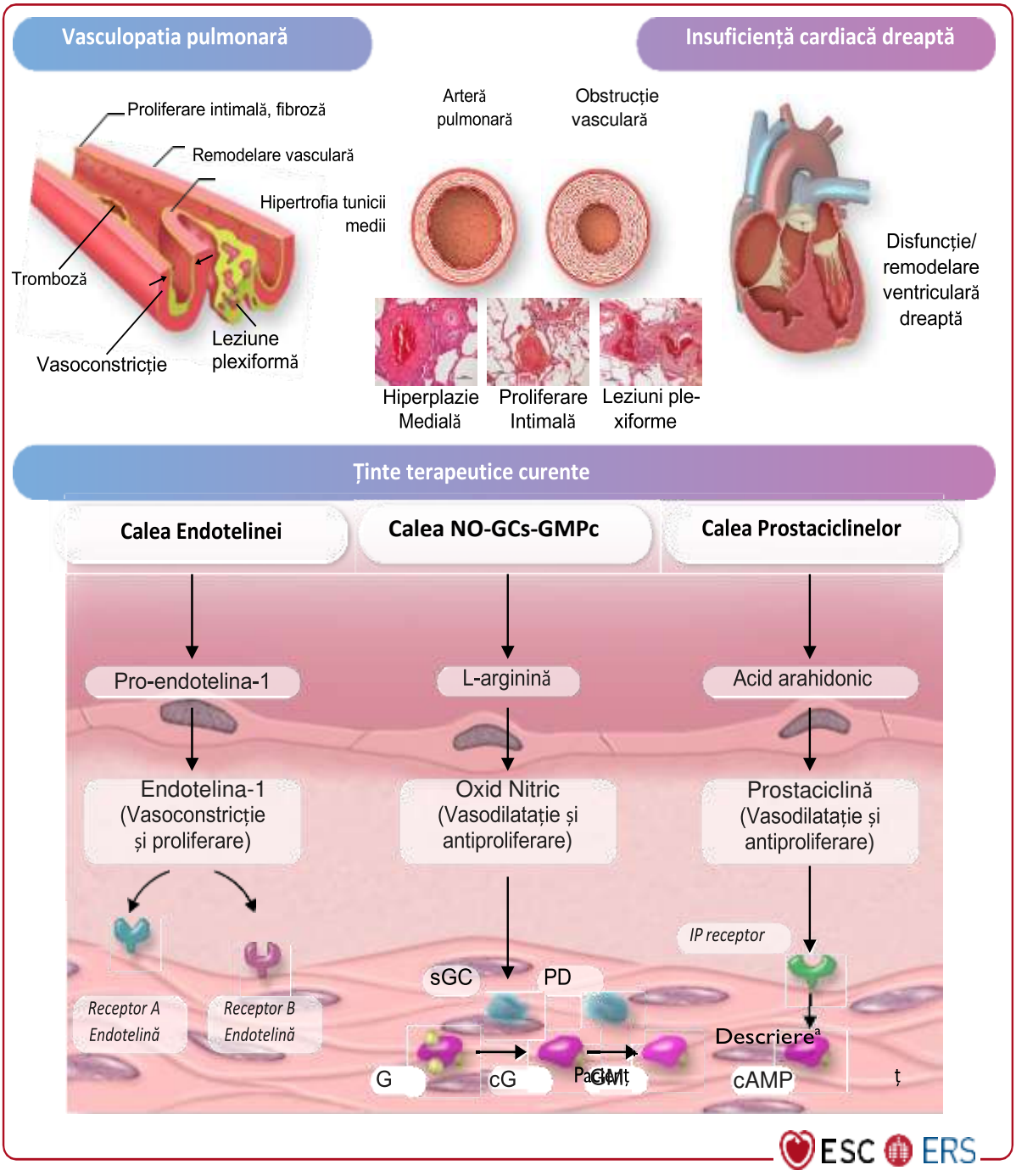


Figura 7 Fiziopatologia și țintele terapeutice curente ale hipertensiunii arteriale pulmonare (grupul 1). cAMP, monofosfatul de adenozină ciclică; (c) GMP, monofosfatul de guanozină (ciclică); GTP, guanozin-5′-trifosfat; receptorul IP, receptorul prostaciclinei I2; NO, oxidul nitric; PDE5, fosfodiesteraza 5; sGC, guanilat-ciclaza solubilă.

6. Hipertensiunea arterială pulmonară (grupul 1)

6.1.Caracteristici clinice

Simptomele HTAP sunt nespecifice și sunt legate în principal de disfuncția progresivă de VD (vezi *Secțiunea 5.1.1*) ca o consecință a vasculopatiei pulmonare progresive (*Figura 7*). Tabloul clinic al HTAP poate fi modificat de alte afecțiuni care sunt asociate cu HTAP, precum și de alte comorbidități. Descrieri mai detaliate ale subtipurilor HTAP sunt prezentate în *Secțiunea 7*.

6.2 Evaluarea severității și a riscului

6.2.1 Parametri clinici

Examenul clinic are un rol cheie în evaluarea pacienților cu HTAP, deoarece oferă informații importante pentru determinarea severității bolii, îmbunătățire, deteriorare sau stabilitate. Ca urmare, schimbări apărute în WHO-CF (*Tabelul 15*), episoade de angină pectorală, aritmii, hemoptizie, sincopă și semne de insuficiență cardiacă dreaptă oferă informații importante. Examenul clinic identificarea cauzei/cauzelor ce au condus la deteriorarea clinică.[210,213,214]

6.2.2.Imagistică

Imagistica cardiacă joacă un rol important în urmărirea pacienților cu HTAP. Multipli parametric ecocardiografici sau care țin de IRM cardiac au fost propuși pentru a monitoriza funcția ventriculului drept în progresia bolii. În Tabelul S2 se găsește o listă de parametri imagistici și valori cut-off asociate cu evaluare riscului de apariție a efectelor adverse.

6.2.2.1. Ecocardiografia

Ecocardiografia este o metodă imagistică disponibilă la scală largă și ușor de efectuat chiar la patul pacientului. Este esențial ca o evaluare ecocardiografică de înaltă calitate de către specialiștii HTP să fie efectuată pentru a reduce variabilitatea intraobservator și interobservator. De notat, PAPs estimat în repaus este irelevant și nu are un rol prognostic în decizia terapeutică.[212,215,216] O valoare ridicată a PAPs nu reflectă neapărat progresia bolii, la fel cum scăderea PAPs nu reflectă îmbunătățirea.

În ciuda geometriei complexe ale cordulu drept, surogatele ecocardiografice ale valorilor dimensiunilor reale ale cordului drept, care includ o descriere a VD și ariei AD, și indicele de excentricitate ale VS, oferă informații clinice utile în HTAP.[217,218] Disfuncția de VD poate fi evaluată măsurând FAC, TAPSE, Doppler tisular și înregistrarea 2D speckle tracking myocardial străin ale peretelui liber VD, toate acestea reprezentând indici isovolumetrice și de fază de ejecție a disfuncției pompei ventriculare drepte.[219-224] Raționamentul pentru măsurătorile raportate este puternic, deoarece metricile funcției sistolice a ventriculului drept evaluează adaptarea contractilității ventriculare drepte la creșterea postsarcinii, iar dimensiunea crescută a inimii drepte și dilatarea venei cave inferioare reflectă eșecul acestui mecanism, deci maladaptarea.[225] Revărsatul pericardic și gradul de regurgitare tricuspidiană (RT) explorează în continuare suprasolicitarea ventriculului drept și sunt relevante din punct de vedere prognostic pentru acești pacienți.[218,226-228] Toate aceste variabile sunt interdependente din punct de vedere fiziologic și combinația lor trebuie să cuprindă evaluarea frecvenței cardiace, a ritmului, tensiunii arteriale, cianozei, jugularelor turgescente, edemelor, ascitei și a revărsatului pleural. WHO-CF este unul dintre cei mai puternici predictor de supraviețuire atât în diagnostic cât și în urmărirea bolii,[210–212] iar degradarea WHO-CF este unul dintre cei mai alarmanți indicatori ai progresiei bolii, care ar trebui sa conducă la investigații suplimentare pentru

oferă informații prognostice suplimentare față de măsurătorile individuale.[223]

Ecocardiografia permite, de asemenea, măsurarea unor parametri combinați, cum ar fi raportul TAPSE/sPAP, care este strâns legat de cuplajul ventriculului drept - artera pulmonară și prezice rezultatul.[96,97] Măsurătorile ecocardiografice ale dimensiunilor ventriculului drept și ale atriului drept, combinate cu indicele de excentricitate VS, sunt cruciale pentru evaluarea remodelării inversate a ventriculului drept ca indicator emergent al eficacității tratamentului.[220,229]

Tabelul 15 Clasificarea Organizației mondiale a sănătății al statusului functional al pacienților diagnosticați cu HTP

Clasă	Descriere[a]
WHO-CF I	Pacienți cu HTP dar fără limitarea activității fizice. Activitatea fizică uzuală nu cauzează dispnee, fatigabilitate, angina pectorală sau sincopă
WHO-CF II	Pacienți cu HTP cu o ușoară limitare a activității fizice. Nu prezintă simptome în repaus, însă activitatea fizică uzuală cauzează dispnee sau fatigabilitate, angina pectorală sau sincopă.
WHO-CF III	Pacienți cu HTP cu o limitare marcată a activității fizice. Nu prezintă simptome în repaus, însă activitatea fizică minimă cauzează dispnee sau fatigabilitate, angina pectorală sau sincopă.
WHO-CF IV	Pacienți cu HTP care nu pot tolera niciun fel de activitate fizică fără apariția simptomatologiei. Acești pacienți au semne de insuficiență cardiacă dreaptă. Dispneea și/sau fatigabilitatea pot să apară și în repaus. Disconfortul apare la orice tip de activitate fizică.

Tabelul 16 Clasificarea Organizației mondiale a sănătății al statusului functional al pacienților diagnosticați cu HTP

Factori determinanți prognostici (mortalitatea estimată la 1 an)	Risc scăzut (<5%)	Risc intermediar (5–20%)	Risc ridicat (>20%)
Observații clinice și variabile modificabile			
Semne de IC	Absente	Absente	Prezente
Progresia simptomelor și a manifestărilor clinice	Nu	Lent	Rapid
Sincopă	Nu	Sincopă ocazional[a]	Sincopă repetată[b]
WHO-CF	I, II	III	IV
(Distanța de mers în 6 minute) 6MWD[c]	>440 m	165–440 m	<165 m
CPET	Peak VO_2 .15 mL/min/kg (.65% pred.) VE/VCO_2 slope ,36	Peak VO_2 11–15 mL/min/kg (35–65% pred.) VE/VCO_2 slope 36–44	Peak VO_2 ,11 mL/min/kg (,35% pred.) VE/VCO_2 slope .44
Biomarkeri: BNP sau NT-proBNP[d]	BNP <50 ng/L NT-proBNP <300 ng/L	BNP 50–800 ng/L NT-proBNP 300–1100 ng/L	BNP >800 ng/L NT-proBNP >1100 ng/L
Ecocardiografie	Aria AD <18 cm^2 TAPSE/PAPs >0.32 mm/mmHg Fără revărsat pericardic	Aria AD 18–26 cm^2 TAPSE/PAPs 0.19–0.32 mm/mmHg Revărsat pericardic minim	Aria AD >26 cm^2 TAPSE/sPAP <0.19 mm/mmHg Revărsat pericardic în cantitate moderată-mare
IRMc[e]	FEVD .54% SVI>.40 mL/m^2 RVESVI <42 mL/m^2	FEVD 37–54% SVI 26–40 mL/m^2 RVESVI 42–54 mL/m^2	FEVD,37% SVI ,26 mL/m^2 RVESVI .54 mL/m^2
Parametri hemodinamici	PAD <8 mmHg CI ≥2.5 L/min/m^2 SVI >38 mL/m^2 SvO_2 .65%	PAD 8–14 mmHg CI 2.0–2.4 L/min/m^2 SVI 31–38 mL/m^2 SvO_2 60–65%	PAD >14 mmHg CI <2.0 L/min/m^2 SVI <31 mL/m^2 SvO_2 ,60%

6MWD, distanța parcursă în 6 minute; BNP, peptidele natriuretice cerebrale; CI, indexul cardiac; cMRI, imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă; CPET, testarea exercițiilor cardiopulmonare; IC, insuficiența cardiacă; NT-proBNP, peptidele natriuretice cerebrale N-terminale;HTAP, hipertensiunea arterială pulmonară; pred., predictibil; AD, atriumul drept; PAD, presiunea atrială dreaptă; PAPs, presiunea arterială sistolică pulmonară; SvO2, saturația mixtă cu oxigen venos; RVESVI, indexul volumului ventricular drept la sfârșitul sistolei; RVEF, fracția de ejecție a ventriculului drept; SVI, indexul volumului sistolic; TAPSE, excursia sistolică planară a inelului tricuspidian; VE/VCO2, echivalențele ventilatorii pentru dioxidul de carbon; VO2, captarea de oxigen; WHO-FC, clasa funcțională a Organizației Mondiale a Sănătății. [a]Sincopa ocazională în timpul exercițiilor fizice intense sau sincopa ortostatică ocazională la un pacient stabil. [b]Episoade repetate de sincopă chiar și cu activitate fizică redusă sau regulată. [c]Observați că distanța parcursă în 6 minute depinde de vârstă, înălțime și comorbidități. [d]Pentru a se armoniza cu modelul cu patru straturi prezentat în Tabelul 18, nivelurile de tăiere ale BNP și NT-proBNP au fost actualizate față de versiunea din 2015 pe baza datelor din registrul REVEAL, recunoscând faptul că studiile de validare europene au folosit nivelurile de tăiere inițiale.[274,292,293,295,296,302] Parametrii cMRI adaptați din Secțiunea 6.2.2.2.

Ecocardiografia tridimensională poate realiza o estimare mai bună decât evaluarea standard 2D, dar subestimări ale volumelor și fracției de ejecție au fost raportate, iar problemele tehnice nu au fost încă rezolvate.[230]

6.2.2.2. Imagistica Prin Rezonanță Magnetică Cardiacă

Rolul IRMc în evaluarea pacienților cu HTAP a fost discutat în multe studii și fracția de ejecție a VD, volumele VD precum și volumul sistolic sunt determinanți prognostici esențiali în HTAP.[225,231-236] La pacienții diagnosticați cu HTAP, măsurătorile folosind IRMc au adus valoare prognostică la scorurile de risc curente.[231,232] În plus, evaluarea riscului la 1 an de urmărire pe baza IRMc a fost cel puțin egală cu evaluarea riscului bazată pe cateterismul cordului drept. Variabilele IRMc de evaluare a riscului bazate pe literatura actuală sunt incluse în Tabelul 16.[117,225,231-235,237] Valorile cut-off ale indexului stroke volum-ului se bazează pe consensul literaturii de specialitate.[238] O diferență de 10 ml în volumul bătaie (volumul telediastolic VS – volumul telesistolic VS) în timpul urmăririi bolii este considerată semnificativă clinic.[239] Valoarea IRMc în urmărirea pacienților a fost arătată în multe studii și IRMc permite monitorizarea efectelor tratamentului și adaptarea strategiilor de tratament la timp pentru a preveni eșecul clinic.[240-24]

6.2.3 Hemodinamică

Hemodinamica cardiopulmonară evaluată prin cateterismul cardiac drept oferă informații prognostice importante, atât in momentul diagnosticului cât și în urmărirea bolii.[129,212,213,216,238,243-248] Instrumentele folosite în prezent pentru stratificarea riscului includ variabile hemodinamice; PAD și RVP în scorurile de risc REVEAL[213,249,250] și PAD, IC și SvO2 în tabelul de stratificare a riscului ESC/ERS.[25,26] PAPm nu oferă informații prognostice semnificative, cu excepția responderilor la tratamentul vasodilatator.[129] Un studiu recent din Franța care a combinat parametri clinici și hemodinamici, a descoperit că WHO-CF, 6MWD, PAD și SVI (însă nu SV și SvO2) au fost predictori independenți ai rezultatului.[238]

Pentru a rafina tabelul de stratificare a riscului (Tabelul 16), criteriile SVI sunt acum definite de valorile cut-off de .38 mL/m^2 și .31 mL/m^2 pentru a determina statusul de risc scăzut, respectiv de risc crescut.[238]

păstrează simplitatea unui test de teren simplu de efectuat, în contrast cu CPET. Cu toate acestea, experiența cu ISWT în HTAP este în prezent limitată.[258]

Testarea de efort cardiopulmonar (CPET) este o metodă non-invazivă de evaluare a capacității funcționale și a limitării exercițiilor fizice.

Momentul optim al urmăririi prin cateterismul cordului drept nu a fost stabilit. În timp ce unele centre sunt folosite frecvent metodele invazive pentru evaluare, iar altele le folosesc doar când au indicație clinică, până în prezent nu s-a dovedit ca vreuna dintre aceste strategii conduce la rezultate mai bune.

6.2.4 Capacitatea de efort

Testul de mers de 6 minute (6MWT) este cea mai folosita metodă pentru măsurarea capacității de efort în centrele de HTP. Acest test este ușor de realizat, ieftin și ușor acceptat de pacienți, profesioniști din domeniul sănătății și agențiile de medicamente drept o variabilă importantă în HTP. Ca și alte metode de evaluare a HTP, rezultatele testului de mers 6 minute trebuie întotdeauna interpretate în contextul clinic. Distanța de mers (6MWD) este influențată de factori precum sexul, vârsta, înălțimea, greutatea, comorbidități, nevoia de oxigen, curba de învățare și motivația. Rezultatele testului sunt interpretate ca și valori absolute (metri) mai degrabă decât ca și procentaje din valori prezise. Schimbarea apărută în distanța de mers (6MWD) este unul dintre cei mai folosiți parametri în studiile clinice ce evaluează HTAP, ca și obiectiv primar, secundar sau ca și o componenta a progresiei clinice a bolii.[251] Un studiu recent a arătat că cele mai bune valori limită absolute pentru mortalitatea la 1 an și supraviețuirea la 1 an sunt 165 m și respectiv 440 m.[252] Creșterea distanței de mers are o valoare predictivă mai mică decât scăderea acesteia cu privire la mortalitate și supraviețuire.[250,252,253] Aceste rezultate sunt în concordanță cu observațiile din studiile clinice și din registre;[254,255] cu toate acestea, nu exista un prag unic care poate fi aplicat tuturor pacienților. Unele studii au sugerat de asemenea că adăugarea SaO2 măsurată prin pulxosimetrie și frecvența cardiacă poate îmbunătăți relevanța prognosticului.[246,257] Hipoxemia observată în cursul 6MWT este asociată cu o supraviețuire mai redusă, dar aceste descoperiri încă așteaptă confirmarea din studii mai largi.

Testul de mers incremental stil navetă (ISWT) este un test maxim alternativ pentru evaluarea pacienților cu HTAP. ISWT are un avantaj potențial față de testul de mers de 6 minute în sensul că nu are un efect de tavan; în plus,

Tabelul 17 Sugestii pentru evaluarea și momentul urmăririi pacienți-lor cu hipertensiune arterială pulmonară:

	La început	La 3-6 luni de la modificarea tratamentului	La 3-6 luni în cazul pacienților stabili	În caz de agravare clinică
Evaluare medicală (inclusiv clasa funcțională WHO)				
Testul de mers 6 minute				
Analize de sânge (inclusiv NT-proBNP)[b,c]				
ECG				
Ecocardiografie sau IRMc				
ABG sau pulsoximetria				
Calitatea vieții				
Capacitatea de efort				
Cateterismul cardiac drept				

6MWT, testul de mers pe distanță de 6 minute; ABG, analiza gazelor arteriale; ALAT, alaninaminotransferază; ASAT, aspartataminotransferază; BNP, peptide natriuretic cerebral; cMRI, imagistica prin rezonanta magnetica cardiaca; CPET, testarea cardiopulmonară la efort; ECG, electrocardiograma; HR-QoL, calitatea vieții legată de sănătate; INR, raportul internațional normalizat; NT-proBNP, N-terminal pro-peptid natriuretic cerebral; PAH, hipertensiune arterială pulmonară; RHC, cateterizarea inimii drepte; TSH, hormonul tiroidian stimulator; WHO-FC, clasa funcțională a Organizației Mondiale a Sănătății. Verde: indicat; galben: ar trebui să fie luat în considerare; portocaliu: poate fi luat în considerare. [a]Intervalele trebuie ajustate în funcție de nevoile pacientului, etiologia PAH, categoria de risc, demografie și comorbidități. [b]Testele de laborator de bază includ numărul de sânge, INR (la pacienții care primesc antagoniști ai vitaminei K), creatinina serică, sodiul, potasiul, ASAT / ALAT, bilirubina și BNP / NT-proBNP. [c]Testele de laborator extinse (de exemplu, TSH, troponina, acidul uric, starea fierului, etc.) în funcție de circumstanțele clinice. [d]ABG ar trebui să fie efectuat la baza, dar poate fi înlocuit de pulsul oximetriei la pacienții stabili în urmărire.

6.2.5 Markeri biochimici

Au fost făcute eforturi considerabile pentru a identifica markeri adiționali ai bolii vasculare pulmonare pentru prognosticul[265-272], diagnosticul și diferențierea subtipurilor HTP,[270,273-276] precum și răspunsul la tratamentul HTAP[266]. Proteinele emergente legate de HTAP și remodelarea vasculară includ proteinele morfogenetice osoase 9 și 10 și proteina tumorala controlată translațional[270,277,278].

Screeningul proteomului în HTAP a identificat un panou multimarker cu informații prognostice suplimentare scorului de risc REVEAL. Un alt studiu a constatat că dezvoltarea precoce a hipertensiunii arteriale pulmonare asociate cu scleroza sistemică a fost prezisă de nivelurile circulante ridicate ale C-X-C chemokinei 4 la pacienții diagnosticați cu sclerodermie sistemică. Cu toate acestea niciunul dintre acești biomarkeri nu a fost introdus în practică.

Astfel, BNP și NT-proBNP rămân singurii biomarkeri utilizați de rutină în practică în centrele HTP, corelând cu stresul miocardic și oferind informații prognostice.

BNP și NT-proBNP nu sunt markeri specifici pentru HTP, deoarece pot fi crescuți în alte forme de boli cardiace, prezentând o mare variabilitate. Valorile limită propuse anterior ale BNP (<50, 50-300 și >300 ng/L) și NT-proBNP (<300, 300-1400 și >1400 ng/L) pentru riscul scăzut, intermediar și respectiv înalt, în modelul ESC/ERS de evaluare a riscului la momentul inițial și în timpul urmăririi sunt prognostice pentru rezultatele pe termen lung și pot fi utilizate pentru a prezice răspunsul la tratament. Valorile limită actualizate pentru BNP (<50, 50-199, 200-800 și >800,50, 50-199, 200-800 și .800 ng/L) și NT-proBNP (<300, 300- 649, 650-1100 și >1100 ng/L) pentru riscul scăzut, intermediar-scăzut, intermediar-ridicat, respectiv ridicat au fost introduse recent ca parte a unei strategii noi de evaluare a riscului.

Tabelul 18 Variabile utilizate pentru stratificarea riscului în patru straturi

Determinanți ai prognosticului	Risc scăzut	Risc scăzut-intermediar	Risc intermediar-înalt	Risc ridicat
Puncte atribuite	1	2	3	4
Clasa funcțională WHO	I sau II[a]	-	III	IV
6MWD, m	.440	320–440	165–319	<165
BNP sau NT-proBNP,[a] ng/L	<50 <300	50–199 300–649	200–800 650–1100	>800 >1100

6MWD, distanța de mers de 6 minute; WHO-FC, clasa funcțională a Organizației Mondiale a Sănătății. Riscul este calculat prin împărțirea sumei tuturor punctajelor la numărul de variabile și rotunjirea la următorul număr întreg. a Clasa funcțională WHO I și II sunt atribuite 1 punct, deoarece ambele sunt asociate cu o supraviețuire pe termen lung bună.

6.2.7. Evaluarea prognosticului, riscului și obiectivele tratamentului

În ghidul ESC/ERS din anul 2015 al diagnosticului și tratamentului HTP, evaluarea riscului se baza pe o abordare multiparametrică folosind un model de stratificare a riscului de deces în 3 clase: scăzut, intermediar și ridicat. Inițial acest model de stratificare se baza pe mortalitatea estimată la 1 an de <5%, 5–10%, respectiv >10%.[25,26] De atunci, datele au arătat că ratele mortalității la 1 an în grupurile de risc intermediar și ridicat au fost uneori mai mari decât s-a prezis inițial (de exemplu până la 20% în grupul de risc intermediar și peste 20% în grupul de risc înalt). În consecință, aceste cifre au fost actualizate în modelul de stratificare a riscului (Tabelul 16.)[292–294]

Au fost introduse și validate independent mai multe abordări abreviate ale instrumentului de stratificare a riscului ESC/ERS din 2015, folosind Registrul de Hipertensiune Arterială Pulmonară din Suedia (SPAHR),[292] Registrul Comparativ Prospectiv al Terapiilor Nou Inițiate pentru HTP (COMPERA),[293] și Registrul HTP din Franța (FPHR).[295] Alte instrumente de stratificare a riscului au fost dezvoltate din REVEAL din SUA, inclusiv calculatorul de scor de risc REVEAL 2.0 și o versiune abreviată (REVEAL Lite 2).[249,296] În toate aceste studii, WHO-CF, 6MWD și BNP/NT-proBNP au apărut ca variabilele cu cea mai mare valoare predictivă.

Principala limitare a instrumentului de evaluare a riscului stratificat pe 3 grupe ESC/ERS din 2015 este că 60-70% dintre pacienți sunt clasificați ca risc intermediar.[274,293-295,297-303] S-a propus substratificarea grupului de risc intermediar folosind un scor mediu modificat al ecuației SPAHR (cu valorile cut-off risc scăzut-intermediar, 1.5-1.99 și ridicat-intermediar, 2.0-2.49) unde grupul de risc ridicat-intermediar a fost asociat cu cea mai mică supraviețuire.[302] Au fost de asemenea încercări de a îmbunătăți stratificarea riscului prin explorarea valorii adiționale a noilor biomarkeri[304] sau prin măsurarea structurii și funcției VD prin ecocardiografie și cMRI.[231,305,306] Alte strategii au inclus încorporarea funcției renale[307] sau combinarea a 6MWD cu raportul TAPSE/PAPs[96,97], însă toate aceste strategii trebuie validate în continuare.

Două studii recente de înregistrare au evaluat o unealtă de evaluare a riscului în patru straturi, bazată pe niveluri de prag rafinate pentru clasa de funcționare WHO, distanța parcursă în 6 minute (6MWD) și NT-proBNP (Tabelul 18).[280,308] Pacienții au fost categorisiți ca fiind cu risc scăzut, intermediar-scăzut, intermediar-ridicat sau cu risc ridicat. Împreună, aceste studii au inclus peste 4000 de pacienți cu HTAP și au arătat că modelul în patru straturi a funcționat cel puțin la fel de bine ca modelul în trei straturi în ceea ce privește predicția mortalității. Modelul în patru straturi a prezis supraviețuirea pacienților cu IPAH, HPAH, DPAH și HTAP asociată cu CTD (inclusiv subgrupul SSc) și a pacienților cu PoPH. Ratele observate de mortalitate la 1 an în cele patru straturi de risc au fost de 0-3%, 2-7%, 9-19% și peste 20%, respectiv. În comparație cu modelul în trei straturi, modelul în patru straturi a fost mai sensibil la schimbările de risc de la linia de bază la urmărire, iar aceste schimbări au fost asociate cu modificări

ale riscului de mortalitate pe termen lung. Principalul avantaj al modelului în patru straturi față de modelul în trei straturi constă într-o mai bună discriminare în cadrul grupului de risc intermediar, ceea ce ajută la orientarea deciziilor terapeutice (vezi Secțiunea 6.3.4). Din aceste motive, modelul în patru straturi este inclus în algoritmul de tratament actualizat (vezi Figura 9). Cu toate acestea, modelul în trei straturi este menținut pentru evaluarea inițială, care ar trebui să fie cuprinzătoare și să includă variabile ecocardiografice și hemodinamice, pentru care încă nu s-au stabilit pragurile pentru modelul în patru straturi.

Mai multe studii au identificat WHO-FC, 6MWD și BNP/NT-proBNP ca fiind cei mai puternici factori de prognostic.[293,295,296] Cu instrumentele abreviate de evaluare a riscului, valorile lipsă devin o limitare importantă. REVEAL Lite 2 oferă o predicție precisă atunci când una dintre variabilele cheie (WHO-FC, 6MWD sau BNP/NT-proBNP) lipsește, dar nu mai este precisă atunci când două dintre aceste variabile lipsesc.[293,296] Instrumentul original de evaluare a riscului SPAHR/COMPERA în trei straturi a fost dezvoltat având cel puțin două variabile disponibile, în timp ce modelul în patru straturi a fost dezvoltat și validat la pacienții pentru care toate cele trei variabile erau disponibile. De aceea, se recomandă utilizarea cel puțin a acestor trei variabile pentru stratificarea riscului. Cu toate acestea, două componente pot fi utilizate atunci când variabilele lipsesc, în special atunci când un criteriu funcțional (WHO-FC sau 6MWD) este combinat cu BNP sau NT-proBNP.[296]

În mod colectiv, studiile disponibile susțin o abordare de tratament orientată către obiective, bazată pe riscul pacienților cu PAH, în care obținerea și/sau menținerea unui status de risc scăzut este favorabilă și recomandată (principalul aspect narativ 4, Date suplimentare, Secțiunea 6.1).[298,300,303,309,310] Pentru stratificarea riscului la diagnosticare, se recomandă utilizarea modelului în trei straturi, luând în considerare cât mai mulți factori posibili (Tabelul 16), cu o puternică accentuare pe tipul de boală, WHO-FC, 6MWD, BNP/NT-proBNP și hemodinamică.

La urmărirea medicală, modelul în patru straturi (Tabelul 18) este recomandat ca instrument de bază de stratificare a riscului, dar variabile suplimentare ar trebui luate în considerare dacă este necesar, în special imagistica cordului drept și hemodinamica. În orice moment, factori individuali precum vârsta, sexul, tipul de boală, comorbiditățile și funcția renală ar trebui, de asemenea, să fie luate în considerare.

Tabelul de recomandări 4 - Recomandări pentru evaluarea severității bolii și a riscului de deces la pacienții cu hipertensiune arterială pulmonară

Recomandări	Clasă[a]	Nivel de evidență[b]
Se recomandă evaluarea severității bolii la pacienții cu HTAP cu ajutorul unui panel de date obținute din evaluarea clinică, teste de efort fizic, markeri biochimici, ecocardiografie și evaluări hemodinamice.[212,213,216,249,292,293,295,296,302,307]	I	B
Realizarea și menținerea unui profil de risc scăzut prin terapie medicală optimizată este recomandată ca obiectiv de tratament la pacienții cu PAH [210,212,213,216,298,300,303,309,310]	I	B
Pentru stratificarea riscului la momentul diagnosticării, se recomandă utilizarea unui model în trei straturi (risc scăzut, intermediar și ridicat), luând în considerare toate datele disponibile, inclusiv evaluările hemodinamice [292,293,295].	I	B
Pentru stratificarea riscului în timpul urmăririi, se recomandă utilizarea unui model în patru straturi (risc scăzut, intermediar-scăzut, intermediar-ridicat și risc ridicat) bazat pe clasa funcțională WHO, 6MWD și BNP/NT-proBNP, cu variabile suplimentare luate în considerare după cum este necesar [280,308].	I	B
În unele etiologii de HTAP și la pacienții cu comorbidități, optimizarea terapiei ar trebui luată în considerare pe o bază individuală, ținând cont de faptul că un profil de risc scăzut nu este întotdeauna realizabil [293,294,299,311].	IIa	B

6MWD, distanța de mers de 6 minute; BNP, peptidele natriuretice cerebrale;; HTAP, hipertensiunea arterială pulmonară; WHO-CF, clasa funcțională WHO. [a]Clasa de recomandare. [b]Nivelul de evidență

6.3 Tratamentul

Conform definiției hemodinamice revizuite, HTAP poate fi diagnosticată la pacienții cu mPAP ≥20 mmHg și PVR ≥2 U Wood. Cu toate acestea, eficacitatea medicamentelor aprobate pentru HAP a fost demonstrată doar la pacienții cu mPAP ≥25 mmHg și PVR ≥3 U Wood (vezi date suplimentare, tabelul S1). Nu există date disponibile privind eficacitatea medicamentelor aprobate pentru HTAP la pacienții ale căror mPAP este <25 mmHg și PVR este <3 U Wood. Prin urmare, pentru astfel de pacienți, eficacitatea medicamentelor aprobate pentru HTAP nu a fost stabilită. Același lucru este valabil și pentru pacienții cu HTAP de efort, care, prin definiție, nu îndeplinesc criteriile de diagnostic pentru HTAP. Pacienții cu risc ridicat de a dezvolta HTAP, de exemplu, pacienții cu SSc sau membrii de familie ai pacienților cu HTAP ereditara, ar trebui să fie trimiși la un centru pentru HTP pentru luarea deciziilor individuale.

6.3.1 Măsuri Generale

Managementul pacienților cu HTAP necesită o strategie de tratament cuprinzătoare și îngrijire multidisciplinară. În plus față de administrarea medicamentelor pentru HTAP, măsurile generale și îngrijirea în situații speciale reprezintă componente integrale ale îngrijirii optime a pacienților. În acest context, consecințele sistemice ale HTAP și insuficienței cardiace drepte, care contribuie adesea la povara bolii, trebuie gestionate corespunzător.[119]

6.3.1.1. Activitatea fizică și reabilitarea supravegheată

Ghidurile ESC/ERS pentru diagnosticul și tratamentul PH din 2015 sugerau că pacienții cu PAH ar trebui încurajați să fie activi în limitele simptomatologiei.[25,26] Între timp, studiile suplimentare au arătat impactul benefic al antrenamentului fizic asupra capacității de efort (6MWD) și calității vieții.[312-316] Un studiu mare, randomizat, efectuat în 11 centre din 10 țări europene, care a inclus 116 pacienți cu HTAP/CTEPH care au primit tratament pentru HTAP, a arătat o îmbunătățire semnificativă a 6MWD cu 34,1 + 8,3 metri, calitatea vieții, WHO-FC și vârful VO2 comparativ cu standardul de îngrijire.315

Deoarece majoritatea studiilor au inclus pacienți stabili sub tratament medical, pacienții cu HTAP ar trebui tratați cu cel mai bun tratament farmacologic standard și să fie într-o stare clinică stabilă înainte de a începe un program de reabilitare supervizat. Înființarea de programe de reabilitare specializate pentru pacienții cu HTP ar îmbunătăți și mai mult accesul pacienților la această intervenție.[317]

6.3.1.2 Anticoagularea

Există numeroase motive pentru a considera anticoagularea pacienților cu HTAP. Probele histopatologice din plămânii pacienților cu HTAP au arătat tromboză în situ la nivelul vaselor pulmonare. Pacienții cu boli cardiace congenitale sau anevirsme de artere pulmonare pot dezvolta tromboză la nivelul arterelor pulmonare centrale. La pacienții cu HTAP au fost raportate anomaliile sistemului de coagulare și fibrinolitic care sugerează un status pro-coagulant.[318]

Datele din studiile controlate randomizate privind anticoagularea în HTAP sunt insuficiente, iar datele din registre au furnizat rezultate contradictorii. Cea mai mare analiză de registre efectuată până în prezent a sugerat un posibil beneficiu al anticoagulării în supraviețuire la pacienții cu HTAPi,[319] dar acest rezultat nu a fost confirmat de alți cercetători.[320] Două meta-analize recente au concluzionat, de asemenea, că utilizarea anticoagulantelor poate îmbunătăți supraviețuirea la pacienții cu HTAPi;[321,322] cu toate acestea, niciuna dintre studiile incluse nu a fost metodologic robustă. În ciuda lipsei de dovezi, datele din registrele obținute între 2007 și 2016 au arătat că anticoagularea a fost utilizată la 43% dintre pacienții cu HTAPi.[293] În HTAP asociată cu SSc, datele din registre și meta-analizele indică uniform că anticoagularea poate fi dăunătoare.[320-322] În bolile cardiace congenitale, nu există niciun studiu privind anticoagularea. De asemenea, nu există un consens cu privire la utilizarea anticoagulantelor la pacienții care au linii i.v. permanente pentru terapia cu analogi de prostaciclină; acest lucru este lăsat la practica centrului local.

Deoarece anticoagularea este asociată cu un risc crescut de sângerare și în absența unor date robuste, nu s-a făcut nicio recomandare generală pentru sau împotriva utilizării anticoagulantelor la pacienții cu HTAP; prin urmare, este necesară o luare a deciziei individuală.

6.3.1.3 Diureticele

Insuficiența cardiacă dreaptă este asociată cu retenția de lichide la nivel sistemic, reducerea fluxului sanguin renal și activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron. Creșterea presiunii de umplere la nivelul cordului drept este transmisă la venele renale, crescând presiunea hidrostatică interstițială și tubulară în interiorul rinichiului, ceea ce duce la scăderea ratei de filtrare glomerulară și a aportului de oxigen.[119]

Evitarea retenției de lichide este unul dintre obiectivele cheie în gestionarea pacienților cu HP. După ce acești pacienți dezvoltă semne de insuficiență cardiacă dreaptă și edeme, se recomandă restricționarea aportului de lichide și utilizarea diureticelor. Cele trei clase principale de diuretice - diureticele de ansă, tiazidele și antagoniștii receptorilor mineralocorticoizi - sunt utilizate ca monoterapie sau în combinație, așa cum este determinat de nevoile clinice ale pacientului și funcția renală. Pacienții care necesită tratament cu diuretice ar trebui să fie sfătuiți să își monitorizeze în mod regulat greutatea corporală și să ceară sfatul unui medic în cazul în care aceasta crește. O colaborare strânsă între pacienți, centrele de HTP, în special asistentele și medicii joacă un rol vital. Funcția renală și electroliții serici ar trebui monitorizați în mod regulat, iar depleția volemică trebuie evitată deoarece poate provoca o scădere suplimentară a debitului cardiac și a presiunii arteriale sistemice. Medicii ar trebui să aibă în vedere faptul că retenția de lichide și edemul nu înseamnă neapărat insuficiență cardiacă din partea dreaptă, ci pot fi și un efect secundar al terapiei pentru HTAP.[323]

6.3.1.4 Oxigenul

Deși administrarea de oxigen reduce rezistența vasculară pulmonară (RVP) și îmbunătățește toleranța la efort la pacienții cu HTAP, nu există date care să sugereze că terapia cu oxigen pe termen lung are beneficii susținute asupra evoluției bolii. Majoritatea pacienților cu HTAP, cu excepția celor cu boli cardiace congenitale și șunturi pulmonare-sistemice, au grade minore de hipoxemie arterială în repaus, cu excepția cazului în care au un foramen oval patent. Datele arată că oxigenoterapia pe timpul nopții nu modifică evoluția naturală a sindromului Eisenmenger avansat.[324] În absența unor date solide privind utilizarea oxigenului la pacienții cu HTAP, orientarea se bazează pe dovezi la pacienții cu BPOC;[325] când PaO2 este mai mic de 8 kPa (60 mmHg; alternativ, SaO2 mai mică de 92%) în cel puțin două ocazii, pacienților li se recomandă să beneficieze oxigen pentru a atinge o valoare a PaO2 mai mare de 8 kPa. Oxigenul administrat în regim ambulatoriu poate fi luat în considerare atunci când există dovezi ale beneficiilor simptomatice și a desaturării apărute la efort corectabile.[326,327] În cazul desaturării în timpul somnului, ar trebui să se ia în considerare terapia cu oxigen pe timpul nopții.[328]

6.3.1.5 Medicația cardiovasculară

Nu există date din studii clinice privind utilitatea și siguranța medicamentelor care sunt eficiente în hipertensiunea arterială sistemică sau insuficiența cardiacă stângă, cum ar fi inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei, blocanții receptorilor de angiotensină (BRA), inhibitorii receptorilor de angiotensină-neprilisina (ARNI), inhibitorii cotransportorului de sodiu-glucoză-2 (SGLT-2), beta-blocantele sau ivabradina la pacienții cu HTAP. În acest grup de pacienți, aceste medicamente pot duce la scăderi periculoase ale tensiunii arteriale, frecvenței cardiace sau ambelor. De asemenea, eficacitatea digoxinei/digitoxinei nu a fost documentată în HTAP, cu toate acestea, aceste medicamente pot fi administrate pentru a încetini alura ventriculară la pacienții cu HTAP care dezvoltă tahiaritmii atriale.

6.3.1.6 Anemia și statusul fierului

Deficitul de fier este frecvent la pacienții cu HTAP și este definit prin ferritina serică <100 µg/L sau feritina serică între 100-299 µg/L și o saturare a transferinei <20%.[329] Mecanismele patologice subiacente sunt complexe.[330-333] La pacienții cu HTAP, decitiul de fier este asociat cu o disfuncție miocardică, simptome agravate și un risc crescut de mortalitate.[333,334] Pe baza acestor date, se recomandă monitorizarea regulată a statusului fierului (fier seric, ferritină, saturarea transferinei, receptori solubili ai transferrinei) la pacienții cu HTAP.

La pacienții cu anemie severă datorată deficitului de fier (Hb <7-8 g/dL), se recomandă suplimentarea intravenoasă[335-337]. Formele orale de fier care conțin sulfat feros, gluconat feros sau fumarat feros sunt adesea slab tolerate, iar eficacitatea lor poate fi inferioară la pacienții cu HTAP.[330,331] Maltolul feric este o nouă formă disponibilă oral, conținând fier feric (Fe3+) și maltol. Un studiu mic a sugerat o bună tolerabilitate și eficacitate la pacienții cu HTAP severă și deficit de fier ușor-moderat cu anemie.[338] În contrast, două studii mici,

randomizate, cu o durată de 12 săptămâni, de tip cross-over, care au examinat suplimentarea cu fier la pacienții cu HTAP fără anemie nu au demonstrat niciun beneficiu clinic semnificativ.[339] Nu sunt descrise studii controlate randomizate care compară suplimentarea cu fier oral și intravenos la pacienții cu HTAP.

6.3.1.7 Vaccinarea

Ca măsură generală de îngrijire, se recomandă ca pacienții cu HTAP să fie vaccinați cel puțin împotriva gripei, Streptococcus pneumoniae și SARS-CoV-2.

6.3.1.8 Suport psihosocial

Primirea unui diagnostic de HTAP - adesea după o întârziere semnificativă - și experimentarea limitărilor fizice au un impact semnificativ asupra aspectelor psihologice, emoționale și sociale ale pacienților și familiilor lor. Simptomele de depresie și anxietate au o prevalență ridicată la pacienții cu HTAP. Hipertensiunea arterială pulmonară are, de asemenea, repercusiuni grave asupra capacității de a lucra și asupra veniturilor.[281,340-344]

Empatia și optimismul sunt esențiale pentru medicii care îngrijesc pacienții cu HTAP. Conștientizarea și cunoștințele despre boală și opțiunile de tratament îi ajută pe pacienți să se implice în luarea deciziilor împreună cu medicul lor. Instrumentele adecvate de screening și diagnostic sunt cheia identificării pacienților care au nevoie de trimiteri pentru sprijin psihologic/psihiatric, inclusiv medicamente psihofarmacologice sau asistență socială. Grupurile de suport pentru pacienți pot juca un rol important, iar pacienții ar trebui sfătuiți să se alăture unor astfel de grupuri. Având în vedere caracterul limitativ al vieții în cazul HTAP, planificarea îngrijirilor avansate cu trimitere către servicii specializate de îngrijire paliativă ar trebui susținută la momentul potrivit.[346]

6.3.1.9 Aderența la tratament

Respectarea terapiei medicale este cheia pentru gestionarea cu succes a HTAP. În general, factorii care afectează respectarea tratamentului sunt legați de pacient (de exemplu, factori demografici, tulburări cognitive, polifarmacie, reacții/ efecte adverse ale tratamentului, sănătate psihologică, literație, înțelegerea de către pacient a raționamentului tratamentului și comorbidități), de medic (competență, conștientizare a ghidurilor și abordarea multidisciplinară) și de sistemul de sănătate (mediul de lucru, accesul la tratamente și costuri).[347]

Studii recente au indicat faptul că respectarea terapiei medicamentoase la pacienții cu HPAP poate fi suboptimală.[348,349] Având în vedere complexitatea tratamentului pentru HPAP, efectele secundare potențiale și riscurile asociate cu întreruperile tratamentului, respectarea ar trebui monitorizată periodic de un membru al echipei multidisciplinare, pentru a identifica nerespectarea și orice modificări ale regimului de tratament declanșate spontan de către pacienți sau medici neexperimentați. Pentru a promova aderența la tratament, este important să ne asigurăm că pacienții sunt implicați în deciziile privind îngrijirea și informați corespunzător cu privire la opțiunile și raționamentul tratamentului, așteptările, efectele secundare și consecințele potențiale ale nerespectării. Pacienții ar trebui să fie sfătuiți că orice modificări ale tratamentului ar trebui făcute în cooperare cu centrul de HTP.

6.3.2 Circumstanțe speciale

6.3.2.1 Sarcina și contracepția

6.3.2.1.1 Sarcina

Istoric, sarcina la femeile cu HTAP și alte forme severe de HTP au fost asociate cu rate de mortalitate maternală de până la 56% și rate de mortalitate neonatală de până la 13%.[350] Cu tratament îmbunătățit al HTAP și noi abordări pentru gestionarea femeilor în timpul sarcinii și perioadei perinatale, mortalitatea maternală a scăzut, dar rămâne ridicată, între 11-25%.[351-355] Din aceste motive, ghidurile anterioare ESC/ERS pentru diagnosticul și tratamentul HTP au recomandat ca pacienții cu HTAP să evite sarcina.[25,26] Cu toate acestea, există rapoarte de rezultate favorabile ale sarcinii la femeile cu HTP, inclusiv, dar fără a se limita la, femeile cu HTAI care răspund la terapia cu CCB.[353,354,356,357]

Cu toate acestea, sarcina rămâne asociată cu riscuri imprevizibile și poate accelera progresia HTP.[358] Femeile cu HTP se pot decompensa în orice moment în timpul sau după sarcină. Prin urmare, medicii au responsabilitatea de a informa pacienții cu privire la riscurile sarcinii, astfel încât femeile și familiile lor să poată lua decizii informate.

Femeile cu boală cu control slab, indicată de un profil de risc intermediar sau ridicat și semne de disfuncție de VD, prezintă un risc ridicat de rezultate nefavorabile; în cazul unei sarcini, acestea ar trebui să fie consiliate cu atenție și să li se recomande întreruperea timpurie a sarcinii. Pentru pacientele cu boală bine controlată, un profil de risc scăzut și hemodinamică normală sau aproape normală în repaus care iau în considerare să devină gravide, se recomandă consilierea individuală și luarea deciziilor împreună. În astfel de cazuri, se pot explora și alternative precum adopția și substituția gestațională. Consilierea genetică preconcepțională ar trebui, de asemenea, luată în considerare în HTAP.

Femeile cu HTP care devin gravide sau se prezintă în timpul sarcinii cu HTAP nou diagnosticată ar trebui tratate, ori de câte ori este posibil, în centre cu o echipă multidisciplinară experimentată în gestionarea HTP în timpul sarcinii. Dacă sarcina este continuată, terapia HTAP poate necesita ajustatare. Se recomandă să se oprească antagoniștii receptorilor de endotelină (ERAs), riociguatul și selexipagul din cauza teratogenității potențiale sau necunoscute.[359] În ciuda unor dovezi limitate, BCC-urile, inhibitorii PDE5 și analogii de prostaciclină inhalator/i.v./s.c. sunt considerate sigure în timpul sarcinii.[356,360]

Sarcina în HTP este un subiect foarte sensibil și necesită o comunicare empatică. Suportul psihologic ar trebui oferit ori de câte ori este necesar.

6.3.1.2 Contracepția

Femeile cu HTP cu potențial de a rămâne însărcinate ar trebui să primească sfaturi clare cu privire la contracepție, ținând cont de nevoile individuale ale femeii, dar recunoscând că implicațiile eșecului contraceptiv sunt semnificative în HTP. Cu utilizarea adecvată, multe forme de contracepție, inclusiv contraceptivele orale, sunt foarte eficiente. La pacientele tratate cu bosentan, scăderea eficacității contraceptivelor hormonale ar trebui să fie luată în considerare cu atenție.[361] Utilizarea de implanturi hormonale sau dispozitive intrauterine sunt opțiuni alternative cu rate scăzute de eșec. Sterilizarea chirurgicală poate fi luată în considerare, dar este asociată cu riscuri perioperatorii. Contracepția hormonală de urgență post-coitală este sigură în HTP.

6.3.2.2 Procedurile chirurgicale

Procedurile chirurgicale la pacienții cu HTP sunt asociate cu un risc crescut de insuficiență cardiacă dreaptă și deces. Într-un studiu prospectiv, multinațional, care a inclus 114 pacienți cu HTAP care au suferit intervenții chirurgicale non-cardiace

și non-obstetricale, rata mortalității perioperatorii a fost de 2% în cazul procedurilor elective și de 15% în cazul procedurilor de urgență.[362] Riscul de mortalitate a fost asociat cu severitatea HTP. Decizia de a efectua o intervenție chirurgicală trebuie luată de o echipă multidisciplinară care implică un medic specializat în HTP și trebuie să se bazeze pe o evaluare individuală a riscului și beneficiului, luând în considerare diferiți factori, inclusiv indicația, urgența, severitatea HTP și preferințele pacientului. Scorurile de risc pentru a prevedea riscul de mortalitate perioperatorie au fost dezvoltate, dar necesită o validare suplimentară.[363] Nu pot fi făcute recomandări generale. Același lucru este valabil și cu privire la modul preferat de anestezie. Optimizarea preoperatorie a terapiei pentru HTP trebuie încercată ori de câte ori este posibil (vezi și Ghidurile ESC 2022 privind evaluarea cardiovasculară și managementul pacienților care urmează să efectueze intervenții chirurgicale non-cardiace).[364]

6.3.2.3. Călătoriile și altitudinea

Hipoxia hipobară poate induce hipoxemie arterială, vasoconstricție pulmonară hipoxică suplimentară și creșterea încărcăturii ventriculului drept în HTAP.[365,366] Presiunile cabinei aeronavelor sunt echivalente cu altitudini de până la 2438 m,[367] la care PaO2 scade la valoarea unei fracțiuni de oxigen inspirată de 15,1% la nivelul mării.[365] Cu toate acestea, există dovezi care sugerează că hipoxia normobară pe termen scurt (mai puțin de 1 zi) este, în general, bine tolerată la pacienții clinic stabili cu HTAP.[365,368-372]

Se recomandă administrarea de oxigen în timpul zborului pentru pacienții care utilizează oxigen la nivelul mării și pentru cei cu PaO2 <8 kPa (60 mmHg) sau SaO2 <92%.[25,26,325,369,372] O rată de flux de oxigen de 2 L/min va crește presiunea de oxigen inspirat la valori comparabile cu cele de la nivelul mării, iar pacienții care utilizează deja oxigen la nivelul mării ar trebui să își mărească rata de flux de oxigen.[25,26,373]

Deoarece efectele expunerii moderate până la lungă (ore-zile) la hipoxie în HTAP rămân în mare parte neexplorate,[374,375] pacienții ar trebui să evite altitudinile mai mari de 1500 m fără oxigen suplimentar.[25,26,369] Cu toate acestea, pacienții cu HTAP care nu sunt hipoxemici la nivelul mării au tolerat călătoriile de o zi la altitudini de 2500 m destul de bine.[376] Pacienții ar trebui să călătorească cu informații scrise despre boala lor, inclusiv o listă de medicamente, să ia doze suplimentare de medicamentele lor și să fie informați despre centrele locale de HTAP din apropierea destinației lor de călătorie.[25,26]

Tabelul de recomandări 5- Recomandări pentru măsuri generale și circumstanțe speciale

Recomandări	Clasă[a]	Nivel de evidență[b]
Măsuri generale		
Antrenamentul supervizat este recomandat pacienților cu hipertensiune arterială pulmonară aflați sub terapie medicală.[314,315,317]	I	A
Suportul psihosocial este recomandat pacienților cu HTAP	I	C
Imunizarea pacienților cu HTAP împotriva SARS-CoV-2, gripei și Streptococcus pneumoniae este recomandată.	I	C
Tratamentul diuretic este recomandat la pacienții cu HTAP care prezintă semne de insuficiență ventriculară dreaptă și retenție de lichide.	I	C
Terapia cu oxigen pe termen lung este recomandată pacienților cu HTAP ale căror niveluri ale presiunii arteriale de oxigen sunt mai mici de 8 kPa (60 mmHg) în sângele arterial.	I	C
În prezența anemiei feriprive, corectarea statusului fierului este recomandată la pacienții cu HTAP.	I	C
În absența anemiei, repletia cu fier poate fi luată în considerare la pacienții cu HTAP cu deficit de fier.	IIb	C
Anticoagularea nu este recomandată în mod obișnuit la pacienții cu HTAP, dar poate fi luată în considerare pe o bază individuală.	IIb	C
Utilizarea inhibitorilor de enzimă de conversie a angiotensinei (ACE), antagoniștilor receptorilor de angiotensină (ARB), inhibitorilor de neprilizină/ARB (ARNI), inhibitorilor de cotransportor de glucoză sodică 2 (SGLT-2i), beta-blocantelor sau ivabradinei nu este recomandată în mod obișnuit la pacienții cu HTAP, decât dacă este necesară din cauza comorbidităților (adică hipertensiune arterială, boală coronariană, insuficiență cardiacă stângă sau aritmii).	III	C
Circumstanțe speciale		
Administrarea de oxigen în timpul zborului este recomandată pacienților care folosesc oxigen sau ale căror niveluri de presiune a oxigenului în sânge arterial sunt sub 8 kPa (60 mmHg) la nivelul mării.	I	C
Pentru intervențiile care necesită anestezie, se recomandă consultarea multidisciplinară la un centru de HTP pentru evaluarea riscului și beneficiilor.	IIa	C

IECA, inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei; ARB, blocant al receptorilor angiotensinei; ARNI, inhibitor al receptorilor angiotensinei–neprilizinei; HF, insuficiență cardiacă; PAH, hipertensiune arterială pulmonară; PH, hipertensiune pulmonară; RV, ventricul drept; SARS-CoV-2, coronavirusul responsabil pentru sindromul respirator acut sever; SGLT-2i, inhibitor de cotransport sodiu–glucoză de tip 2. aClasa recomandării. bNivelul de evidență. cMăsurat în cel puțin două ocazii.

Tabelul de recomandări 6 - Recomandări pentru femeile cu potențial de a rămâne însărcinate

Recomandări	Clasă a	Nivel de evidență b
Este recomandat ca femeile cu potențial fertil și HTAP să primească consiliere în momentul diagnosticării cu privire la riscurile și incertitudinile asociate cu sarcina; acest lucru trebuie să includă sfaturi împotriva sarcinii și trimiterea pentru suport psihologic, dacă este necesar.	I	C
Se recomandă furnizarea de sfaturi contraceptive clare femeilor cu potențial fertil care suferă de HTAP, luând în considerare nevoile individuale ale femeii, dar recunoscând că consecințele eșecului contracepției sunt semnificative în HTAP.	I	C
Se recomandă ca femeile cu HTAP care iau în considerare sarcina sau care rămân însărcinate să primească consiliere promptă într-un centru cu experiență în HTP, pentru a facilita consilierea genetică și luarea deciziilor și pentru a oferi sprijin psihologic pacientelor și familiilor lor, dacă este necesar.	I	C
Pentru femeile cu HTAP care au o întrerupere de sarcină, se recomandă ca aceasta să fie efectuată în centre de HTP cu suport psihologic oferit pacientelor și familiilor lor.	I	C
Pentru femeile cu HTAP care doresc să aibă copii, acolo unde este posibil, se poate lua în considerare adopția și înlocuirea cu o mamă surogat, cu consiliere genetică preconcepțională.	IIb	C
Deoarece s-a raportat un potențial teratogen la modelele preclinice pentru antagoniștii receptorilor de endotelină și riociguat, aceste medicamente nu sunt recomandate în timpul sarcinii.[359,377]	III	B

6.3.3. Tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare

6.3.3.1. Blocantele canalelor de calciu

Pacienții cu HTAP care răspund favorabil la testarea de vasoreactivitate acută (Figura 8) pot răspunde pozitiv la tratamentul cu blocante ale canalelor de calciu (BCC).[129,146] Mai puțin de 10% dintre pacienții cu HTP idiopatica, HTP ereditara sau DPH sunt respondenți, în timp ce un răspuns vasodilatator acut nu prezice un răspuns favorabil pe termen lung la BCC în cazul altor forme de HTAP.[129,146,378] BCC-urile care au fost utilizate predominant în HTAP sunt nifedipina, diltiazemul și amlodipina.[129,146] Amlodipina și felodipina sunt tot mai des utilizate în practica clinică datorită perioadei lor lungi de înjumătățire și a bunei tolerabilități. Dozele zilnice care au arătat eficacitate în HTAP sunt relativ ridicate și trebuie atinse progresiv (Tabelul 19). Cele mai frecvente evenimente adverse sunt hipotensiunea sistemică și edemul periferic.

Pacienții care îndeplinesc criteriile pentru un răspuns vasodilatator pozitiv și sunt tratați cu BCC trebuie să fie monitorizați atent, cu o reevaluare completă după 3-6 luni de terapie, inclusiv cateterism cardiac drept. Testarea suplimentară a vasoreactivității ar trebui efectuată la reevaluare pentru a detecta un răspuns vasodilatator persistent, susținând posibile creșteri ale dozei de BCC. Pacienții cu un răspuns cronic satisfăcător prezintă un stadiu funcțional WHO I/II și o îmbunătățire hemodinamică semnificativă (ideal, presiunea medie în artera pulmonară sub 30 mmHg și rezistența vasculară pulmonară sub 4 U.Wood) în timpul terapiei cu BCC. În absența unui răspuns satisfăcător, trebuie instituită o terapie suplimentară pentru HTAP. În unele cazuri, este necesară o combinație de BCC-uri cu medicamente aprobate pentru HTAP din cauza deteriorării clinice. Pacienții care nu au fost supuși unui studiu al vasoreactivității sau cei cu un test negativ nu ar trebui să înceapă tratamentul cu BCC-uri din cauza posibilelor efecte secundare severe (de exemplu, hipotensiune severă, sincopă și insuficiență ventriculara dreaptă), decât dacă sunt prescrise în doze standard pentru alte indicații.[37]

Tabelul de recomandări 7 - Recomandări pentru tratamentul pacienților vasoreactivi cu hipertensiune arterială pulmonară idiopatică, ereditară sau asociată cu medicamente.

Recomandări	Clasa[a]	Nivelul de evidență[b]
Se recomandă doze mari de BCC la pacienții cu HTAPi, HTAPh sau HTAP medicamentoasă care răspund la testarea de vasoreactivitate acută.	I	C
Este recomandată monitorizarea atentă, cu reevaluare completă după 3-4 luni de terapie (inclusiv CCD), la pacienții cu HTAPi, HTAPh sau HTAP medicamentoasă tratați cu doze mari de blocante ale canalelor de calciu (BCC)	I	C
Este recomandat să se continue dozele mari de BCC-uri la pacienții cu HTAPi, HTAPh sau HTAP medicamentoasă în clasa I sau II WHO cu îmbunătățiri hemodinamice semnificative (mPAP < 30 mmHg și PVR < 4 WU).	I	C
Initierea terapiei pentru HTAP este recomandată la pacienții care rămân în clasa funcțională WHO III sau IV sau la cei fără îmbunătățiri hemodinamice semnificative după doze mari de BCC-uri.	I	C
La pacienții cu test de vasoreactivitate pozitiv, dar cu un răspuns insuficient pe termen lung la BCC și care necesită terapie adițională pentru HTAP trebuie luată în considerare continuarea terapiei cu BCC.	IIa	C
Blocantele de canale de calciu nu sunt recomandate la pacienții fără un test de vasoreactivitate sau la cei care nu răspund la aceștia, cu excepția cazurilor în care sunt prescrise pentru alte indicații (de exemplu, fenomenul Raynaud).	III	C

BCC, blocant al canalelor de calciu; HTAPm, hipertensiune arterială pulmonară asociată cu medicamente; HTAPH, hipertensiune arterială pulmonară ereditară; HTAPi, hipertensiune arterială pulmonară idiopatică; mPAP, presiunea arterială medie pulmonară; HTAP, hipertensiune arterială pulmonară; RVP, rezistența vasculară pulmonară; CCD, cateterism cardiac drept; WHO-CF, clasificarea funcțională a Organizației Mondiale a Sănătății; WU, unități Wood. aClasa de recomandare. bNivelul de evidență.

Tabelul 19 Dozarea medicamentelor folosite în tratamentul hipertensiunii pulmonare arteriale

	Doza inițială	Doza țintă
Blocante ale canalelor de calciu		
Amlodipină	5 mg o singura doză	15–30 mg o singura doză
Diltiazem	60 mg două doze	120–360 mg două doze
Felodipină	5 mg o singura doză	15–30 mg o singura doză [a]
Nifedipină	10 mg trei doze	20–60 mg două sau trei doze.
Antagoniștii receptorilor de endotelină (administrare orală)		
Ambrisentan	5 mg o singura doză	10 mg o singura doză
Bosentan	62.5 mg două doze	125 mg de două doze
Macitentan	10 mg o singura doză	10 mg o singură doză
Inhibitori PDE5 (administrare orală)		
Sildenafil	20 mg trei doze	20 mg trei doze.[c]
Tadalafil	20 sau 40 mg o singura doză	40 mg o singura doză
Analogi de prostaciclină (administrare orală)		
Beraprost sodic	20 µg trei doze	Doza maximă tolerată până la 40 µg trei doze
Beraprost Eliberare prelungită	60 µg două doze	Doza maximă tolerată până la 180 µg două doze
Treprostinil	0.25 mg două doze sau 0.125 mg trei doze	Doza maximă tolerată
Agoniști de receptori de prostaciclină (administrare orală)		
Selexipag	200 µg două doze	Doza maximă tolerată până la 1600 µg două doze
Stimulator al guanilat-ciclazei solubile. (administrare orală)		
Riociguat[d]	1 mg trei doze	2.5 mg trei doze
Analogi de prostaciclină (administrare inhalatorie)		
Iloprost[e]	2.5 µg de 6–9 Ori pe zi	5.0 µg 6–9 ori pe zi
Treprostinil[e]	18 µg 4 ori pe zi	54–72 µg 4 ori pe zi
Analogi de prostaciclină (administrare i.v sau s.c)		
Epoprostenol i.v.	2 ng/kg/min	Stabilită în funcție de tolerabilitate și eficacitate; intervalul tipic de doză la 1 an este de 16-30 ng/kg/min, cu o variație individuală mare.
Treprostinil s.c. sau i.v.	1.25 ng/kg/ min	Stabilită în funcție de tolerabilitate și eficacitate; intervalul tipic de doză la 1 an este de 25-60 ng/kg/min, cu o variație individuală mare.

b.i.d., de două ori pe zi; i.v., intravenos; o.d., o dată pe zi; s.c., subcutanat; t.i.d., de trei ori pe zi. Dozele sunt cele obișnuite utilizate în practica clinică. Acest lucru nu exclude utilizarea altor doze. a Dozele zilnice de amlodipină și felodipină pot fi administrate într-o singură doză sau împărțite în două doze. b Există diferite formulări cu eliberare prelungită de diltiazem, unele dintre acestea ar trebui administrate o.d. sau t.i.d. c Sildenafilul este aprobat la o doză de 20 mg t.i.d., dar dozele utilizate în practică variază larg și uneori sunt mai mari. d La pacienții cu risc de hipotensiune sistemică, riociguat poate fi început la 0,5 mg t.i.d. e Dozele furnizate sunt pentru nebulizatoare și pot diferi în cazul utilizării altor formulări și altor dispozitive de inhalare.

6.3.3.2. Antagoniștii receptorilor de endotelină

Legarea endotelinei-1 de receptorii de endotelină A și B de pe celulele musculare netede ale arterelor pulmonare promovează vasoconstricția și proliferarea acestora (Figura 7).[380] Receptorii de endotelină B sunt în principal exprimați pe celulele endoteliale pulmonare, promovând vasodilatația prin accelerarea producției de prostaciclină și oxid nitric și eliminarea endotelinei-1.[380] Cu toate acestea, blocarea selectivă a receptorilor de endotelină A sau blocarea neselectivă a ambilor receptori A și B au arătat o eficacitate similară în HTAP.[380] Antagoniștii receptorilor endoteliali au efecte teratogene și nu trebuie utilizați în timpul sarcinii.[38]

6.3.3.2.1. Ambrisentan. Ambrisentan este un antagonist al receptorilor de endotelina administrat oral, care blochează preferențial receptorii de endotelina A. Dozele aprobate pentru adulți sunt de 5 mg și 10 mg o dată pe zi. La pacienții cu HTAP, s-a demonstrat eficacitatea sa în ameliorarea simptomelor, a capacității de efort, a hemodinamicii și a timpului până la înrăutățirea clinică.[382] Utilizarea ambrisentanului a fost asociată cu o incidență crescută de edem periferic, dar nu a fost raportată o incidență crescută de disfuncție hepatică.

6.3.3.2.2. Bosentan. Bosentan este un antagonist al receptorilor de endotelină dual oral care îmbunătățește capacitatea de efort, clasa funcțională WHO-FC, hemodinamica și timpul până la înrăutățirea clinică la pacienții cu HTAP.[383] Doza țintă aprobată la adulți este de 125 mg de două ori pe zi. Creșteri dependente de doză ale transaminazelor hepatice pot apărea la 10% dintre pacienții tratați (reversibile după reducerea dozei sau întreruperea tratamentului).[384] Prin urmare, testarea funcției hepatice ar trebui să fie efectuată lunar la pacienții care primesc bosentan.[384] Datorită interacțiunilor farmacocinetice, bosentan poate face contraceptivele hormonale ineficiente și poate reduce nivelurile serice de warfarină, sildenafil și tadalafil.[361,385-387]

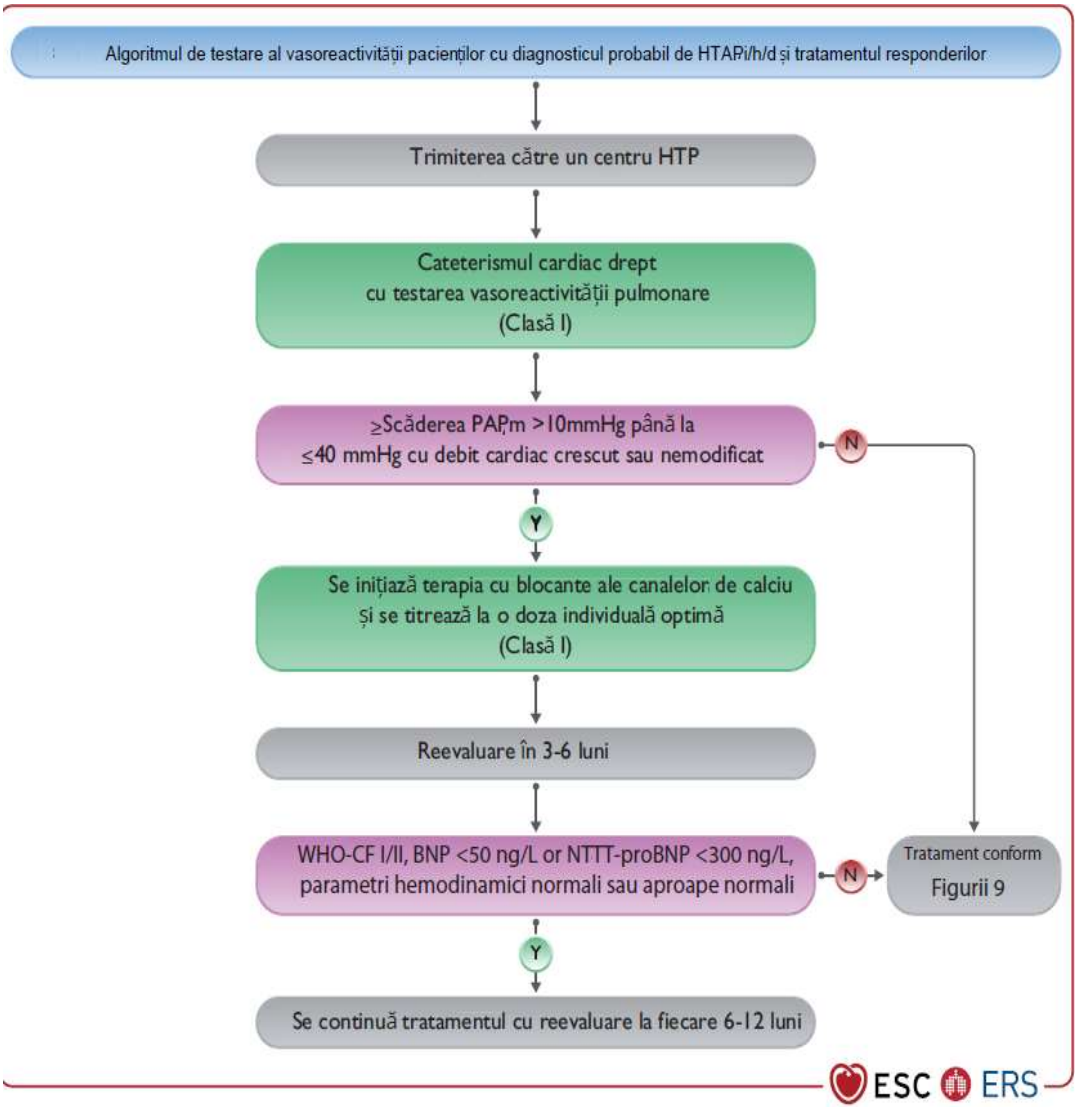


Figura 8 Algoritmul de testare al vasoreactivității pacienților cu diagnosticul probabil de hipertensiune arteriala pulmonară idiopatică/ereditară sau asociată medicamentelor. BNP, peptide natriuretic cerebral; I/H/D-PAH, hipertensiune arterială pulmonară idiopatică, ereditară, asociată medicamentos; mPAP, presiunea arterială pulmonară medie; N, nu; NT-proBNP, peptide natriuretic N-terminal pro-cerebrale; PH, hipertensiune pulmonară; PVR, rezistența vasculară pulmonară; WHO-FC, clasificarea funcțională a Organizației Mondiale a Sănătății; WU, unități Wood; Y, da. A Se recomandă oxidul nitric inhalat și iloprostul inhalat; epoprostenolul intravenos poate fi utilizat dacă oxidul nitric inhalat sau iloprostul inhalat nu sunt disponibile. bVezi textul pentru detalii. cmPAP ≤30 mmHg și PVR ≤4 WU.

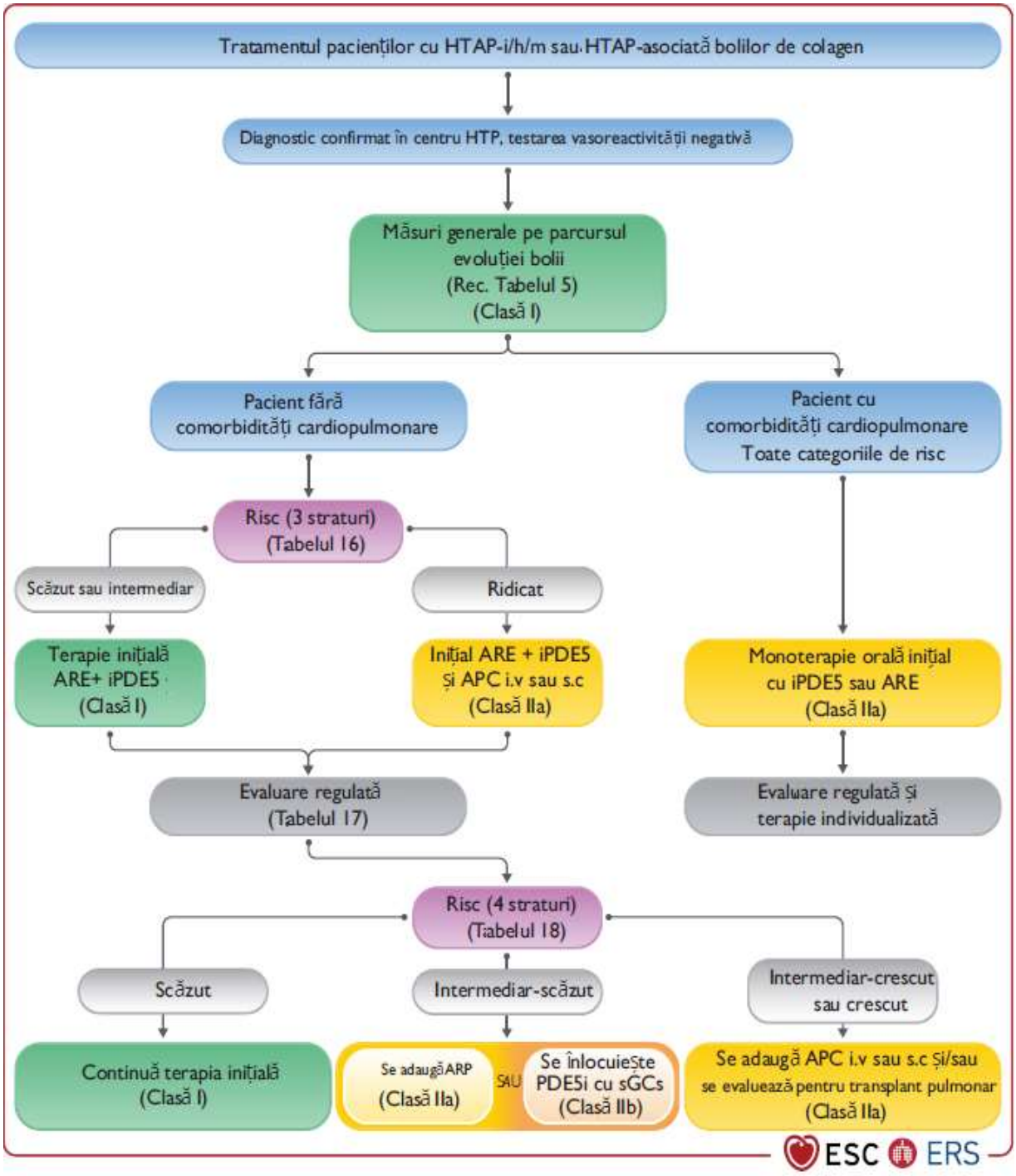


Figura 9 Algoritm de tratament bazat pe dovezi al hipertensiunii arteriale pulmonare pentru pacienții cu hipertensiune arterială pulmonară idiopatică, ereditară, asociată medicamentos și asociată cu boli de țesut conjunctiv. DLCO, capacitatea de difuziune pulmonară pentru monoxidul de carbon; ERA, antagonist al receptorilor de endotelină; I/H/D-PAH, hipertensiune arterială pulmonară idiopatică, ereditară sau asociată medicamentos; i.v., intravenos; PAH-CTD, hipertensiune arterială pulmonară asociată cu boala de țesut conjunctiv; PCA, analog prostaciclinic; PDE5i, inhibitor de fosfodiesterază 5; PH, hipertensiune pulmonară; PRA, agonist al receptorilor de prostaciclină; ReCo, recomandare; s.c., subcutanat; sGCs, stimulator al ciclazei guanilat solubile. A

Comorbiditățile cardio-pulmonare sunt condiții asociate cu un risc crescut de disfuncție diastolică a ventriculului stâng și includ obezitatea, hipertensiunea arterială, diabetul zaharat și boala coronariană; comorbiditățile pulmonare pot include semne ale bolii ușoare a țesutului pulmonar și sunt adesea asociate cu o DLCO scăzută (mai puțin de 45% din valoarea prevăzută). [b]Epoprostenolul intravenos sau treprostinilul i.v./s.c.

6.3.3.2.3. Macitentan. Macitentan este un antagonist al receptorilor de endotelină oral, dual, care crește capacitatea de efort si reduce deteriorarea clinică la pacientii cu HTAP.[167] In timp ce nu s-a demonstrat toxicitatea hepatica, o reducere a Hb la 8 g/dL a fost observata la 4,3% dintre pacientii care au primit 10 mg de macitentan.[167]

6.3.3.3. Inhibitori ai fosfodiesterazei 5 și stimulatorii guanilat-ciclazei Stimularea guanilat-ciclazei solubile (sGC) de către oxidul nitric duce la producerea celui de-al doilea mesager intracelular, monofosfatul de guanozină ciclic (GMPc) (Figura 7). Această cale este controlată printr-un circuit de feedback negativ prin degradarea GMPc prin diferite fosfodiesteraze, printre care subtipul 5 (PDE5) este expresat în mod abundent în vasele pulmonare.[388] Inhibitorii fosfodiesterazei 5 și stimulatorii sGC nu trebuie combinați între ei și cu nitrați, deoarece acest lucru poate duce la hipotensiune sistemică.[389]

6.3.3.3.1. Sildenafil. Sildenafil este un inhibitor oral, potent și selectiv al PDE5. Mai multe studii clinice randomizate efectuate pe pacienți cu HTAP tratați cu sildenafll (cu sau fără terapie de fond) au confirmat rezultate favorabile asupra capacității de efort, simptomelor și/sau hemodinamicii.[390–392] Doza aprobată de sildenafil este de 20 mg de trei ori pe zi. Cele mai multe efecte secundare ale sildenafil-ului sunt ușoare până la moderate și sunt legate în principal de vasodilatație (cefalee, roșeață facială și epistaxis).

6.3.3.3.2. Tadalafil. Tadalafil este un inhibitor al PDE5, administrat o dată pe zi. Un studio randomizat care a inclus 406 pacienți cu HTAP (53% dintre aceștia au primit terapie de fond cu bosentan) tratați cu tadalafil la doze de până la 40 mg pe zi a arătat rezultate favorabile asupra capacității de efort fizic, simptomelor, hemodinamicii și timpului până la agravarea clinică.[393] Profilul de efecte secundare a fost similar cu cel al sildenafilului.

6.3.3.3.3. Riociguat. În timp ce inhibitorii PDE5 amplifică calea oxidului nitric-GMPc prin încetinirea degradării GMPc, stimulatorii sGC îmbunătățesc producția de GMPc prin stimularea directă a enzimei, atât în prezența, cât și în absența oxidului nitric endogen.[394] Un studio randomizat cu 443 de pacienți cu HTAP ,44% și 6% cu terapie de fond cu antagoniști ai receptorilor de endotelină sau analogi ai prostaciclinei, respectiv tratați cu riociguat până la 2,5 mg de trei ori pe zi a arătat rezultate favorabile asupra capacității de exercițiu, hemodinamicii, clasei funcționale WHO- și timpului până la agravarea clinică.[395] Profilul efectelor secundare a fost similar cu cel al inhibitorilor PDE5.

6.3.3.4. Analogii de prostaciclină și agoniștii receptorilor prostaciclinici. Calea metabolică a prostaciclinei (Figura 7) este disfuncțională la pacienții cu HTAP, cu o cantitate redusă de sintetază a prostaciclinei exprimată în arterele pulmonare și cu o cantitate de metaboliți urinari redusă[396]. Analogii de prostaciclină și agonistii receptorilor prostaciclinici induc vasodilatație puternică, inhibă agregarea plachetară și au, de asemenea, activități citoprotectoare și anti-proliferative.[397] Cele mai comune efecte adverse observate cu aceste compuși sunt legate de vasodilatația sistemică și includ cefalee, flushing, dureri mandibulare și diaree.

6.3.3.4.1. Epoprostenol. Epoprostenolul are un timp de înjumătățire scurt (3-5 minute) și necesită administrare continuă i.v. prin intermediul unei pompe de infuzie și a unui cateter permanent. Este disponibilă o formulare termo-stabilă pentru a menține stabilitatea până la 48 de ore.[398] Eficacitatea sa a fost demonstrată în trei studii randomizate ce au cuprins pacienți cu HTAPi (WHO-FC III și IV)[399,400] și HTAP asociată SSc.[401] Epoprostenolul a îmbunătățit simptomele, capacitatea de efort, parametrii hemodinamici și mortalitatea.[399] Eficacitatea pe termen lung persistentă a fost demonstrată și în HTAPi,[212,245] precum și în alte afecțiuni asociate HTAP.[402-404] Efectele adverse severe legate de sistemul de administrare includ disfuncția de pompa, infecția locală a site-ului, obstrucția cateterului și sepsisul. Au fost propuse recomandări pentru prevenirea infecțiilor cu punct de plecare de la nivelul cateterului venos central.[405,406]

6.3.3.4.2. Iloprost. Iloprostul este un analog de prostaciclină aprobat pentru administrare inhalatorie. Iloprostul inhalat a fost evaluat într-un studio randomizat, în care șase până la nouă inhalări repetate de iloprost au fost comparate cu placebo la pacienții cu HTAP sau HTPTE netratați anterior.[407] Studiul a arătat o creștere a capacității de efort și o îmbunătățire a simptomelor, PVR și evenimentelor clinice în grupul iloprost comparativ cu grupul placebo.

6.3.3.4.3. Treprostinil. Treprostinil este disponibil pentru administrare subcutanată, intravenoasă, inhalatorie și orală. Treprostinilul administrat subcutanat a îmbunătățit capacitatea de efort, parametrii hemodinamici și simptomele în PHTAP.[408] Durerea la locul infuziei a fost cel mai comun efect advers, ceea ce a dus la întreruperea tratamentului în 8% din cazuri.[408] Având în vedere stabilitatea sa chimică, treprostinilul administrat intravenos poate fi administrat și prin pompe implantabile, îmbunătățind convenienta și reducând probabil apariția infecțiilor.[409,410]

Treprostinilul inhalat a îmbunătățit distanța de mers (cuantificată prin 6MWT), NT-proBNP și calitatea vieții la pacienții cu HTAP în tratament concomitent cu bosentan sau sildenafil.[411] Treprostinilul inhalat nu este aprobat în Europa.

Treprostinilul oral a fost evaluat în două studii randomizate controlate (RCT) la pacienții cu HTAP în tratament concomitent cu bosentan și/sau sildenafil. În ambele studii, endpoint-ul primar – distanța de mers (6MWT) - nu a atins semnificație statistică.[412,413] Un alt studio randomizat ce a cuprins pacienți diagnosticați cu HTAP netratați anterior a arătat o îmbunătățire a distanței de mers (6MWT).[414] Un studio randomizat la care au participat 690 de pacienți cu HTAP a demonstrat că treprostinilul oral reduce riscul de agravare clinică la pacienții care primesc monoterapie orală cu antagoniști ai receptorilor de endotelină sau inhibitori ai PDE5.[415] Treprostinilul oral nu este aprobat în Europa.

6.3.3.4.4. Beraprost. Beraprost este un analog prostaciclinic stabil chimic și oral activ. Două studii randomizate au arătat o îmbunătățire modestă pe termen scurt a capacității de efort la pacienții cu HTAP;[416,417] totuși, nu au fost evidențiate îmbunătățiri privind parametrii hemodinamici sau beneficii pe termen lung. Beraprostul nu este aprobat în Europa.

6.3.4. Strategii de tratament pentru pacienții cu hipertensiune arterială pulmonară idiopatică, ereditară, asociată cu medicamente sau boli ale țesutului conjunctiv

Hipertensiunea arterială pulmonară este o boală rară și amenințătoare de viață și ar trebui să fie tratată, în cazul în care este posibil, în centre specializate în hipertensiunea

pulmonară, în strânsă colaborare cu medicii din teritoriu ai pacientului.

Această secțiune descrie tratamentul medicamentos și se concentrează pe pacienții non-vasoreactivi cu HTAPI/HTAPh/HTAP asociată medicamentelor și toxinelor și pe pacienții cu HTAP asociată cu boli ale țesutului conjunctiv. Informații cu privire la dozarea medicamentelor pentru HAP sunt rezumate în Tabelul 19. Pentru alte forme de HAP, strategiile de tratament trebuie să fie modificate (vezi Secțiunea 7). Abordarea pacienților vasoreactivi cu HTAPI/HTAPh/ HTAP asociată medicamentelor și toxinelor este descrisă în Secțiunea 6.3.3.1.

În plus față de tratamentul medicamentos țintit, managementul cuprinzător al pacienților cu HTAP include măsuri generale care pot include administrarea de oxigen suplimentar, diuretice pentru optimizarea volemiei, suport psihosocial și antrenament fizic standardizat (Secțiunea 6.3.1).[315] Înainte de deciziile privind tratamentul, pacienții și familiile lor ar trebui să primească informații timpurii adecvate cu privire la riscurile și beneficiile opțiunilor de tratament, astfel încât să poată lua decizia finală, informată și comună cu echipa medicală. Deciziile privind tratamentul în cazul pacienților cu HTAPi/HTAPh/ HTAP asociată medicamentelor și toxinelor sau HTAP- asociată cu boli ale țesutului conjunctiv ar trebui să fie stratificate în funcție de prezența sau absența comorbidităților cardiopulmonare (Secțiunea 6.3.4.3) și în funcție de severitatea bolii evaluată prin stratificarea riscului. (Secțiunea 6.2.7).

6.3.4.1. Decizia de tratament inițial la pacienții fără comorbidități cardiopulmonare.

Tratamentul inițial al pacienților cu HAP ar trebui sa se bazeze pe o evaluare a riscului multiparametrică si completa, luând in considerare tipul si severitatea bolii, comorbiditățile, accesul la terapii, aspectele economice si preferințele pacientului.

Considerațiile următoare se aplică în principal pacienților cu HTAPi/HTAPh/ HTAP asociată medicamentelor și toxinelor sau HTAP- asociată cu boli ale țesutului conjunctiv fără comorbidități cardiopulmonare, deoarece pacienții cu comorbidități au fost sub-reprezentați în studiile clinice care abordează strategiile de tratament și terapia combinată la pacienții cu HTAP. Considerațiile privind tratamentul pentru pacienții cu comorbidități cardiopulmonare sunt rezumate în Secțiunea

Tabelul de recomandări 8 Recomandările de tratament al pacienților non-vasoreactivi diagnosticați cu hipertensiune arterială pulmonară idiopatică, ereditară sau indusă medicamentos fără comorbidități cardiovasculare

Tabelul de recomandări 8A

Recomandări	Clasă[b]	Nivel de evidență
Recomandări pentru terapia inițială		
În cazul pacienților cu IPAH/HPAH/DPAH care prezintă un risc ridicat de deces, ar trebui să se ia în considerare terapia de combinație inițială cu un PDE5i, un ERA și analogi de prostaciclină i.v./s.c.	IIa	C
Recomandări privind deciziile de tratament în timpul urmăririi:		
La pacienții cu IPAH/HPAH/DPAH care prezintă un risc intermediar-scăzut de deces în timpul terapiei cu ERA/PDE5i, se poate lua în considerare adăugarea de selexipag.[419]	IIa	B
În cazul pacienților cu IPAH/HPAH/DPAH care prezintă un risc intermediar-ridicat sau ridicat de deces în timpul terapiei cu ERA/PDE5i, ar trebui să se ia în considerare adăugarea de analogi de prostaciclină i.v./s.c. și evaluarea pentru transplant pulmonar.	IIa	C
În cazul pacienților cu IPAH/HPAH/DPAH care prezintă un risc intermediar-scăzut de deces în timpul terapiei cu ERA/PDE5i, se poate lua în considerare trecerea de la PDE5i la riociguat.[429]	IIb	B

Tabelul de recomandări 8B

	GRADE			
Recomandări	**Calitatea dovezilor**	**Puterea de recomandare**	**Clasă[a]**	**Nivel de evidență[b]**
Recomandări pentru terapia inițială				
În cazul pacienților cu HTAPiHTAPh/HTAPm care prezintă un risc scăzut sau intermediar de deces, terapia inițială combinată cu un PDE5i și un ERA este recomandată.	Scăzută	Condiționala	I	B

IC, index cardiac; DLCO, capacitatea de difuziune pulmonară pentru monoxidul de carbon; HTAPm, hipertensiunea arterială pulmonară asociată medicamentos; ERA, antagonist al receptorilor endotelinei; HFpEF, insuficiența cardiacă cu fracție de ejecție păstrată; HTAPH, hipertensiunea arterială pulmonară ereditară; HTAPi, hipertensiunea arterială pulmonară idiopatică; i.v., intravenos; LTx, transplant pulmonar; PAH, hipertensiune arterială pulmonară; PDE5i, inhibitor al fosfodiesterazei 5; RVP, rezistența vasculară pulmonară; RAP, presiunea atrială dreaptă; s.c., subcutanat; SVI, indexul de volumul sistolic; WU, unități Wood. [a]Comorbiditățile cardio-pulmonare sunt întâlnite în mod predominant la pacienții în vârstă și includ factori de risc pentru HFpEF, cum ar fi obezitatea, diabetul, boala coronariană, antecedente de hipertensiune arterială și/sau o DLCO scăzută. [b]Clasa de recomandare. [c]Nivelul de evidență. [d]Terapia inițială cu triplă combinație, inclusiv analogi de prostaciclină i.v./s.c., poate fi luată în considerare și la pacienții care prezintă un risc intermediar, dar cu deteriorare hemodinamică severă (de exemplu, RAP ≥20 mmHg, CI <2,0 L/min/m2, SVI <31 mL/m2 și/sau PVR ≥12 WU).

Tabelul de recomandări 9- Recomandări pentru terapia medicamentoasă combinată inițială pentru pacienți cu HTAP inițială, ereditară sau asociată medicamentos fără comorbidități cardiopulmonare

Recomandări	**Clasă[a]**	**Nivel de evidență[b]**
Terapia inițială combinată cu ambrisentan și tadalafil este recomandată[166,420,423]	I	B

Terapia inițială combinată cu macitentan și tadalafil este recomandată[421,430]	I	B
Terapia inițială combinată cu alți inhibitori ai receptorilor de endotelina (ERA) și inhibitori ai PDE5 ar trebui luată în considerare[303]	IIa	B
Terapia inițială combinată cu macitentan, tadalafil și selexipag nu este recomandată[421]	III	B

ERA, antagonist al receptorilor de endotelină; PDE5i, inhibitor al PDE5.
[a]Clasa de recomandare.
[b]Nivelul de evidență

6.3.4.2. Decizii de tratament în timpul urmăririi la pacienții fără comorbidități cardio-pulmonare Pacienții cu HTAP necesită urmărire regulată, inclusiv stratificarea riscului și evaluarea concordanței pacientului cu terapia.
Pacienții care au un statut de risc redus au o supraviețuire pe termen lung mult mai mare în comparație cu pacienții cu statut intermediar sau ridicat de risc.[292,295,296] Obținerea și menținerea unui profil de risc redus este, prin urmare, un obiectiv cheie în gestionarea pacienților cu HTAP.

Mai multe studii clinice au evaluat siguranța și eficacitatea terapiei combinate secvențiale la pacienții cu HTAP. Studiul SERAPHIN a inclus 742 de pacienți cu HTAP, în mare parte cu HTAPi/HTAPh/ HTAP asociată medicamentelor și toxinelor sau HTAP- asociată cu boli ale țesutului conjunctiv, dintre care 63,7% primeau alte medicamente pentru HTAP la momentul înscrierii, în mare parte sildenafil.[167] În subgrupul de pacienți cu terapie de fond pentru HTAP, macitentan la o doză zilnică de 10 mg a redus riscul evenimentelor de agravare clinică comparativ cu placebo (HR 0,62; IC 95%, 0,43-0,89).[167]

GRIPHON a evaluat siguranța și eficacitatea selexipagului[419]. Acest studiu a inclus 1156 de pacienți cu HTAP, majoritatea cu HTAP idiopatică, ereditară, medicamentoasă sau asociată cu boli de colagen, care nu au primit tratament anterior sau primeau terapie de fond cu un ERA, PDE5i sau o combinație între acestea. Selexipag la o doză de până la 1600 µg de două ori pe zi a fost asociat cu un risc redus de evenimente de agravare clinică independent de medicația de fond. La pacienții care primeau terapie combinată cu ERA/PDE5i (n = 376), riscul de agravare clinică a fost mai mic cu selexipag decât cu placebo (HR 0,63; IC 95%, 0,44-0,90).[431]

Efectele terapiei combinate asupra supraviețuirii pe termen lung la pacienții cu HTAP rămân neclare. O meta-analiză din 2016 a demonstrat că terapia combinată (inițială și secvențială) a fost asociată cu o reducere semnificativă a riscului de agravare clinică (riscul relativ [RR] 0,65; IC 95%, 0,58-0,72; P < 0,0001);[432] cu toate acestea, mortalitatea de orice cauză nu a fost îmbunătățită (RR 0,86; IC 95%, 0,72-1,03; P = 0,09) și o proporție semnificativă de pacienți au prezentat evenimente de agravare clinică sau au decedat, în ciuda terapiei combinate. În plus, datele din registre au arătat că utilizarea terapiei combinate a crescut din 2015, dar nu a fost o îmbunătățire clară a ratei de supraviețuire generală.[428,433,434] Aceste date au fost coroborate de un studiu care a arătat că mai puțin de jumătate dintre pacienții care primeau terapie combinată inițială cu un ERA și un PDE5i au obținut și au menținut un profil de risc scăzut.[422]

Trecerea de la inhibitorii PDE5 la riociguat a fost investigată și ca o strategie de escaladare a tratamentului.[429,435] REPLACE a fost un studiu randomizat, controlat, deschis, care a inclus pacienți cu terapie bazată pe inhibitori PDE5, aflați în clasa funcțională III-WHO și cu o distanță parcursă în 6 minute (6MWD) între 165-440 m.[429] Studiul a inclus în principal pacienți cu HTAPi/HTAPh/ HTAP asociată medicamentelor și toxinelor sau HTAP- asociată cu boli ale țesutului conjunctiv, care au fost randomizați să continue inhibitorul PDE5 sau să treacă la riociguat până la o doză de 2,5 mg de trei ori pe zi. Studiul și-a atins obiectivul primar, numit "îmbunătățire clinică", care a fost o combinație de îmbunătățiri pre-specificate în 6MWD, clasa funcțională WHO și NT-proBNP în săptămâna 24. Îmbunătățirea clinică în săptămâna 24 a fost demonstrată la 41% dintre pacienții care au trecut la riociguat și la 20% dintre pacienții care au menținut inhibitorul PDE5 (raportul de șanse [OR] 2,78; IC 95%, 1,53-5,06; P = 0,0007). În plus, mai puțini pacienți din grupul riociguat au experimentat un eveniment de agravare clinică (OR 0,10; IC 95%, 0,01-0,73; P = 0,0047).

Bazându-ne pe evidențele rezumate mai sus, recomandările pentru deciziile de tratament în timpul urmăririi sunt următoarele:

(i) Pacienților care obțin un status de risc scăzut cu terapia inițială pentru PAH, se recomandă continuarea tratamentului.

(ii) Pacienților care se află la risc intermediar-scăzut, în ciuda terapiei cu ERA/PDE5i, se poate lua în considerare adăugarea de selexipag pentru a reduce riscul de agravare clinică. În cazul acestor pacienți, se poate lua în considerare și trecerea de la PDE5i la riociguat.

(iii) La pacienții care se află la risc intermediar-ridicat sau ridicat în timp ce primesc terapii orale, se poate lua în considerare adăugarea de epoprostenol i.v. sau treprostinil i.v./s.c. și evaluarea pentru transplant pulmonar..[309,436] Dacă adăugarea de analogi de prostaciclină i.v./s.c. este infezabilă, se poate lua în considerare adăugarea de selexipag sau trecerea de la PDE5i la riociguat.

Tabelul de recomandări 10 Recomandări pentru terapia combinată secvențială pentru pacienții cu HTAP idiopatică, ereditară sau asociată medicamentelor

Recomandări	Clasă[a]	Nivel de evidență[b]
Recomandări generale pentru terapia combinată secvențială		
Se recomandă ca escaladările tratamentului să se bazeze pe evaluarea riscului și a strategiilor generale de tratament	I	C
Evidența din studiile cu un endpoint compozit de morbiditate/mortalitate ca măsură primară a rezultatelor		
Se recomandă adăugarea de macitentan la inhibitorii de PDE5 sau analogii de prostaciclină orali/inhalatori pentru a reduce riscul de evenimente de morbiditate/mortalitate[167,168,437].	I	B
Adăugarea de selexipag la tratamentul cu antagoniști ai receptorilor de endotelina (ERA) și/sau inhibitori ai fosfodiesterazei 5 (iPDE5) este recomandată pentru a reduce riscul de evenimente de morbiditate/mortalitate.[418,419]	I	B
Adăugarea de treprostinil oral la monoterapia cu ERA sau i PDE5/riociguat este recomandată pentru reducerea morbidității/mortalității[412,413,415].	I	B

Adăugarea bosentanului la terapia cu sildenafil nu este recomandată pentru reducerea morbidității/mortalității[419].	III	B
Evidența din studiile cu modificarea în distanța parcursă în 6 minute ca măsură primară a rezultatelor		
Adăugarea sildenafilului la epoprostenol este recomandată pentru îmbunătățirea capacității de efort fizic.[392,438]	I	B
Adăugarea treprostinilului inhalator la sildenafil sau bosentan ar trebui luată în considerare pentru îmbunătățirea capacității de efort[411,439].	IIa	B
Adăugarea riociguatului la terapia cu bosentan ar trebui luată în considerare pentru îmbunătățirea capacității de efort fizic[395,440]	IIa	B
Adăugarea tadalafilului la terapia cu bosentan ar putea fi luată în considerare pentru a îmbunătăți capacitatea de efort fizic.[393]	IIb	C
Adăugarea iloprostului inhalator la terapia cu bosentan ar putea fi luată în considerare pentru a îmbunătăți capacitatea de efort fizic.[441,442]	IIb	B
Adăugarea ambrisentanului la terapia cu sildenafil ar putea fi luată în considerare pentru a îmbunătăți capacitatea de efort fizic.[443]	IIb	C
Adăugarea bosentanului la terapia cu sildenafil ar putea fi luată în considerare pentru a îmbunătăți capacitatea de efort fizic.[419,444]	IIb	C
Adăugarea sildenafilului la terapia cu bosentan ar putea fi luată în considerare pentru a îmbunătăți capacitatea de efort fizic.[444-446]	IIb	C
Alte terapii combinate duble sau triple secvențiale pot fi luate în considerare pentru a îmbunătăți capacitatea de efort și/sau pentru a ameliora simptomele HTP.	IIb	C
Evidența din studiile cu siguranța terapiei combinate ca măsură principală a rezultatelor.		
Nu este recomandată combinarea riociguatului cu inhibitorii PDE5 [389].	III	B

6MWD, distanța parcursă în 6 minute; ERA, antagonist al receptorilor de endotelină; iPDE5, inhibitor al fosfodiesterazei 5; HTP, hipertensiune pulmonară. a Clasa de recomandare. b Nivelul de evidență. c ERA-urile utilizate în studiul GRIPHON au fost bosentan și ambrisentan. d Studiul PATENT plus a investigat combinația de sildenafi și riociguat; totuși, combinarea riociguatului cu orice iPDE5 este contraindicată.

Pentru pacienții cu risc scăzut sau intermediar, se recomandă terapia combinată inițială cu un antagonist al receptorilor de endotelină și un inhibitor al PDE5. Această abordare a fost evaluată în studiul AMBITION, care a comparat terapia de combinație inițială folosind ambrisentan la o doză țintă de 10 mg o.d. și tadalafin la o doză țintă de 40 mg o.d. cu monoterapia inițială cu oricare dintre aceste medicamente.[166]

AMBITION a inclus predominant pacienți cu HTAPi/HTAPh/ HTAP asociată medicamentelor și toxinelor sau HTAP- asociată cu boli ale țesutului conjunctiv. Obiectivul principal a fost timpul până la primul eveniment de eșec clinic (o combinație de deces, spitalizare pentru agravarea HTAP, progresia bolii sau răspuns clinic insuficient pe termen lung). Raportul de risc pentru obiectivul principal în grupul terapiei combinate față de grupul de monoterapie a fost de 0,50 (interval de încredere de 95%, 0,35-0,72; P < 0,001) și au fost înregistrate îmbunătățiri semnificative în 6MWD și NT-proBNP cu terapia combinată inițială. La sfârșitul studiului, 10% dintre pacienții tratați cu terapia combinată au decedat în comparație cu 14% dintre pacienții tratați cu monoterapie (HR 0,67; 95% CI, 0,42-1,08).[420]

În studiul TRITON, pacienții cu HTAP netratați au fost atribuiți terapiei inițiale de combinație dublă cu macitentan și tadalafil sau terapiei de combinație triplă cu macitentan 10 mg o.d., tadalafil la o doză țintă de 40 mg o.d. și selexipag până la 1600 µg o.d.[421].

TRITON a inclus predominant pacienți cu HTAPi/HTAPh/ HTAP asociată medicamentelor și toxinelor sau HTAP- asociată cu boli ale țesutului conjunctiv. În săptămâna 26, RVP a fost redusă cu 52% ,respectiv 54%, cu terapia de combinație dublă sau triplă, iar 6MWD a crescut cu 55 m, respectiv 56 m. Media geometrică a raportului NT-proBNP de la momentul inițial până în săptămâna 26 a fost de 0,25 respectiv de 0,26. Prin urmare, TRITON nu a demonstrat un beneficiu al terapiei de combinație triplă orală față de cea de combinație dublă orală, dar a confirmat că îmbunătățiri semnificative în parametri hemodinamici și capacitatea de efort pot fi obținute cu terapia inițială de combinație ERA/PDE5i. Studii suplimentare sunt necesare pentru a determina dacă terapia de combinație triplă orală afectează rezultatele pe termen lung. Bazat pe evidența generată de aceste studii și altele[303,422-424], terapia inițială de combinație dublă cu un ERA și un PDE5i este recomandată pentru pacienții nou diagnosticați care prezintă un risc scăzut sau intermediar. Terapia inițială de combinație triplă orală nu este recomandată, dat fiind lipsa actuală de dovezi care să susțină această strategie. La pacienții care prezintă un risc ridicat, ar trebui luată în considerare terapia inițială de combinație triplă, inclusiv un analog de prostaciclină i.v./s.c [426,427]. Deși se recunoaște că evidența pentru această abordare este limitată la serii de cazuri, există un consens că această strategie are cea mai mare probabilitate de succes, mai ales având în vedere datele din registrele din Franța care arată că terapia inițială de combinație triplă, inclusiv un analog de prostaciclină i.v./s.c., a fost asociată cu o supraviețuire pe termen lung mai bună decât monoterapia sau terapia de combinație dual.[428]

Terapia inițială de combinație triplă, inclusiv un analog de prostaciclină i.v./s.c., ar trebui, de asemenea, luată în considerare la pacienții cu risc intermediar care prezintă deteriorare hemodinamică severă (de exemplu, RAP ≥20 mmHg, CI <2,0 L/min/m2, SVI <31 mL/m2, și/sau PVR ≥12 WU).[238,426]

Recomandările pentru terapia inițială de combinație orală dublă sunt bazate pe întrebarea PICO 1 (Date suplimentare, Secțiunea 6.2). Deși calitatea evidențelor este scăzută, terapia inițială de combinație orală cu un ERA și un PDE5i realizează obiective importante în îmbunătățirea simptomelor (clasă funcțională), capacitatea de efort, biomarkerii cardiaci și reducerea spitalizărilor.

6.3.4.3. Hipertensiunea arterială pulmonară cu comorbidități cardiopulmonare

În ultima decadă, demografia și caracteristicile pacienților cu HTAPi au evoluat, în special în țările industrializate[447]. În mai multe registre contemporane, vârsta medie a pacienților diagnosticați cu HTAPI este de aproximativ 60 de ani sau mai

mare.[161,295,299,447,448] Mulți pacienți în vârstă au comorbidități cardiopulmonare, ceea ce face distincția între HTP de grup 2 și 3 dificilă. Printre pacienții în vârstă diagnosticați cu HTAPI, au apărut două fenotipuri de boală principale. Un fenotip (denumit aici fenotipul inimii stângi) constă în pacienți în vârstă, în mare parte femei, cu factori de risc pentru HFpEF (de exemplu, hipertensiunea arterială, obezitatea, diabetul sau boala coronariană), dar cu HTP pre-capilară, în loc de HTP post-capilară;[449,450] 30% dintre acești pacienți au un istoric de fibrilație atrială.[161] Celălalt fenotip (denumit fenotipul cardiopulmonar) constă în pacienți în vârstă, predominant bărbați, care au un DLCO scăzut (sub 45% din valoarea prezisă), sunt adesea hipoxemici, au un istoric semnificativ de fumat și au factori de risc pentru IVS.[77,78,161,451] Într-o analiză de cluster a 841 de pacienți cu HTAPI nou-diagnosticați din registrele COMPERA, 12,6% aveau un fenotip clasic de pacienți tineri, în mare parte femei, fără comorbidități cardiopulmonare, în timp ce 35,8% prezentau un fenotip al inimii stângi și 51,6% cu un fenotip cardiopulmonar.[161]

Nu există reguli bazate pe dovezi pentru determinarea fenotipului pacientului. Studiul AMBITION a folosit prezența a peste trei factori de risc pentru disfuncția cardiac stângă, împreună cu anumite criterii hemodinamice, pentru a exclude pacienții din analiza primară.[166] Cu toate acestea, analiza de cluster COMPERA menționată mai sus a constatat că prezența unui singur factor de risc poate schimba fenotipul.[161] În așteptarea datelor suplimentare, ar trebui utilizat profilul general pentru a determina fenotipul pacientului.

Comparativ cu pacienții fără comorbidități cardiopulmonare, pacienții cu comorbidități răspund mai puțin la tratamentul pentru HTAP, sunt mai susceptibili să întrerupă acest tratament din cauza lipsei de eficacitate sau a intoleranței, mai puțin probabil să atingă un nivel scăzut de risc și au un risc mai mare de mortalitate. În timp ce mortalitatea ajustată în funcție de vârstă a pacienților cu fenotipul de inimă stângă pare să fie similară cu cea a pacienților cu HTAP clasică, pacienții cu un fenotip cardiopulmonar și un DLCO scăzut au un risc de mortalitate deosebit de mare.[77,78,161,450,451]

Deoarece pacienții cu comorbidități cardiopulmonare au fost subreprezentați sau excluși din studiile pentru HTAP, nu se pot face recomandări de tratament bazate pe dovezi pentru această populație de pacienți. Datele din registre sugerează că majoritatea medicilor folosesc iPDE5 ca tratament principal pentru acești pacienți. Antagoniștii receptorilor de endotelină sau combinațiile iPDE5/ERA sunt utilizate ocazional, dar rata de întrerupere a tratamentului este mai mare decât în cazul pacienților cu HTAP clasică[447,450]. O analiză de subgrup din studiul AMBITION, care a evaluat răspunsul la terapia HTAP la 105 de pacienți excluși din setul de analiză principal din cauza unui fenotip de inimă stângă, a constatat că acești pacienți - comparativ cu pacienții din setul de analiză principal - au avut o îmbunătățire clinică redusă și o probabilitate mai mare de întreruperi ale tratamentului din motive de siguranță și tolerabilitate atât pentru monoterapie, cât și pentru terapia combinată inițială[449]. Datele din registrele ASPIRE au demonstrat că pacienții cu HTAPi și fenotip cardiopulmonar au avut o îmbunătățire mai mică a capacității de exercițiu și PROM-uri comparativ cu pacienții cu HTAPi clasică.[451]

În cazul pacienților cu fenotip de inimă stângă, terapia cu antagoniști ai receptorilor de endotelină (ERA) este asociată cu un risc crescut de retenție hidrică[449]. De asemenea, la pacienții cu fenotip cardiopulmonar, medicamentele pentru HTAP pot determina o scădere a saturării periferice cu oxigen[452]. Există puține informații publicate privind utilizarea analogilor de prostaciclină sau a agonistilor de receptor de prostaciclină la această populație de pacienți.[453]

Datorită lipsei de dovezi solide pentru tratarea pacienților vârstnici cu HTAP și comorbidități cardiopulmonare, recomandările de tratament sunt dificil de făcut, iar pacienții trebuie să fie sfătuiți adecvat. În absența unor dovezi privind strategiile de tratament al acestor pacienți, stratificarea riscului are o utilitate limitată în ghidarea deciziilor terapeutice. Monoterapia inițială (vezi Date Suplimentare, Tabelul S3) este recomandată pentru majoritatea acestor pacienți, inhibitorii de PDE5 fiind cei mai utilizați compuși conform datelor de registru.[161] Deciziile ulterioare privind tratamentul ar trebui luate individual în colaborare cu centrul de HTP și medicii din teritoriu.

Algoritmul de tratament pentru pacienții cu HTAP este prezentat în Figura 9 și în secțiunea corespunzătoare care descrie algoritmul de tratament.

Tabelul de recomandări 11- recomandări pentru tratamentul pacienților non-vasoreactivi cu hipertensiune arterială pulmonară idiopatică, ereditară sau indusă de medicamente, care prezintă comorbidități cardiopulmonare

Recomandări	Clasă[b]	Nivel de evidență[c]
Recomandări pentru terapia inițială		
La pacienții cu HTAPi/HTAPh/HTAP medicamentoasă și comorbidități cardiopulmonare ar trebui luată în considerare monoterapia inițială cu ERA sau iPDE5	IIa	C
Recomandări privind deciziile terapeutice în timpul urmăririi pacienților		
La pacienții cu HTAPi/HTAPh/HTAP medicamentoasă și comorbidități cardiopulmonare care au un risc intermediar sau ridicat de deces în timpul monoterapiei cu iPDE sau ERA, poate fi luată în considerare administrarea de medicamente suplimentare pentru HTAP, pe o bază individuală.	IIb	C

DPAH, hipertensiunea arterială pulmonară asociată medicamentos; ERA, antagonist al receptorilor endotelinici; HPAH, hipertensiune arterială pulmonară ereditară; IPAH, hipertensiune arterială pulmonară idiopatică; PAH, hipertensiune arterială pulmonară; PDE5i, inhibitor al fosfodiesterazei 5. [a]Comorbiditățile cardiopulmonare sunt întâlnite predominant la pacienții în vârstă și includ factori de risc pentru HFpEF, precum obezitatea, diabetul, boala coronariană, o istorie de hipertensiune arterială și/sau o DLCO scăzută. [b]Clasa de recomandare. cNivelul de evidență.

6.3.5. Interacțiuni medicamentoase

Între medicamentele pentru HTAP, se observă interacțiuni farmacocinetice semnificative din punct de vedere clinic între bosentan și sildenafil (reducerea concentrației plasmatice de sildenafil[385]), bosentan și contraceptivele hormonale (reducerea eficacității contraceptive[361]) și bosentan și antagoniștii de vitamina K (AVK) (necesitatea de ajustare a dozei de AVK[386]). Interacțiunile farmacocinetice suplimentare de potențial relevanță clinică sunt enumerate în datele suplimentare, Tabelul S4.

6.3.6. Terapie intervențională

6.3.6.1. Septostomia atrială cu balon și șunt-ul Potts

Septostomia atrială cu balon[454,455] prin crearea unui șunt interatrial și șunt-ul Potts,[456–459] prin conectarea arterei pulmonare stângi și a aortei descendente, își propun să decomprime inima dreaptă și să crească fluxul sanguin sistemic, îmbunătățind astfel transportul sistemic de oxigen, în ciuda desaturării arteriale cu oxigen. Deoarece aceste proceduri sunt complexe și asociate cu un risc ridicat, inclusiv mortalitate legată de procedură semnificativă, ele sunt rar efectuate la pacienții cu HTAP și pot fi considerate doar în centre cu experiență în tehnicile respective.

6.3.6.2. Denervarea arterei pulmonare

Raționamentul pentru efectuarea denervării arterei pulmonare (PADN) se bazează pe suprasolicitarea crescută simpatică caracteristică HTAP, care este asociată cu un prognostic nefavorabil.[460,461] Deși contribuția acestui mecanism la dezvoltarea HTAP nu este complet înțeleasă, este asociată cu vasoconstricția și remodelarea vasculară prin intermediul unui baroreflex mediat de receptorii situați la bifurcația arterelor pulmonare.[462,463]

Aplicarea undelor de radiofrecvență la nivelul acestei zone îmbunătățește variabilele hemodinamice atât în acut, cât și în cronic.[464] Cu toate acestea, există puține dovezi din studii multicentrice randomizate controlate care demonstrează beneficiul PADN la pacienții care primesc deja terapie medicală recomandată. Un mic studiu multicentric a testat fezabilitatea PADN folosind un cateter cu ultrasunete intra-vascular la pacienții care primeau terapie dual sau triplă pentru HTAP;[465] procedura a fost sigură și asociată cu o reducere a RVP, precum și o creștere a distanței parcurse în 6 minute și a activității zilnice. Cu toate că poate fi promițătoare, PADN ar trebui considerată experimentală.

6.3.7. Insuficiența avansată a ventriculului drept

6.3.7.1. Managementul în unitatea de terapie intensivă

Pacienții cu HTP pot necesita tratament în unitatea de terapie intensivă pentru insuficiența cardiacă dreaptă, comorbidități (inclusiv intervenții chirurgicale majore) sau ambele. Riscul de mortalitate este mare la astfel de pacienți,[466,467] și centrele specializate ar trebui implicate ori de câte ori este posibil. În plus față de standardele de bază ale unității de terapie intensivă (UTI), funcția ventriculului drept la acești pacienți ar trebui monitorizată cu atenție. Semnele clinice nespecifice ale insuficienței cardiace drepte cu CO scăzut includ pielea palidă cu cianoza periferică, hipotensiunea, tahicardia, scăderea diurezei și creșterea nivelurilor de lactat. Monitorizarea non-invazivă ar trebui să includă biomarkerii (NT-proBNP și troponina) și ecocardiografia. Monitorizarea minim invazivă constă într-un cateter venos central amplasat în partea superioară a corpului pentru a măsura presiunea venoasă centrală și saturarea venoasă centrală cu oxigen, aceasta din urmă reflectând CO. Cateterismul cardiac drept sau alte forme de evaluare hemodinamică avansată ar trebui luate în considerare la pacienții cu insuficiență cardiacă dreaptă avansată sau în situații complexe.[468]

Tratarea insuficienței cardiace drepte ar trebui să se concentreze pe factorii declanșatori tratabili, cum ar fi infecțiile, aritmiile, anemia și alte comorbidități. Managementul bilanțului hidric este extrem de important în acești pacienți, majoritatea dintre ei având nevoie de un bilanț negativ pentru a reduce presarcina ventriculului drept, îmbunătățind astfel geometria și funcția VD[468]. Pacienții cu CO scăzut pot beneficia de tratament cu medicamente inotrop-pozitive; dobutamina și milrinona sunt cele mai frecvent utilizate substanțe în acest context. Menținerea presiunii sistemice medii a sângelui la peste 60 mmHg este un obiectiv cheie în tratamentul insuficienței cardiace drepte, iar pacienții cu hipotensiune persistentă pot necesita vasoconstrictori precum norepinefrina sau vasopresina. Intubația și ventilația mecanică invazivă ar trebui evitate ori de câte ori este posibil la pacienții cu insuficiență cardiacă dreaptă avansată, din cauza riscului ridicat de deteriorare hemodinamică suplimentară și deces. Medicația pentru hipertensiunea arterială pulmonară trebuie luată în considerare în mod individual, ținând cont de boala de bază, comorbidități și medicamentele existente. La pacienții cu hipertensiune arterială pulmonară nou diagnosticată care prezintă un CO scăzut, ar trebui luată în considerare terapia combinată, inclusiv analogii de prostaciclină i.v./s.c. [426].

6.3.7.2. Suportul circulator mecanic

În centrele specializate, sunt disponibile diferite forme de suport circulator mecanic pentru gestionarea insuficienței ventriculului drept, oxigenarea cu membrană extracorporală veno-arterială (ECMO) fiind cea mai utilizată abordare. Suportul circulator mecanic a devenit un instrument de bridging spre transplant în cazul pacienților cu insuficiență cardiacă dreaptă ireversibilă, dar este ocazional utilizat ca bridge către recuperare la pacienții cu cauze tratabile și insuficiență ventriculară dreaptă potențial reversibilă.[468] Nu se pot face recomandări generale referitoare la indicația de suport circulator mecanic, care trebuie individualizată, luând în considerare factorii pacientului și resursele locale.[469,470]

Tabelul 12 de recomandări- Recomandări pentru managementul în terapie intensivă al hipertensiunii arteriale pulmonare:

Recomandări	Clasă[a]	Nivel de evidență[b]
În îngrijirea pacienților cu insuficiență cardiacă dreaptă în unitatea de terapie intensivă, se recomandă implicarea medicilor cu expertiză, tratarea factorilor cauzali, și utilizarea măsurilor de suport, inclusiv inotrope și vasopresoare, gestionarea fluidelor și medicamente pentru hipertensiunea arterial pulmonară, după caz	I	C
Suportul mecanic circulator poate fi o opțiune pentru anumiți pacienți ca punte către transplant sau recuperare, iar transferul inter-spitalicesc ar trebui luat în considerare dacă astfel de resurse nu sunt disponibile în unitatea actuală.	IIa	C

IC - insuficiență cardiacă; UTI - unitate de terapie intensivă; HTAP - hipertensiune arterială pulmonară.
[a]Clasa de recomandare. [b]Nivel de evidență.

6.3.8. Transplant pulmonar și de cardio-pulmonar

Transplantul pulmonar rămâne o opțiune importantă de tratament pentru pacienții cu HAP refractari la terapia medicală optimizată. La pacienții cu HAP, ar trebui să se ia în considerare trimiterea la un centru de transplant pulmonar în stadii incipiente (Tabelul 20):

Tabelul 20 Criterii pentru transplantul pulmonar și includerea pe lista de așteptare a pacienților cu hipertensiune arterială pulmonară.

Trimiterea
Pacienții potențial eligibili pentru care transplantul pulmonar ar putea fi o opțiune în caz de eșec al tratamentului.
Scorul de risc intermediar-ridicat sau ridicat ESC/ERS sau scorul de risc REVEAL de cel puțin 7 la pacienții tratați cu medicație adecvată pentru HAP.
Boală progresivă sau spitalizare recentă pentru agravarea HTAP
Necesitatea terapiei cu prostaciclină i.v. sau s.c.
Variantele cunoscute sau suspectate de risc ridicat, cum ar fi boala veno-ocluzivă pulmonară (PVOD) sau hemangiomatoza capilară pulmonară (HCP), scleroza sistemică sau anevrisme pulmonare mari și progresive.
Semne de disfuncție hepatică sau renală secundară datorată HTAP sau alte complicații potențial letale, cum ar fi hemoptizia recurentă.
Listarea
Pacientul a fost evaluat complet și pregătit pentru transplant.
Risc ridicat ESC/ERS sau scorul de risc REVEAL de cel puțin 10 la pacienții tratați cu medicație adecvată pentru HTAP, de obicei, inclusiv analogi de prostaciclină i.v. sau s.c.
Hipoxemia progresivă, în special la pacienții cu PVOD sau HCP.
Disfuncția progresivă, dar nu în stadiu terminal, a ficatului sau rinichilor datorată HTAP sau hemoptizie potențial letală

ERS, European Respiratory Society; ESC, European Society of Cardiology; i.v., intravenos; LTx, transplant pulmonar; HAP, hipertensiune arterială pulmonară; PCH, hemangiomatoza capilară pulmonară; PVOD, boala veno-ocluzivă pulmonară; s.c., subcutanat.

(1) când prezintă un răspuns inadecvat la tratament, în ciuda terapiei combinate optime; (2) când prezintă un risc intermediar-ridicat sau ridicat de deces (adică o mortalitate de 1 an de 10% când este estimată cu instrumente de stratificare a riscului stabilite)[471] (vezi Secțiunea 6.2.7), care depășește rata actuală de mortalitate după transplant pulmonar;[472] (3) când pacienții au o variantă de boală care nu răspunde bine la terapia medicală, cum ar fi PVOD sau HCP.

Atât transplantul cardio-pulmonar cât și cel pulmonar bilateral au fost efectuate pentru HTAP. În prezent, majoritatea pacienților primesc transplant bilateral de plămâni, în timp ce transplantul de cardio-pulmonar combinat este rezervat pentru pacienții care au alte afecțiuni cardiace necorectabile.[473] Odată cu introducerea LAS, mortalitatea de pe lista de așteptare a scăzut, iar șansele de a primi un organ de la donator au crescut.[474] În unele țări, un "LAS excepțional" poate fi obținut pentru pacienții cu HTP severă. În unele alte țări care nu folosesc LAS, au fost implementate cu succes programe cu prioritate ridicată pentru acești pacienți.[475] Pacientul și familia sa trebuie să fie complet implicați în procesul de evaluare a transplantului și informați cu privire la riscuri și beneficii, iar decizia finală trebuie luată în comun între pacient și echipa medicală (vezi Secțiunea 6.3.1.8). Pentru pacienții cu HTAP care supraviețuiesc perioadei post-transplant, rezultatele pe termen lung sunt bune. Un studiu a constatat că, pentru pacienții cu IPAH care au supraviețuit 1 an după transplantul primar, supraviețuirea mediană condiționată a fost de 10,0 ani.[476]

Tabelul 13 de recomandări— Recomandări pentru transplantul pulmonar

Recomandări	Clasă[a]	Nivel de evidență[b]
Se recomandă ca potențialii candidați eligibili să fie trimiși pentru evaluarea privind transplantul pulmonar atunci când au un răspuns inadecvat la terapia combinată orală, indicată prin intermediul unui risc intermediar-mare sau mare sau prin intermediul unui scor de risc REVEAL >7.	I	C
Este recomandată înregistrarea pacienților pentru transplantul pulmonar în cazul în care aceștia prezintă un risc ridicat de deces sau un scor de risc REVEAL ≥10, în ciuda tratamentului medical optimizat, inclusiv analogii de prostaciclină s.c. sau i.v.	I	C

i.v. - intravenos; LTx - transplant pulmonar; s.c. - subcutanat. [a]Clasa de recomandare. [b]Nivelul de evidență.

6.3.9. Algoritm de tratament bazat pe dovezi

Un algoritm de tratament pentru pacienții cu HTAPiHTAPh/HTAPm sau HTAP-BC este prezentat în Figura 9. Dovezile care susțin acest algoritm au fost generate în principal la pacienții cu HTAPiHTAPh/HTAPm sau HTAP-BC care nu prezintă comorbidități cardiopulmonare. Pacienții cu HTAP asociată cu HIV, Hipertensiune portopulmonara (HTPP) și HTAP asociată cu malformații cardiace congenitale nu au fost incluși sau sunt subreprezentați în majoritatea studiilor referitoare la terapia HTAP. Rezultatele recomandărilor de tratament pentru acești pacienți sunt prezentate în Secțiunea 7.

6.3.10. Diagnosticul și tratamentul complicațiilor hipertensiunii arteriale pulmonare

6.3.10.1. Aritmiile

Cele mai frecvente tipuri de aritmii observate în HTAP sunt supraventriculare, în principal fibrilația atrială și flutterul atrial, în timp ce frecvența aritmiilor ventriculare și a bradiaritmiilor pare să fie mult mai scăzută.[477-479] De remarcat faptul că vârsta reprezintă un factor de risc independent pentru aritmiile atriale. În studiile prospective, incidența aritmiilor atriale a fost între 3-25% într-un timp de observație de 5 ani în cohorte în principal cu pacienți cu HTAPi.[479-481]

În absența unor dovezi specifice pentru HTAP, gestionarea anticoagulantelor la pacienții cu HTAP și aritmie atrială ar trebui să urmeze recomandările pentru pacienții cu alte afecțiuni cardiace.[477]

Pacienții cu HTAP sunt extrem de sensibili la stresul hemodynamic apărut în timpul aritmiilor atriale datorită tahicardiei și pierderii sincronizării atrioventriculare. Menținerea ritmului sinusal este un obiectiv important de tratament la acești pacienți. Apariția de aritmii noi duce frecvent la deteriorarea clinică și este asociată cu o mortalitate crescută.[481] Studiile observaționale au arătat că o varietate de strategii de control al ritmului sunt fezabile, inclusiv cardioversia farmacologică cu antiaritmice, cardioversia electrică și procedurile de ablație invazivă prin cateter. Pentru a obține sau a menține un ritm sinusal stabil, ar trebui să se ia în considerare profilaxia cu medicamente antiaritmice fără efect inotrop negativ, cum ar fi amiodarona orală, chiar dacă datele specifice privind eficacitatea lor lipsesc. Beta-blocantele și/sau digoxina la doze mici pot fi utilizate în funcție de fiecare caz.

Ablatia prin cateter este abordarea preferată în gestionarea flutterului atrial și a altor tahicardii atriale, cu toate acestea, ablația cu cateter în cazul pacienților cu HTAP este adesea mai dificilă din punct de vedere tehnic decât în cazul pacienților cu cavități drepte normale structural.[482] Siguranța și eficacitatea tehnicilor de ablație pentru fibrilația atrială specific în populația cu HTAP sunt nesigure, iar este posibil ca, datorită remodelării atriului drept, triggerii NVP (non-pulmonary vein triggers) să joace un rol mai important decât în cazul pacienților fără HTAP.[483]

6.3.10.2. Hemoptizia

Hemoptizia, de la ușoară la periculoasă pentru viață, poate apărea în toate formele de HTP, dar este mai frecventă în HTPAH și HTPA asociată cu bolile cardiace congenitale. Sângerarea pulmonară are adesea originea în arterele bronhice mărite;[484-486] prin urmare, evaluarea diagnostică a pacienților cu HTAP și hemoptizie ar trebui să includă o scanare CT cu contrast în fază arterială. Chiar dacă sursa sângerării nu poate fi determinată, embolizarea arterelor bronhice mărite este recomandată la pacienții care prezintă hemoptizie moderată sau severă sau episoade recurente de hemoptizie ușoară. Transplantul pulmonar ar trebui luat în considerare la pacienții cu hemoptizie recurentă și severă, în ciuda tratamentului optimizat.

6.3.10.3. Complicații mecanice

Complicațiile mecanice la pacienții cu HTAP apar de obicei din dilatarea progresivă a arterei pulmonare și includ anevrisme de arteră pulmonară, ruptură, disecție și compresie a structurilor adiacente, cum ar fi artera coronară stângă, venele pulmonare, bronhiile principale și nervii laringieni recurenți.[487-492]

Anevrismul arterei pulmonare a fost asociat independent cu un risc crescut de moarte subită cardiacă într-un studiu.[492] Simptomele și semnele sunt nespecifice; în majoritatea cazurilor, pacienții sunt asimptomatici și aceste complicații sunt diagnosticate incidental. Anevrismele arterei pulmonare sunt de obicei detectate în timpul ecocardiografiei și sunt vizualizate cel mai bine prin CT cu contrast sau IRM. Opțiunile de tratament pentru anevrismele asimptomatice ale arterei pulmonare sau pentru disecția arterei pulmonare nu sunt bine definite. Transplantul pulmonar trebuie să fie luat în considerare în mod individual.[490,493]

Pentru pacienții cu sindrom de comprimare a arterei coronare stângi, stentarea coronariană percutanată este un tratament eficient și sigur.[62] Pentru pacienții cu compresie asimptomatică a arterei coronare stângi sau compromitere non-severă a anatomiei acesteia, evaluarea prin imagistica intravasculară sau măsurarea presiunii intra-coronariene poate ajuta la evitarea intervențiilor inutile.[494]

6.3.11. Îngrijiri paliative și probleme etice

Evoluția clinică a HTAP poate fi caracterizată prin deteriorare progresivă și episoade ocazionale de decompensare acută. Estimarea speranței de viață este dificil de făcut, deoarece pacienții pot muri fie lent, din cauza insuficienței cardiace drepte progresive, fie pot suferi moarte subită.

O îngrijire centrată către pacient este esențială în gestionarea HTAP. Informații despre severitatea bolii și prognosticul posibil ar trebui furnizate la diagnosticul inițial, dar comunicarea empatică și plină de speranță, încurajatoare, este esențială, în conformitate cu secțiunea 6.3.1.8. La momentul potrivit, comunicarea deschisă și sensibilă va permite planificarea avansată și discutarea temerilor, preocupărilor și dorințelor pacientului și va contribui în cele din urmă la luarea deciziei finale, bine informate și comune, cu echipa medicală cu privire la tratament.

Pacienții aflați în stadiile avansate ale bolii, aproape de finalul vieții, necesită o evaluare frecventă a tuturor nevoilor lor de către o echipă multidisciplinară. În stadiile avansate, recunoașterea faptului că resuscitarea cardio-pulmonară în cazul unei HTAP severe are un rezultat slab poate duce la emiterea unei ordonanțe de a nu resuscita; aceasta poate facilita faptul că pacienții se află în locul preferat de îngrijire la finalul vieții. Se acordă atenție controlării simptomelor dureroase și prescrierii medicamentelor corespunzătoare, iar medicația care nu mai este necesară poate fi întreruptă, inclusiv medicamentele pentru HTAP. De asemenea, este esențială asistența psihologică, socială și spirituală. Îngrijirile paliative specializate trebuie consultate pentru pacienții ale căror nevoi depășesc competențele echipei de HTP.[346]

6.3.12. Noi medicamente în faza avansată de dezvoltare clinică (studii de fază 3)

Hipertensiunea arterială pulmonară rămâne o afecțiune incurabilă cu o rată mare de mortalitate, în ciuda utilizării medicamentelor HTAP care vizează în principal dezechilibrul factorilor vasoactivi. Noii agenți care se află actual în faza 3 de dezvoltare sunt ralinepag și sotatercept. Ralinepag este un agonist al receptorului de prostaciclină disponibil oral, care, într-un studio randomizat de fază 2 care a inclus 61 de pacienți cu HTAP, a îmbunătățit RVP comparativ cu placebo după 22 de săptămâni de terapie.[495]

Sotatercept este o proteină de fuziune care cuprinde domeniul extracelular al receptorului uman de activină tip IIA legat de domeniul Fc al imunoglobulinei G1 umane. Aceasta acționează ca o capcană de ligand pentru membrii super-familiei de factori transformatori de creștere (TGF)-β, restabilind astfel echilibrul între căile de promovare și inhibare a creșterii.496 Într-un studiu randomizat de fază 2 care a inclus 106 pacienți cu HTAP tratați timp de 24 de săptămâni, sotatercept s.c. a redus RVP la pacienții care primeau terapie de fond pentru HTAP;496 s-au observat de asemenea îmbunătățiri la distanța parcursă în 6 minute și la NT-proBNP.[496]

7. Subgrupuri specifice de hipertensiune arterială pulmonară

7.1. Hipertensiunea arterială pulmonară asociată medicamentelor și toxinelor

Mai multe medicamente și toxine se asociază cu HTAP sau cu boala pulmonară veno-ocluzivă (BPVO)/hemangiomatoza capilară pulmonară (HCP). Din punct de vedere istoric, anumite supresoare ale apetitului și uleiul de rapiță toxic au fost cele mai proeminente exemple, în timp ce metamfetaminele, interferonii și unii inhibitori de tirozinkinază sunt cauze mai frecvente în zilele noastre (*Tabelul 7*). HTAP este o complicație rară la pacienții expuși la aceste medicamente, și o mare parte dintre aceste medicamente au fost de asemenea asociate cu alte complicații pulmonare, precum boala pulmonară parenchimatoasă sau revărsatul pleural. Aceste complicații pulmonare pot apărea concomitent.

HTAP asociată metamfetaminei a fost raportată în principal în SUA, iar unele centre au constatat faptul că circa 20-29% dintre cazurile idiopatice de HTAP au fost asociate cu consum de metamfetamină.[497,498] Comparativ cu pacienții cu HTAP idiopatică (HTAPI), acei pacienți cu HTAP asociată

metamfetaminei au avut tulburări hemodinamice mai severe și un risc mai crescut de mortalitate.[498] De asemenea, alfa și beta interferonii se asociază cu HTAP.[499] Același lucru este valabil pentru unii inhibitori de tirozinkinază, în special dasatinib, dar și bosutinib și ponatinib.[40,500]

HTAP indusă de medicamente și toxine ar trebui întotdeauna luată în considerare la pacienții ce se prezintă pentru dispnee de efort inexplicabilă sau alte semne de alarmă. Abordarea diagnostică ar trebui să fie la fel ca în celelalte forme de HTP, iar diagnosticul se pune de obicei prin excluderea altor forme de HTP la pacienții ce au fost expuși medicamentelor asociate cu dezvoltarea HTP.

Tratamentul HTAP indusă de medicamente și toxine urmărește aceleași principii de bază ca și în tratamentul altor forme de HTAP. Important este faptul că a fost raportată o reversibilitate parțială sau totală a HTAP după întreruperea agentului cauzal, cel puțin pentru interferoni și dasatinib.[499,500] Prin urmare, managementul multidisciplinar al pacientului ar trebui să includă discontinuarea presupușilor agenți cauzali odată ce HTAP a fost diagnosticată (vezi de asemenea și Ghidurile Societății Europene de Cardiologie din 2022 pentru Cardio-Oncologie).[501] La pacienții cu HTP ușoară și un profil de risc scăzut, întreruperea agentului cauzal ar putea fi suficientă, și se recomandă ca acești pacienți să fie supravegheați timp de 3-4 luni înainte de a se lua în considerare inițierea terapiei HTAP. Terapia HTAP ar trebui inițiată la pacienții la care nu se normalizează parametrii hemodinamici după întreruperea agentului cauzal, sau la pacienții ce se prezintă cu HTAP avansată la momentul diagnosticului. Spre deosebire de alte forme de HTAP, dezescaladarea terapiei HTAP este frecvent posibilă pe parcursul bolii.[500] Medicii ar trebui să aibă în vedere faptul că HTAP indusă de medicamente și toxine poate avea caracteristici ale BPVO/HCP, în special la pacienții tratați cu agenți alchilanți precum mitomicina C sau ciclofosfamida. Conștientizarea medicală este esențială în identificarea cazurilor de HTAP indusă de medicamente și toxine și în a raporta reacțiile adverse ale produșilor farmaceutici.

Tabelul de Recomandări 14 – Recomandări privind hipertensiunea arterială pulmonară asociată medicamentelor și toxinelor

Recomandări	Clasă[a]	Nivel de evidență[b]
Se recomandă să se suspicioneze un diagnostic de HTAP asociată medicamentelor și toxinelor la pacienții ce au avut o expunere relevantă și la care alte cauze de HTP au fost excluse.	I	C
La pacienții cu suspiciune de HTAP asociată medicamentelor și toxinelor, se recomandă întreruperea imediată a agentului cauzal oricând este posibil.	I	C
Terapia imediată HTAP ar trebui luată în considerare la pacienții ce se prezintă la diagnosticul HTAP cu risc intermediar sau crescut.	IIa	C
Pacienții cu HTAP cu risc scăzut ar trebui reevaluați peste 3-4 luni după întreruperea medicamentului sau toxinei suspectate, iar terapia HTAP ar trebui luată în considerare când parametrii hemodinamici nu s-au normalizat.	IIb	C

HTAP, hipertensiune arterială pulmonară; HTP, hipertensiune pulmonară.
[a]Clasă de recomandare.
[b]Nivel de evidență.

7.2. Hipertensiunea arterială pulmonară asociată bolilor de țesut conjunctiv

Hipertensiunea arterială pulmonară este o bine cunoscută complicație vasculară pulmonară al sclerozei sistemice (SS),[173,502-504] lupusului eritematos sistemic (LES),[505-507] bolii mixte de țesut conjunctiv (BMTC),[506] și, rar, dermatomiozitei[508] și Sindromului Sjögren.[509] În schimb, relația dintre artrita reumatologică și HTAP nu este stabilită.[510] După HTAPI, hipertensiunea arterială pulmonară asociată bolilor de țesut conjunctiv (HTAP-BTC) este al doilea cel mai prevalent tip de HTAP în țările occidentale.[511]

Scleroza sistemică, în mod particular în varianta limitată, reprezintă cauza principală de HTAP-BTC în Europa și SUA (LES fiind mai comună în Asia).[173,502,506] Prevalența HTP precapilară în cohorte largi de pacienți cu SS este de 5-19%.[173,502] La acești pacienți, HTP poate apărea în asociere cu boala pulmonară interstițială (BPI)[504,512] sau ca un rezultat al HTAP,[173,502-504,506] uneori cu caracteristici de afectare venoasă/capilară.[504,513] Mai mult, grupul 2 de HTP-BCS este de asemenea frecvent datorită afectării miocardice din SS.[504,514] De remarcat, pacienții cu LES pot de asemenea prezenta HTAP, boală de cord stâng (BCS), BPI, și HTPCTE (în mare parte în context de sindrom antifosfolipidic). Prin urmare, este esențial să determinam cu atenție mecanismul principal la fiecare pacient, din moment ce acest lucru va dicta tratamentul în contextul unei boli cu mai multe fațete.

Analiza pe grupuri efectuată la pacienți cu SS a demonstrat faptul că HTP precapilară poate fi caracterizată în grupuri distincte ce diferă ca prognostic.[503] Un grup, caracterizat de prezența BPI extensive, și un alt grup caracterizat de afectare hemodinamică severă prezintă prognostic nefavorabil, în timp ce alte două grupuri au arătat absența BPI sau prezența BPI limitate, cu HTP cu risc scăzut până la moderat și un prognostic general relativ favorabil.[503]

7.2.1. Epidemiologie și diagnostic

Există o puternică predominanță a sexului feminin în cadrul HTAP-BTC (ratie bărbați/femei de 4:1), și o vârstă medie la diagnostic de >50 ani, în special în SS.[173,502-511,513,515,516] În contextul unei BTC, pacienții pot prezenta boli concomitente, precum BPI, și au o supraviețuire redusă comparativ cu pacienții cu HTAPI.[503] Riscul neajustat de deces pentru HTAP asociată SS comparativ cu HTAPI este 2,9, iar predictorii de rezultat sunt în mare măsură similari cu cei pentru HTAPI.[516,517] Simptomele și prezentarea clinică sunt de asemenea similare ca pentru HTAPI, iar unii pacienți la care se consideră ca ar avea HTAPI ar putea fi identificați ca având BTC asociată, prin examen clinic atent și teste de screening imunologic. CT toracic este recomandat în evaluarea prezenței de BPI sau BPVO/HCP asociată.[504,513,515] O scădere izolată a DLCO este comună în HTAP-BTC.[172,502-504]

Ecocardiografia de repaus combinată cu alte teste se recomandă ca un test screening la pacienții asimptomatici cu SS, ulterior fiind urmăriți prin evaluări anuale. Screening-ul sau detecția precoce sunt discutate în *Secțiunea 5.3.1*. În alte BTC, screening-ul HTP nu se recomandă în absența simptomelor sugestive, în timp ce ecocardiografia ar trebui efectuată în prezența simptomelor. Ca și în alte forme de HTP, cateterismul cordului drept (CCD) se recomandă în toate cazurile de suspiciune de HTAP-BTC pentru a confirma diagnosticul, determina severitatea și pentru a exclude afectarea cordului stâng.[504]

7.2.2. Tratament

Medicamentele pentru HTAP ar trebui prescrise în HTAP-BTC în conformitate cu același algoritm de diagnostic ca și în HTAPI (*Figura 9*). Pacienții cu HTAP-BTC au fost incluși în majoritatea dintre studiile clinice randomizate (SCR) majore pentru reglementarea aprobării terapiei HTAP.[518] Unele aspecte ale tratamentului HTAP-BTC diferă în conformitate cu BTC asociată.[506] Terapia imunosupresoare ce combină glucocorticoizii și ciclofosfamida poate duce la îmbunătățirea clinică la pacienți cu HTAP asociată LES sau BMTC,[506] în timp ce nu se recomandă în HTAP-SS.[519] Pacienții cu SS sau alte BTC pot avea BPI și/sau insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție păstrată (ICFEP), ce trebuie luate în considerare în momentul inițierii terapiei HTAP.[504,515] În SS, raportul risc/beneficiu pe termen lung al anticoagulării orale este nefavorabil din cauza unui risc crescut de sângerare, în timp ce AVK sunt recomandate în HTAP-BTC cu o predispoziție trombofilică (ex. sindrom antifosfolipidic).[319]

Analize pe subgrupe ale pacienților cu HTAP-SS înrolați în SCR efectuate cu monoterapie sau terapie combinată cu ARE, IPDE5, SGCs, ARP, epoprostenol sau AP, au arătat efecte pozitive față de placebo.[301,401,519,520] În unele dintre aceste studii, magnitudinea răspunsului în subgrupul HTAP-BTC a fost mai scăzut față de subgrupul cu HTAPI.[519,520] Terapia cu epoprostenol intravenos continuu a îmbunătățit capacitatea de efort, simptomele, și parametrii hemodinamici la 3 luni într-un SCR în HTAP-SS.[401] Totuși, o analiză retrospectivă a arătat un efect mai bun al epoprostenolului intravenos pe supraviețuire în HTAPI comparativ cu HTAP-SS.[521] Alegerea terapiei HTAP în contextul SS și al manifestărilor sale sistemice poate lua în considerare alte afectări vasculare, precum ulcerele digitale.[522]

BTC nu ar trebui considerată o contraindicație pentru transplantul pulmonar (TP).[523] Acest lucru a fost extrem de studiat în SS, unde se recomandă o abordare multidisciplinară ce optimizează managementul SS înainte, în timpul și după intervenția chirurgicală.[523] Indicațiile și contraindicațiile pentru transplant pulmonar trebuie adaptate pentru specificului BTC, cu o atenție specială în afectarea digestivă (boala de reflux gastroesofagian, boala intestinală), cardiacă, renală și cutanată.[523]

Tabelul de Recomandări 15 – Recomandări privind hipertensiunea arterială pulmonară asociată bolilor de țesut conjunctiv

Recomandări	Clasă[a]	Nivel de evidență[b]
La pacienții cu HTAP-BTC, se recomandă tratamentul afecțiunii de bază conform ghidurilor actuale.[166,167,419,524]	I	A
La pacienții cu HTAP-BTC, se recomandă același algoritm de tratament ca pentru pacienții cu HTAPI.	I	C

HTAP-BTC, hipertensiune arterială pulmonară asociată bolilor de țesut conjunctiv; HTAPI, hipertensiune arterială pulmonară idiopatică.
[a]Clasă de recomandare.
[b]Nivel de evidență.

7.3. Hipertensiunea arterială pulmonară asociată infecției cu virusul imunodeficienței umane

Utilizarea terapiei antiretrovirale foarte active (HAART) și progresele în managementul infecțiilor oportuniste au contribuit la creșterea speranței de viață la pacienții cu HIV.[525,526] În consecință, spectrul de complicații s-a deplasat către alte condiții pe termen lung, precum HTAP. Constatările clinice și histopatologice în hipertensiunea arterială pulmonară asociată infecției HIV (HTAP-HIV) prezintă multe asemănări cu HTAPI.[1,527] Prin disponibilitatea HAART în combinație cu terapia HTAP, prognosticul HTAP-HIV s-a îmbunătățit semnificativ în ultimii ani.[526,528] Cu atât mai mult, incidența HTAP-HIV a scăzut în paralel cu creșterea disponibilității HAART.[528] Luând aceste lucruri în calcul, aceste efecte pe supraviețuire și incidență au avut ca rezultat stabilizarea prevalenței HTAP la pacienții HIV în ultimele decenii. Un studiu asupra populației franceze a indicat faptul că prevalența HTAP la pacienții cu infecție HIV este 0,46%, ceea ce este foarte similar cu prevalența înainte de era HAART.[177]

Patogeneza HTAP-HIV rămâne încă neclară. Nu există dovezi a unui rol direct al HIV în patogeneza HTAP, și, deși prezent în celulele inflamatorii de la nivelul plămânului, virusul ca atare nu a fost niciodată găsit în leziunile vasculare pulmonare ale pacienților cu HTAP-HIV.[529] Aceste lucruri sugerează o acțiune indirectă a infecției virale asupra inflamației și factorii de creștere ar putea acționa ca un factor declanșator la un pacient predispus.

7.3.1. Diagnostic

HTAP-HIV prezintă un aspect clinic asemănător cu HTAPI. Înainte de disponibilitatea HAART, majoritatea pacienților erau în clasa funcțională WHO III sau IV în momentul diagnosticului. În zilele noastre, pacienții sunt diagnosticați cu simptome și afectare hemodinamică mult mai puțin severe. Pacienții pot prezenta și alți factori de risc pentru HTAP precum bolile hepatice (hepatita virala cronică B sau C) sau expunerea la medicamente și toxine. Pacienții cu HTAP-HIV sunt mai predispuși să fie bărbați și să fie consumatori de droguri intravenoase.[403,526] Nu există nicio corelație între severitatea HTAP și stadiul infecției HIV sau gradul imunodeficienței.[403,530] Din cauza prevalenței reduse, pacienții asimptomatici cu HIV nu ar trebui testați pentru HTAP. Totuși, ecocardiografia ar trebui efectuată la pacienții cu dispnee neexplicabilă pentru a detecta complicații cardiovasculare legate de HIV, precum miocardita, cardiomiopatia sau HTAP. Cateterismul cordului drept este obligatoriu pentru a confirma diagnosticul de HTAP-HIV și pentru a exclude BCS.[527]

HTAP este un factor de risc independent pentru deces la pacienții cu HIV. În anii 1990, înainte de disponibilitatea HAART, pacienții cu HTAP-HIV prezentau supraviețuire redusă, cu o supraviețuire la 3 ani <50%.[403] Supraviețuirea globală s-a îmbunătățit în prezent, iar pacienții cu HTAP-HIV prezintă un prognostic mai bun față de majoritatea pacienților cu alte forme de HTAP.[526]

7.3.2. Tratament

Recomandările actuale pentru tratamentul HTAP-HIV sunt în mare parte bazate pe baza datelor de la HTAPI.[25,36]
Tratamentul HTAP-HIV cu HAART a îmbunătățit statusul funcțional și supraviețuirea în unele studii retrospective.[525,526,531] Din acest motiv, se recomandă utilizarea HAART în HTAP-HIV, indiferent de încărcătura virală și numărul de celule CD4+.

Anticoagularea nu se recomandă din cauza unui risc crescut de sângerare și datorită interacțiunilor medicamentoase.[319,527] Pacienții cu HTAP-HIV de obicei sunt non-responderi la testele de vasoreactivitate acută, deci nu ar trebui să primească BCC.[378]

Studiul prospectiv, deschis, BREATHE-4 a demonstrat faptul că bosentan îmbunătățește semnificativ clasa funcțională

WHO, capacitatea de efort, calitatea vieții și parametrii hemodinamici după 16 săptămâni la pacienții cu HTAP-HIV.[532] În unele studii retrospective pe termen lung, terapia cu bosentan a fost asociată cu normalizarea hemodinamică la 10 din 59 de pacienți.[533] Bosentan poate interacționa cu medicamentele antiretrovirale, iar monitorizarea atentă este recomandată atunci când este combinată cu HAART. Foarte puțini pacienți cu HTAP-HIV au fost incluși în SCR cu ambrisentan și macitentan, și nicio concluzie definitivă nu poate fi extrasă din aceste studii.

Sildenafil și tadalafil prezintă efecte pozitive în HTAP-HIV ce au fost stabilite în studii de caz.[534,535] Interacțiuni dintre inhibitori de protează și IPDE5 au fost raportate, ce duc la concentrații crescute de IPDE5; aceste medicamente ar trebui introduse în doze mici cu monitorizarea atentă a potențialelor efecte adverse, incluzând hipotensiunea.[536,537] Nu există date în utilizarea SGCs riociguat în HTAP-HIV.

Tratamentul cu epoprostenol intravenos duce la îmbunătățirea semnificativă a clasei funcționale WHO, capacității de efort, parametrilor hemodinamici și supraviețuirii la pacienți selectați cu HTAP-HIV.[403,538] Sunt foarte puține date privind utilizarea treprostinil intravenos sau subcutanat sau iloprost inhalator în HTAP-HIV.[539,540]

Nu există date din studiile clinice cu privire la terapia combinată pentru HTAP-HIV. Având în vedere lipsa de dovezi și potențialele reacții adverse când medicamentele HTAP sunt administrate concomitent cu medicamente antiretrovirale, se recomandă monoterapia inițială cu medicamente pentru HTAP, urmată de terapia combinată individualizată la pacienții ce nu ajung la un profil de risc redus.

Tabelul de Recomandări 16 – Recomandări privind hipertensiunea arterială pulmonară asociată infecției cu virusul imunodeficienței umane

Recomandări	Clasă[a]	Nivel de evidență[b]
La pacienții cu HTAP asociată infecției HIV, se recomandă tratamentul antiretroviral conform ghidurilor actuale.[541,542]	I	A
La pacienții cu HTAP asociată infecției HIV, monoterapia inițială ar trebui luată în considerare, urmată de terapia combinată secvențială daca este necesară, luând în considerare comorbiditățile și interacțiunile medicamentoase.	IIa	C

HIV, virusul imunodeficienței umane; HTAP, hipertensiune arterială pulmonară.
[a]Clasă de recomandare.
[b]Nivel de evidență.

7.4. Hipertensiunea arterială pulmonară asociată hipertensiunii portale

HTAP asociată hipertensiunii portale, denumita în mod obișnuit ca HTAP-HTPo, apare la circa 2-6% dintre pacienții cu HTPo, cu sau fără boală hepatică. În registrele de HTAP, HTPo reprezintă 5-15% dintre pacienți.[543-545] Rareori, unii pacienți cu HTPo prezintă șunturi portosistemice în absența HTPo (șunturi extrahepatice cavoportale congenitale).[546] Totuși, HTAP-HTPo se distinge de sindromul hepatopulmonar (SHP), ce se caracterizează prin dilatații vasculare intrapulmonare și hipoxemie. De notat, SHP și HTPo pot apărea secvențial sau concomitent la pacienți cu HTPo.[547]

7.4.1. Diagnostic

Diagnosticul HTAP-HTPo se bazează pe prezența HTP precapilară neexplicabilă la pacienți cu HTPo sau cu un șunt portosistemic. Abordarea diagnostică este aceeași ca la alți pacienți cu suspiciune de HTP sau HTP nou diagnosticată. Ecocardiografia transtoracică este de obicei prima evaluare non-invazivă la pacienții cu suspiciune de HTP, și tot ecocardiografia se recomandă ca screening la pacienții ce vor fi evaluați pentru transplant hepatic. Deoarece pacienții cu boala hepatică de obicei prezintă debit cardiac crescut, velocitatea regurgitării tricuspidiene poate supraestima presiunea arterială pulmonară la acești pacienți. Deci, CCD cu o evaluare hemodinamică comprehensivă este esențială pentru a confirma diagnosticul de HTP și în a distinge HTAP (cu rezistență vasculară pulmonară crescută) de HTP neclasificabilă (cu rezistență vasculară pulmonară normală).

7.4.2. Tratament

Pacienții cu HTP neclasificabilă (ex PAPm >20 mmHg, debit cardiac crescut și rezistența vasculară pulmonară ≤2.0 uW) ar trebui urmăriți în mod regulat, dar nu ar trebui tratați cu medicamente aprobate pentru HTAP.

La pacienți cu un diagnostic stabilit de HTAP-HTPo, tratamentul ar trebui să urmărească aceleași principii generale ca la alte categorii de pacienți cu HTAP, luând în considerare severitatea bolii hepatice de bază, indicația pentru transplant hepatic, și potențialele reacții adverse ale medicației HTAP asupra schimburilor gazoase, ce ar putea fi deteriorate din cauza vasodilatației la pacienții cu HTAP-HTPo.[548,549] Toate medicamentele aprobate pentru HTAP pot fi utilizate la pacienți cu HTAP-HTPo, luând în calcul faptul că acești pacienți sunt în mod frecvent excluși în cadrul studiilor de registru. Cu toate acestea, există unele studii de caz ce susțin utilizarea medicației aprobate pentru HTAP la pacienți cu HTAP-HTPo. Cele mai mari studii publicate până în prezent au raportat circa 574 pacienți cu HTAP-HTPo tratați cu diferite medicamente pentru HTAP, în mare parte IPDE5 sau ARE, în monoterapie sau în combinații.[545] Majoritatea pacienților (56.8%) au fost în clasa A Child-Pugh la momentul diagnosticului HTAP. La primul follow-up, care a avut loc la 4.5 luni de la debutul terapiei, s-au observat îmbunătățiri în parametrii hemodinamici, clasa funcțională WHO, testul de mers 6 minute, BNP/NT-proBNP; supraviețuirea la 5 ani a fost de 51%. La pacienții care s-au prezentat cu boală hepatică ușoară, principalele cauze de deces au fost progresia HTAP și tumorile maligne, în timp ce complicațiile bolii hepatice au fost cele mai frecvente cauze de deces la pacienți cu boală hepatică avansată. Supraviețuirea la 5 ani la pacienții supuși transplantului hepatic (n = 63) a fost de 81%.

Singurul SCR dedicat tratamentului HTAP-HTPo a fost PORTICO, un studiu de 12 săptămâni ce a randomizat 85 de pacienți la macitentan (n = 43) sau placebo (n = 42).[168] PORTICO și-a îndeplinit obiectivul principal, demonstrând o reducere semnificativă în rezistența vasculară pulmonară față de valoarea principală (media rației geometrice 0.65; IC, 0.59-0.72; P < 0.0001). Totuși, nu au fost raportate diferențe între cele două grupuri de tratament în ceea ce privește obiectivele secundare, ce au inclus clasa funcțională WHO, testul de mers 6 minute și NT-proBNP.

7.4.2.1. Transplantul hepatic

Hipertensiunea porto-pulmonară nu este per se o indicație de transplant hepatic. Hipertensiunea arterială pulmonară reprezintă o amenințare majoră pentru pacienții ce vor fi supuși transplantului hepatic când este indicat pentru severitatea bolii hepatice. În studii istorice ale Clinicii Mayo, HTAP severă cu PAPm ≥ 50 mmHg a fost asociat cu o rată de mortalitate perioperatorie de 100%. La pacienți cu PAPm între 35-50 mmHg și rezistența vasculară pulmonară > 3.0 uW, mortalitatea a fost circa 50%.[550] La candidații pentru transplant hepatic cu HTAP, terapia medicamentoasă țintită îmbunatățește parametrii hemodinamici și stabilește eligibilitatea pentru transplant.[545,551-554] Totuși, criteriile hemodinamice pentru succesul transplantului hepatic nu au fost stabilite cu exactitate. Societatea Internațională de Transplant Hepatic a propus ținte hemodinamice de PAPm < 35 mmHg și rezistență vasculară pulmonară <5 uW sau PAPm ≥ 35 mmHg și rezistență vasculară pulmonară <3 uW la pacienți ce primesc terapie HTAP, recunoscând totodată faptul că aceste criterii trebuie cercetate în continuare.[175] Un PAPm ≥ 45 mmHg este considerat o contraindicație absolută pentru transplantul hepatic.[175]

La pacienți cu HTAP-HTPo ce au fost supuși cu succes transplantului hepatic, dezescaladarea sau întreruperea terapiei HTAP este frecvent fezabilă, dar acest lucru trebuie realizat individual.[551,554]

Tabelul de Recomandări 17 – Recomandări privind hipertensiunea arterială pulmonară asociată hipertensiunii portale

Recomandări	Clasă[a]	Nivel de evidență[b]
Ecocardiografia se recomandă la pacienții cu boală hepatică sau hipertensiune portală, cu semne sau simptome sugestive pentru HTP, și ca screening la pacienții evaluați pentru transplant hepatic sau șuntul transjugular portosistemic.	I	C
Se recomandă ca pacienții cu HTAP asociată hipertensiunii portale să fie referați către centre cu expertiză în gestionarea ambelor boli.	I	C
La pacienți cu HTAP asociată hipertensiunii portale, monoterapia inițială ar trebui luată în considerare, urmată de terapia secvențială combinată daca este necesară, luând în considerare boala hepatică de bază și indicația de transplant hepatic.	IIa	C
Transplantul hepatic ar trebui luat în considerare pe bază individuală la pacienții cu HTAP asociată hipertensiunii portale, atât timp cât rezistența vasculară pulmonară este normală sau aproape de normal cu terapie HTAP.	IIa	C
Medicamentele aprobate pentru tratamentul HTAP nu sunt recomandate la pacienții cu hipertensiune portală sau HTP neclasificabilă (ex PAPm crescut, DC crescut și RVP normală).	III	C

PAPm, presiunea arterială pulmonară medie; DC, debit cardiac; HTAP, hipertensiune arterială pulmonară; HTP, hipertensiune pulmonară; RVP, rezistență vasculară pulmonară.
[a]Clasă de recomandare.
[b]Nivel de evidență.

7.5. Hipertensiunea arterială pulmonară asociată bolilor cardiace congenitale la adult

Prezența HTP la adulți cu BCC (boli cardiace congenitale) are un impact negativ asupra cursului natural al BCC și agravează statusul clinic și prognosticul general.[555] HTAP asociată cu BCC la adult este inclusă în grupul 1 al clasificării clinice al HTP (*Tabelul 6)* și reprezintă o populație heterogenă de pacienți. HTP postcapilară la adult cu BCC (ex. disfuncție ventriculară sistolică sau diastolică, sistemică în combinație cu șunturi sau BCC complexe la adult, și disfuncția valvei atrio-ventriculare sistemice) ar trebui excluse pentru a determina managementul optim. O clasificare specifică clinică (*Tabelul 21*) este oferită pentru a caracteriza mai bine HTAP asociată bolilor cardiace congenitale la adult. Unele BCC complexe sunt asociate cu anomalii congenitale ale arborelui vascular pulmonar conducând la HTP segmentar. În HTP segmentar, unul sau mai multe, dar nu toate segmentele pulmonare sunt hipertensive și fiecare arie hipertensivă poate prezenta diferite grade de severitate de HTP, în timp ce alte părți ale vascularizației pulmonare pot fi hipoplazice. Atrezia pulmonară cu defect septal ventricular și colaterale sistemico-pulmonare sunt cea mai frecventă condiție, dar alte exemple de BCC complexe pot duce de asemenea la HTP segmentar.

Aproximativ 3-7% dintre pacienții cu BCC la adult eventual vor dezvolta în cele din urmă HTAP; este mai frecventă apariția la sexul feminin, iar incidența depinde de leziunea de bază și crește cu vârsta și vârsta la închiderea defectului.[556] Prevalența estimată a HTAP la pacienții după corecția unui defect cardiac simplu este de 3%.[557] Epidemiologia HTAP asociată bolilor cardiace congenitale la adult este de așteptat să se schimbe având în vedere progresele în diagnosticul și tratamentul în cardiologia pediatrică, ducând la mai puțini pacienți cu BCC simple la vârstă adultă și la mai mulți pacienți cu leziuni complexe și/sau defecte închise ce dezvoltă HTAP la vârstă adultă.[558]

Prezentarea clinică a sindromului Eisenmenger, o formă avansată de BCC la adult asociată HTAP, se caracterizează prin efectele hipoxemiei cronice multiorganice, inclusiv cianoză și tulburări hematologice, precum eritrocitoza secundară și trombocitopenia; principalele simptome sunt dispneea, fatigabilitatea și sincopa. Sindromul Eisenmenger se poate prezenta de asemenea cu hemoptizii, dureri toracice, accidente cerebrovasculare, abcese cerebrale, tulburări de coagulare sau moarte subită. Pacienții cu BCC la adult și sindromul Down sunt la un risc crescut de a dezvolta sindromul Eisenmenger.

Tabelul 21 – Clasificarea clinică a hipertensiunii arteriale pulmonare asociată bolilor cardiace congenitale la adult

(1)	Sindromul Eisenmenger Include toate defectele largi intra și extracardiace ce încep ca șunturi sistemico-pulmonare și progresează ca RVP sever crescută și către inversarea șuntului (pulmonar-sistemic) sau bidirecțional. Cianoza, eritrocitoza secundară și afectarea multiorganică sunt de obicei prezente. Închiderea defectului este contraindicată.
(2)	HTAP asociată cu șunturi sistemico-pulmonare prezente

	-Corectabile[a] -Necorectabile Includ defectele moderat-severe. RVP este ușor spre moderat crescută și șuntul sistemico-pulmonar este încă prezent, în timp ce cianoza în repaus nu este o caracteristică.
(3)	HTAP cu defecte mici/coincidentale[b] RVP sever crescută în prezența defectelor cardiace considerate hemodinamic nesemnificative (în general defecte septale ventriculare <1 cm și defecte septale atriale <2 cm cu diametru bine evaluat prin ecocardiografie), ce nu sunt luate în considerare pentru dezvoltarea RVP crescute. Tabloul clinic este similar HTAPI. Închiderea defectului este contraindicată.
(4)	HTAP după corecția defectului BCC este reparată, dar HTAP fie persistă imediat după corecție, fie reapare/se dezvoltă luni sau ani mai târziu după corecție în absența leziunilor hemodinamice semnificative postoperatorii.

HTAPI, hipertensiune arterială pulmonară idiopatică; HTAP, hipertensiune arterială pulmonară; RVP, rezistența vasculară pulmonară.

[a]Cu intervenție chirurgicală sau proceduri intravasculare percutane, vezi de asemenea *Recomandările Tabelului 18* pentru închiderea șunturilor.

[b]Dimensiunea se aplică la pacienții adulți. Totuși, tot la adulți, diametrul simplu poate fi insuficient pentru definirea impactului hemodinamic al defectului, și de asemenea presiunea gradientului, dimensiunea șuntului și direcția lui, iar raportul fluxurilor pulmonare/fluxurilor sistemice ar trebui luate în calcul.

7.5.1. Diagnostic și evaluarea riscului

Evaluarea diagnostică a HTAP asociată BCC la adult ar trebui să se bazeze pe prezența simptomelor și include istoricul medical, examenul fizic, testele funcționale respiratorii, EAB arterial, imagistica (în mod special ecocardiografia), testele de efort și testele de laborator. De notat, criteriile ecocardiografice standard pentru detecția HTP pot să nu se aplice la pacienții cu BCC la adult.[559] CCD cu oximetrie compartimentală pentru a calcula fluxul sanguin pulmonar/fluxul sanguin sistemic (Q_P/Q_S) este necesar pentru a confirma diagnosticul de HTAP și în a ghida intervențiile terapeutice. Termodiluția ar trebui evitată în prezența șunturilor sistemice, iar metoda Fick directă este cea mai exactă metodă. RVP poate fi supraestimată din cauza eritrocitozei.[560] Interpretarea testelor hemodinamice invazive (vezi *Secțiunea 5.1.12*) ar trebui efectuată în contextul evaluării multiparametrice a capacității de efort, testelor de laborator și imagisticii.

Predictorii pentru prognostic nefavorabil la pacienții cu BCC la adult asociată cu HTAP sunt clasa funcțională WHO III-IV, intoleranța la efort evaluată prin testul de mers 6 minute sau vârful VO_2, istoricul de spitalizări pentru IC dreaptă, biomarkerii (NT-proBNP > 500 pg/mL, proteina C reactivă >10 mg/mL, creatinina serică crescută și nivel scăzut de albumină), deficitul de fier, și indicii ecocardiografici pentru disfuncția de VD.[559,561] În comparație cu pacienții cu HTAPI, pacienții cu sindrom Eisenmenger pot avea o evoluție clinică stabilă pe termen lung. Ventriculul drept este descărcat de șuntul dreapta-stânga, menținând CO în detrimentul hipoxemiei și cianozei. Cu toate acestea, din cauza prejudecății temporale infinite, prognosticul sindromului Eisenmenger nu este la fel de favorabil precum se credea anterior.[562]

Ca și în alte forme de HTAP, evaluarea riscului este importantă pentru a ghida terapia, iar factorii de risc specifici au fost descriși în sindromul Eisenmenger. Un studiu larg multicentric a demonstrat faptul că la adulții cu sindromul Eisenmenger, mortalitatea a fost prezisă de prezența șuntului pretricuspidian, vârstei înaintate, saturației scăzute de oxigen în repaus, absența ritmului sinusal și prezența revărsatului lichidian pericardic.[563]

7.5.2. Tratament

Rezultatele la HTAP asociată BCC la adult s-au îmbunătățit cu disponibilitatea noilor terapii HTAP, progreselor în managementul perioperator și chirurgical, și datorită unei abordări multidisciplinare, bazate pe echipă, în centrele HTP. Acești pacienți ar trebui gestionați de specialiști în tratamentul HTAP. Educația pacienților, modificările comportamentale, suportul social și psihologic joacă un rol important în managementul acestor pacienți.

Închiderea șunturilor (intervențional sau chirurgical) ar putea fi luată în considerare la pacienții cu șunt sistemico-pulmonar fără creșteri semnificative ale RVP. Criteriile pentru închiderea șuntului bazate pe raportul Q_P/Q_S și (baseline și/sau după tratamentul cu viză pentru HTAP) RVP au fost propuse de Ghidurile Societății Europene de Cardiologie pentru managementul bolilor cardiace congenitale la adult.[101] Deciziile bazate pe închiderea șuntului nu ar trebui stabilite pe parametrii hemodinamici singuri, ci o strategie multiparametrică ar trebui luată în considerare. Spre exemplu, închiderea șuntului nu se recomandă în cazul desaturării în timpul exercițiului la testul de mers 6 minute sau la testul de efort cardiopulmonar, sau când există eritrocitoză secundară ce sugerează reversibilitatea dinamică a șuntului. Nu există dovezi a unui beneficiu pe termen lung a unei abordări de tratament și reparare la pacienții cu HTAP asociată BCC la adult cu șunturi sistemico-pulmonare; prin urmare, este nevoie de studii prospective.[564] Închiderea defectului este contraindicată la toți pacienții cu sindrom Eisenmenger, și de asemenea pot afecta pacienții cu defecte mici/coincidentale ce funcționează similar cu HTAPI.[565] Nu există date prospective disponibile legate de utilitatea testului de vasoreactivitate, testarea închiderii defectului cu balon, sau biopsia pulmonară pentru a evalua operabilitatea și normalizarea RVP după închidere.[566]

Pacienții cu HTAP asociată BCC la adult pot prezenta deteriorare clinică în diferite circumstanțe, precum aritmiile, în timpul chirugiei necardiace ce necesită anestezie generală, deshidratarea sau sângerarea, trombembolismul, sau infecțiile pulmonare. Intervențiile chirurgicale ar trebui limitate la cele esențiale, și efectuate în centre specializate cu anesteziști experimentați la pacienții cu HTAP asociată BCC la adult. Endocardita ar trebui suspectată la pacienții cu sepsis, în timp ce abcesul cerebral ar trebui exclus la pacienții cu simptome neurologice sau cefalee nou instalată, în special la cei cu saturații scăzute în oxigen și anatomie complexă. Se recomandă evitarea exercițiilor fizice intense, dar activitățile ușoare spre moderate par să fie benefice.[567] Pacienții ar trebui să primească toate vaccinurile recomandate și se recomandă profilaxia endocarditei în prezența cianozei. Deși pacientele gravide cu șunturi stânga-dreapta stabile, cu HTAP bine controlată au tolerat bine sarcina sub îngrijiri de specialitate, sarcina se poate asocia cu mortalitate ridicată atât maternă, cât și cu complicații fetale în sindromul Eisenmenger și ar trebui descurajată în acest context;[568,569] deci, metodele contraceptive eficiente sunt ferm recomandate. Contracepția reversibilă bazată pe implant cu levonogestrel de lungă durată sau bazată pe dispozitive intrauterine se recomandă la acești pacienți.[570]

Eritrocitoza secundară este benefică pentru un transport adecvat de oxigen și flebotomia de rutină ar trebui evitată oricând posibil. Simptomele de hipervâscozitate în prezența unui hematocrit >65% ar trebui abordate prin hidratare adecvată. Deficitul de fier ar trebui corectat. Când se administrează

suplimente de fier intravenos, o grijă deosebită ar trebui avută pentru a evita emboliile gazoase în timpul administrării.[571] Nu s-a demonstrat faptul că terapia cu oxigen suplimentar ar avea efect pe supraviețuire.

Anticoagularea orală cu AVK ar putea fi luată în considerare la pacienții cu anevrisme uriașe ale arterei pulmonare cu tromb, aritmii atriale și evenimente tromboembolice recente, dar cu un risc scăzut de sângerare. La pacienții cu valori foarte mari ale hemoglobinei (>20 mg/dL), măsurătorile INR sunt mai puțin precise și ar trebui folosite sticle de sânge ajustate cu citrat. În ceea ce privește utilizarea NOAC, o bază largă de date la nivelul național, Germană, ce a inclus adulți cu BCC (incluzând 106 pacienți cu sindrom Eisenmenger tratați cu NOAC) a demonstrat faptul că utilizatorii de NOAC au un risc mai crescut de sângerare pe termen lung, evenimente cardiovasculare adverse majore, și mortalitate comparativ cu pacienții pe AVK, ce sugerează faptul că inițierea NOAC ar trebui rezervată centrelor cu experiență la pacienții cu BCC adulți, în timp ce se pune in balanță raportul risc-beneficiu.[572,573]

Comparativ cu alte subgrupuri ale grupului 1, nu există date suficiente cu privire la utilizarea medicamentelor aprobate pentru HTAP la pacienții cu HTAP asociată BCC la adult. Bosentan a îmbunătățit testul de mers 6 minute și a redus RVP la pacienții cu sindrom Eisenmenger în clasa funcționala WHO III-IV.[574] Pacienții cu leziuni mai complexe au fost mai puțin probabil să răspundă la terapia HTAP comparativ cu pacienții cu leziuni simple. Un SCR ce a investigat eficacitatea macitentan nu a demonstrat un efect asupra testului de mers 6 minute într-o cohortă mixtă de pacienți cu sindrom Eisenmenger (testul de mers 6 minute s-a îmbunătățit în ambele brațe, cu tratament și placebo), deși există reducere a NT-proBNP și a RVP în brațul cu macitentan.[575]

Experiențele cu alți ARE și IPDE5 au demonstrat rezultate favorabile funcționale și hemodinamice în sindromul Eisenmenger.[576] Într-un studiu pilot, mic, unicentric, ce a adăugat iloprost nebulizat la pacienți deja tratați cu terapie HTAP nu a reușit să îmbunătățească testul de mers 6 minute în sindromul Eisenmenger.[577] În cazul în care simptomele persistă sau în cazul deteriorării clinice, o strategie terapeutică secvențială sau simptomatică se recomandă în sindromul Eisenmenger, începând cu terapie orală cu ARE (sau IPDE5) și escaladarea terapiei. Dacă simptomele nu se îmbunătățesc cu terapia orală, opțiunile intravenoase sau subcutanate ar trebui luate în considerare.[578] Există un risc teoretic de embolie paradoxală în șunturile dreapta-stânga cu prezența unui cateter venos central pentru terapia intravenoasă; deci, infuzia cu analogi de prostaciclină subcutanați ar putea fi luată în considerare.

Efectul terapiilor HTAP la pacienții cu șunturi sistemico-pulmonare nu este la fel de clar stabilită. Pacienții cu defecte mici/coincidentale ar trebui tratați cu medicație HTAP.[557] Acest lucru este valabil și pentru pacienții cu HTAP după corecția șunturilor ce au risc crescut de mortalitate comparativ cu cei cu sindrom Eisenmenger.[579] Acești pacienți au fost incluși în SCR majore cu terapie HTAP și ar trebui evaluați printr-o evaluare comprehensivă a riscului (*Tabelul 16*).[580] Efectul terapiei HTAP la pacienții cu HTP segmentar rămâne un subiect de dezbatere.[101,581] În timp ce unele studii au raportat rezultate promițătoare, există cazuri unde terapia nu a fost tolerată.[581] În mod similar, utilizarea terapiei HTAP în circulația Fontan prezintă rezultate contradictorii, și rezultatele unor studii suplimentare sunt așteptate.[582-584]

Transplantul cord-plămân sau transplantul pulmonar cu chirurgie cardiacă este o opțiune pentru cazuri foarte selectate ce nu răspund la terapia medicamentoasă; totuși, este limitată de disponibilitatea organelor și complexitatea leziunilor. Mortalitatea este crescută după primul an post-intervenție chirurgicală, în special după transplantul cord-plămân, dar rămâne relativ scăzut ulterior.[585]

Tabelul de Recomandări 18 – Recomandări privind închiderea șunturilor la pacienți cu raport de flux pulmonar-sistemic >1.5:1 bazată pe rezistența vasculară pulmonară calculată

Recomandări	Clasă[a]	Nivel de evidență[b]
La pacienții cu DSA, DSV sau DAP și o RVP <3 uW, se recomandă închiderea șuntului.	I	C
La pacienții cu DSA, DSV sau DAP și o RVP între 3-5 uW, ar trebui luată în considerare închiderea șuntului.	IIa	C
La pacienții cu DSA și o RVP >5 uW ce scade la <5 uW cu tratament HTAP, ar putea fi luată în considerare închiderea șuntului.	IIb	C
La pacienții cu DSV sau DAP și o RVP >5 uW, ar putea fi luată în considerare închiderea șuntului după o evaluare atentă în centre specializate.	IIb	C
La pacienții cu DSA și o RVP >5 uW în ciuda tratamentului HTAP, nu se recomandă închiderea șuntului.	III	C

DSA, defect septal atrial; HTAP, hipertensiune arterială pulmonară; DAP, duct arterial patent; RVP, rezistența vasculară pulmonară; DSV; defect septal ventricular; uW, unități Wood.
Deciziile privind închiderea șunturilor nu ar trebui să fie bazate pe parametrii hemodinamici singuri; o strategie multiparametrică ar trebui urmărită (vezi *Secțiunea 7.5.2*).
[a]Clasă de recomandare.
[b]Nivel de evidență.

Tabelul de Recomandări 19 – Recomandări privind hipertensiunea arterială pulmonară asociată bolilor cardiace congenitale

Recomandări	Clasă[a]	Nivel de evidență[b]
Evaluarea riscului		
Evaluarea riscului se recomandă la pacienții cu HTAP persistentă după închiderea defectului.	I	C
Evaluarea riscului ar trebui luată în considerare la pacienți cu sindrom Eisenmenger.	IIa	C
Tratament		
Bosentan se recomandă la pacienții simptomatici cu sindrom Eisenmenger pentru a îmbunătăți capacitatea de efort.[574]	I	B
La pacienții cu sindrom Eisenmenger, utilizarea terapiei cu oxigen suplimantar ar trebui luată în considerare în cazurile în care în mod constant duce la creșterea	IIa	C

saturațiilor arteriale în oxigen și reduce simptomele.		
Terapia suplimentară cu fier ar trebui luată în considerare la pacienții cu deficit de fier.	**IIa**	**C**
La pacienții cu BCC la adult, incluzând sindromul Eisenmenger, ar trebui luați în considerare alți ARE, IPDE5, riociguat, analogi de prostaciclină și agoniști de receptor de prostaciclină.	**IIa**	**C**
La pacienții cu HTAP după corectarea BCC la adult, ar trebui luată în considerare terapia combinată inițială cu medicamente aprobate pentru HTAP la pacienții cu risc scăzut sau intermediar, în timp ce terapia inițială combinată incluzând analogii de prostaciclină intravenoși sau subcutanați ar trebui luată în considerare la pacienți cu risc crescut.	**IIa**	**C**
La pacienții cu BCC la adult, incluzând sindromul Eisenmenger, ar trebui luată în considerare terapia combinată secvențial dacă pacienții nu îndeplinesc obiectivele tratamentului.	**IIa**	**C**
În absența hemoptiziei semnificative, tratamentul anticoagulant oral ar putea fi luat în considerare la pacienții cu sindrom Eisenmenger cu tromboză de arteră pulmonară.	**IIb**	**C**
Nu se recomandă sarcina la femei cu sindrom Eisenmenger.	**III**	**C**
La pacienții cu sindrom Eisenmenger, nu se recomandă flebotomia de rutină pentru a scădea hematocritul crescut.	**III**	**C**

BCC, boală cardiacă congenitală; ARE, antagoniști de receptor de endotelină; i.v., intravenos; HTAP, hipertensiune arterială pulmonară; IPDE5, inhibitor de fosfodiesterază-5; s.c., subcutanat.
[a]Clasă de recomandare.
[b]Nivel de evidență.
[c]Nivelul de evidență diferă de Ghidurile Societății Europene de Cardiologie privind managementul bolilor cardiace congenitale la adult deoarece numărul pacienților cu BCC la adult incluși în studiul AMBITION a fost foarte scăzut.

7.6. Hipertensiunea arterială pulmonară asociată schistosomiazei

Schistosomiaza este una dintre cele mai frecvente boli infecțioase cronice la nivel mondial, ce afectează în jur de 200 milioane de oameni.[586,587] HTAP asociată schisosomiazei este prezentă la circa 5% dintre pacienți cu forma hepatosplenică a bolii.[586] Deci, este o cauză principală de HTAP, în special în regiuni din America de Sud, Africa și Asia. Comparativ cu pacienții cu HTAPI, pacienții cu HTAP asociată schisosomiazei prezintă debit cardiac crescut și RVP scăzută, și au o supraviețuire mai bună.[587] Datele din registru sugerează faptul că supraviețuirea în HTAP asociată schistosomiazei s-a îmbunătățit în ultimii ani odata cu utilizarea terapiei HTAP.[588]

7.7 Hipertensiunea arterială pulmonară cu semne de afectare venoasă/capilară

Factorii de risc comuni, substratul genetic identic și prezentările clinice imposibil de distins între HCP și BPVO, necesită considerarea lor ca o singură entitate ce aparține spectrului de boli al grupului 1 HTP (HTAP cu semne de afectare venoasă/capilară).[1,425,589] În HCP/BPVO, leziunile postcapilare afectează venele septale și venulele pre-septale ce constau în remodelări fibroase laxe ale intimei ce pot ocluziona lumenul în totalitate.[1,425,589,590] Aceste modificări sunt frecvent asociate cu HCP ce constau din proliferări și ectazii capilare, cu dublarea sau chiar triplarea straturilor capilare septale alveolare ce pot fi distribuite focal în interstițiul alveolar.[425,590]

Proporția pacienților cu HTAPI ce îndeplinesc criteriile pentru HCP/BPVO este de 10%, rezultând în o estimare minimă a incidenței și prevalenței HCP/BPVO de <1 caz/milion.[425] În contrast cu HTAPI, există o predominanță masculină în HCP/BPVO, iar prognosticul este mai sever.[425,589,591] HCP/BPVO familială apare de obicei la copiii tineri de generația întâi, fără a afecta sau uneori cu părinți consanguini, indicând faptul că boala se segregă ca o trăsătură recesivă.[158,425,591] Mutațiile bialelice în gena *EIF2AK4* determină HCP/BPVO ereditară.[158] În plus, HCP/BPVO pot complica cursul condițiilor asociate, precum SS,[425] sau să fie asociată cu expunerea la factori declanșatori de mediu, precum agenții alchilanți (ciclofosfamida, mitomicina C)[34] sau solvenți (tricloretilena).[38]

7.7.1. Diagnostic

Majoritatea pacienților acuză dispnee de efort non-specifică și fatigabilitate.[590] Examenul fizic poate obiectiva degete hipocratice sau raluri bibazale la auscultația pulmonară.[590] HTAP și HCP/BPVO au același profil hemodinamic ca și HTP precapilară.[590,591] Presiunea arterială capilară blocată nu este crescută deoarece modificările vasculare pulmonare apar la nivelul venulelor mici și capilarelor, în timp de presiunea de umplere al atriului stâng rămâne normală.[590,591] Diagnosticul de HCP/BPVO se bazează pe rezultatele testelor sugestive de afectare venoasă postcapilară, edem pulmonar interstițial cronic, și proliferare capilară.[1,590,591] Aceste teste includ testele funcționale pulmonare (DLCO scăzut, frecvent <50% din valoarea teoretică), EAB (hipoxemie), și CT torace nativ (linii septale îngroșate subpleural, opacități centro-lobulare în geam mat, și limfadenopatii mediastinale).[1,425,589,591,592] Este important faptul că acești pacienți sunt la risc de a dezvolta edem pulmonar indus de terapia HTAP, o descoperire sugestivă de HCP/BPVO.[425,591] Detecția mutațiilor bialelice *EIF2AK4* sunt suficiente pentru a confirma diagnosticul de HCP/BPVO ereditară.[158,591,592] Biopsia pulmonară este periculoasă în HTP și nu se recomandă pentru diagnosticul HCP/BPVO.[1,425]

7.7.2. Tratament

Nu există terapia medicamentoasă stabilită pentru HCP/BPVO.[425] Comparativ cu HTAPI, HCP/BPVO prezintă un prognostic prost și un răspuns limitat la terapia HTAP, cu un risc de edem pulmonar datorat obstrucției venoase pulmonare. [425,591] Totuși, există studii ce au arătat o îmbunătățire clinică incompletă sau tranzitorie la pacienți cu HCP/BPVO tratați cu terapie HTAP, ce ar trebui utilizate cu mare prudență la această categorie de pacienți.[425,591] Diureticele, terapia cu oxigen, și titrarea lentă a terapiei HTAP pot fi folosite individual.[425] Prin urmare, terapia pentru HCP/BPVO ar trebui utilizată în centre cu o vastă experiență în managemetul HTP, iar pacienții ar trebui să fie deplin informați asupra riscurilor.[425] Unele rapoarte anecdotice sugerează un beneficiu potențial al tratamentului imunomodulator, dar această abordare necesită studii suplimentare.[593] Singura terapia curativă pentru

HCP/BPVO este transplantul pulmonar, iar pacienții eligibili ar trebui referați către un centru de transplant pentru evaluare.[425,591] Examenul patologic al plămânilor explantați va confirma diagnosticul.[590]

Tabelul de Recomandări 20 – Recomandări privind hipertensiunea arterială pulmonară cu semne de afectare venoasă/capilară

Recomandări	Clasă[a]	Nivel de evidență[b]
La combinația dintre constatările clinice și radiologice, se recomandă efectuarea EAB, TFR, și testarea genetică pentru diagnosticul HTAP cu semne de afectare venoasă/capilară (HCP/BPVO).[591]	I	A
Identificarea mutațiilor bialelice *EIF2AK4* se recomandă pentru confirmarea diagnosticului de HCP/BPVO ereditară.[158,591]	I	A
Se recomandă referarea pacienților cu HCP/BPVO eligibili pentru transplant către un centru pentru evaluare, de îndată ce diagnosticul este stabilit.	I	C
La pacienții cu HCP/BPVO, ar putea fi luată în considerare utilizarea medicamentelor aprobate pentru HTAP cu monitorizarea atentă a simptomelor clinice și a schimburilor gazoase.	IIb	C
Biopsia pulmonară nu se recomandă pentru a confirma diagnosticul de HCP/BPVO.	III	C

EAB, echilibru acido-bazic; HTAP, hipertensiune arterială pulmonară; HCP, hemangiomatoză capilară pulmonară; TFR, teste funcționale respiratorii; BPVO, boala pulmonară veno-ocluzivă.
[a]Clasă de recomandare.
[b]Nivel de evidență.

7.8. Hipertensiunea pulmonară pediatrică

Hipertensiunea pulmonară poate apărea la toate vârstele, inclusiv la sugari și copii. HTP în copilărie împărtășește multe trăsături comune cu HTP la adulți; totuși, există diferențe importante, cu privire la epidemiologie, etiologie, substratul genetic, diagnosticul dependent de vârstă, abordarea terapeutică și în monitorizarea bolii. O caracteristică importantă și conceptual distinctivă al HTP pediatrice este afectarea dezvoltării fetale, neonatale sau circulației pulmonare pediatrice.

7.8.1. Epidemiologie și clasificare

Rata incidenței anuale raportată pentru HTP pediatrică este 64/1 milion de copii.[594] Distribuția diferitelor etiologii ale HTP în copilărie diferă de HTP la vârstă adultă.[594-596] HTAP este cel mai frecvent tip de HTP la copii, marea majoritate (82%) dintre cazuri fiind sugari cu HTAP tranzitorie (ex. HTP persistentă a nou-născutului sau defecte cardiace reparabile). Dintre copiii rămași cu HTAP, majoritatea prezintă HTAPI, HTAP ereditară (HTAPE) sau HTAP asociată BCC ireversibilă. Incidențele raportate ale HTAPI/HTAPE sau HTAP asociată BCC netranzitorie sunt 0.7 și 2.2/milion de copii, cu o prevalență de 4.4 și 15.6/1 milion de copii.[594] Alte condiții asociate cu HTAP (*Tabel 6*) apar în copilărie, dar sunt rare.

O altă proporție semnificativă (34-49%) de copii cu HTP netranzitorie sunt nou-născuții și sugarii cu HTP asociată bolilor pulmonare, în special bolile pulmonare de dezvoltare, incluzând displazia bronhopulmonară (DBP), hernia diafragmatică congenitală (HDC) și anomaliile vasculare pulmonare congenitale.[594-598] Acești copii formează un grup proeminent și distinctiv în HTP pediatrică și sunt clasificați în prezent în grupul 3 al HTP asociată cu bolile pulmonare de dezvoltare (*Tabel 6; Tabel S7)*. O proporție semnificativă și în creștere de copii cu HTP asociată bolilor pulmonare este alcătuită din sugari prematuri cu DBP. De asemenea, noile tulburări pulmonare genetice de dezvoltare recunoscute – inclusiv displazia alveolocapilară, afecțiuni pulmonare asociate cu mutația *TBX4*, și anomaliile surfactantului – sunt clasificate în această categorie (*Figura 10)*.[599]

O altă caracteristică distinctivă al HTP la copii este povara mare a tulburărilor genetice. HTP în copilărie este frecvent asociată cu anomalii cromozomale, genetice și sindromice (11-52%). Ca și la adulți, mutațiile genetice implicate în patogeneza HTAPE apar la circa 20-30% din cazurile sporadice, în timp ce HTAPE pediatrică pare să fie caracterizată de o abundență în variațiile *TBX4* și *ACVRL1*.[600,601] În plus, 17% di ntre copiii cu HTAP prezintă alte anomalii cunoscute a fi asociate cu HTAP, incluzând trisomia 21. În final, 23% dintre copiii cu HTAP prezintă variații ale numărului de copii ce nu se asociau în trecut cu HTP.[600,602,603]

Luând în calcul asocierea HTAP pediatrice cu anomaliile cromozomiale, genetice și sindromice (pentru care mecanismul de bază pentru HTAP este incert), testarea genetică ar trebui luată în considerare pentru definirea etiologiei și comorbidităților, stratificării riscului, și în a identifica membrii familiali la risc; totuși, acest lucru ar trebui efectuat după o consiliere genetică expertă adecvată pentru copil și familie (vezi *Secțiunea 5.1.13)*.

Clasificarea clinică a HTP (*Tabel 6)* este de asemenea urmărită pentru HTP pediatrică. Pentru a îmbunătăți aplicabilitatea acestei clasificări la sugarii și copiii cu HTP, a fost adaptată pentru a da loc HTP asociate cu variate boli congenitale cardiovasculare sau pulmonare sau unor condiții specifice pediatrice (*Tabelele S5-S8)*.[599]

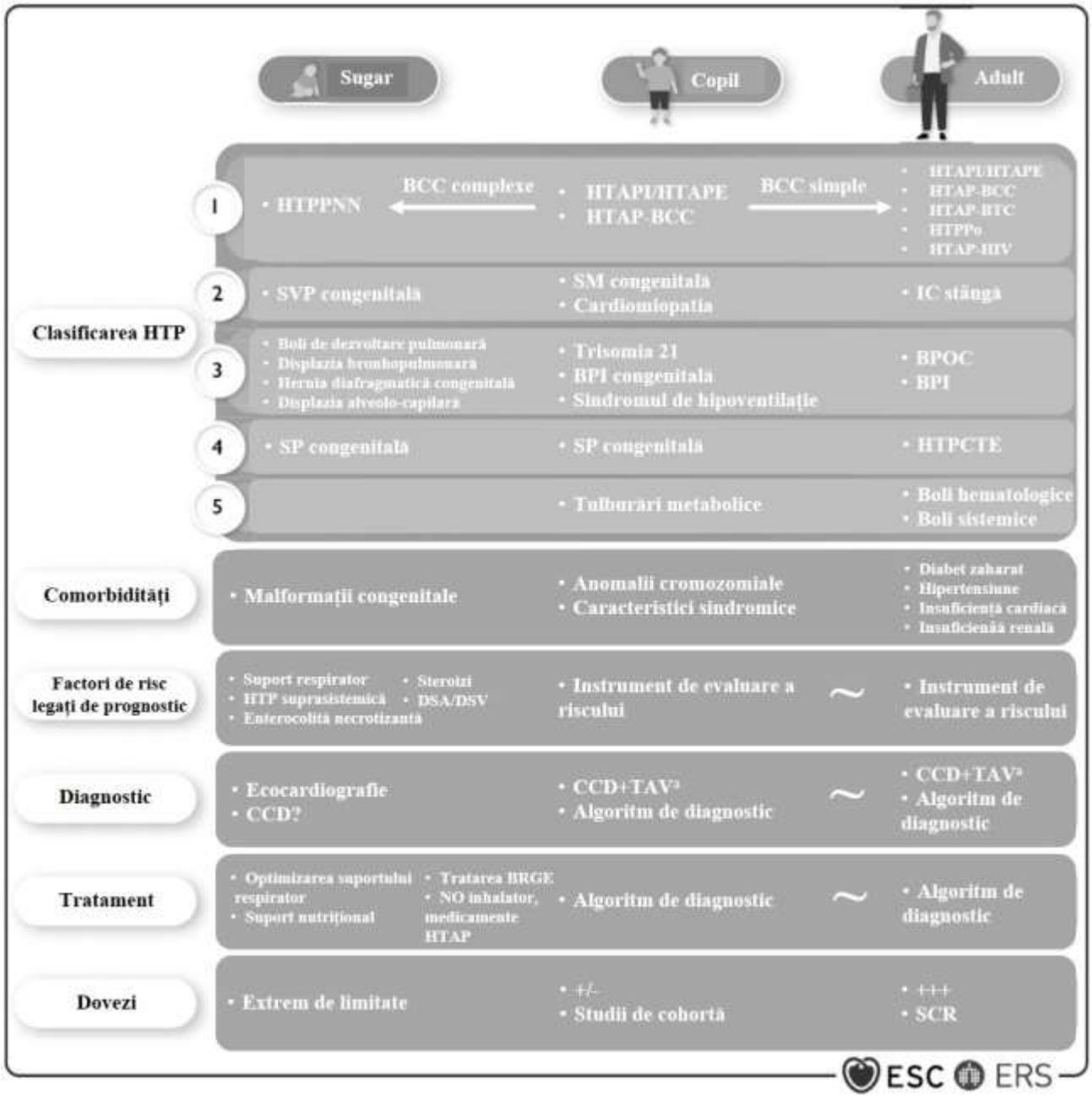


Figura 10 Hipertensiunea pulmonară neonatală și pediatrică versus hipertensiunea pulmonară la adult. DSA, defect septal atrial; TAV, testul acut de vasoreactivitate; BCC, boală cardiacă congenitală; BPOC, boală pulmonară obstructivă cronică; HTPCTE, hipertensiune pulmonară cronică tromboembolică; BRGE, boală de reflux gastroesofagiană; HTAPE, hipertensiune arterială pulmonară ereditară; BPI, boală pulmonară interstițială; HTAPI, hipertensiune arterială pulmonară idiopatică; SM, stenoză mitrală; NO, oxid nitric; HTAP, hipertensiune arterială pulmonară; HTAP-BCC, hipertensiune arterială pulmonară asociată bolilor cardiace congenitale; HTAP-BTC, hipertensiune arterială pulmonară asociată bolilor de țesut conjunctiv; HTAP-HIV, hipertensiune arterială pulmonară asociată infecției cu virusul imunodeficienței umane; HTP, hipertensiune pulmonară; HTPPo, hipertensiune porto-pulmonară; HTPPNN, hipertensiunea pulmonară persistentă a nou-născutului; SAP, stenoza arterei pulmonare; SVP, stenoza venei pulmonare; SCR, studiu clinic randomizat; CCD, cateterismul cordului drept; DSV, defect septal ventricular. [a]La pacienții cu HTAP idiopatică, ereditară sau asociată cu medicamente. Hipertensiunea pulmonară la nou-născuți și sugari diferă semnificativ în etiologie, fiziopatologie, evaluarea riscului și tratament față de HTP la copii mai mari sau la adulți, în timp ce HTP la copii mai mari este mai similară față de cea la adulți.

7.8.2. Diagnostic și stratificarea riscului

Din punct de vedere istoric, definiția HTP la copiii cu vârste >3 luni este aceeași ca la adulți. Definiția HTP în prezent a fost redefinită ca PAPm >20 mmHg atât la adulți, cât și la copii. Impactul unui PAPm între 21-24 mmHg asupra rezultatelor la copii este necunoscut. Totuși, în interesul coerenței și pentru a facilita tranziția de la îngrijirea HTP pediatrică la HTP la adulți, se recomandă urmărirea actualizată a definiției HTP atât la adulți, cât și la copii. Nu există recomandări în prezent cu privire la tratament pentru acest grup de copii (PAPm 21-24 mmHg).

Cu privire la noul criteriu introdus pentru a include RVP > 2 uW pentru a identifica HTP precapilară la adulți, RVP a fost inclusă în trecut în definiția HTAP la copii. La copii, fluxul sanguin este tradițional indexat presupunând faptul că fluxul sanguin sistemic și pulmonar se modifică proporțional cu dimensiunile corpului, în timp ce gradientul presional transpulmonar rămâne la fel. Deoarece fluxul sanguin este numitorul în ecuația pentru calculul RVP, necesitatea pentru a indexa RVP la copii este accentuată, iar criteriile pentru indexul de rezistență vasculară pulmonară (IRVP) ≥ 3 uW/m^2 în definiția HTAP rămâne neschimbat.[599]

Deoarece etiologia HTP pediatrice este foarte diversă, o abordare de diagnostic metodică și cuprinzătoare este esențială în a ajunge la un diagnostic corect și un plan de tratament optim. Ca și la adulți, HTAPI este un diagnostic 'de excludere'. Se recomandă o analiză a diagnosticului similară cu cea la adulți, dar modificată pentru HTP pediatrică.[599] Sugarii prematuri cu DBP ar trebui testați pentru HTP, deoarece HTP este prevalentă la această populație și afectează prognosticul destul de mult.[604]

De asemenea, la copii, CCD este standardul de aur pentru a diagnostica definitiv și pentru a stabili natura HTP și pentru a oferi date importante cu privire la stratificarea riscului.[604a,605] Pentru a identifica acei candidați pentru tratament cu doze mari de BCC, se recomandă testul acut de vasoreactivitate la copiii cu HTAPI/HTAPE. Criteriile folosite la adulți pentru un test acut de vasoreactivitate pozitiv au identificat copiii ce vor prezenta beneficii susținute la terapia cu BCC; totuși, aceste criterii nu definesc reversibilitatea HTAP sau operabilitatea la copiii cu BCC. Deoarece CCD la copiii cu HTP se poate asocia cu complicații majore (în 1-3% din cazuri, în special la sugari mici și la cei în condiții clinice nefavorabile), riscurile și beneficiile trebuie puse în balanță la fiecare copil.[605] Cateterismul cardiac la copiii cu HTAP ar trebui efectuat în mod exclusiv în centre specializate de HTP pediatrică. Indicațiile pentru repetarea CCD la copiii cu HTAP nu sunt în prezent clar definite.

Tratamentul copiilor cu HTAP se bazează pe stratificarea riscului.[599] Predictorii pentru un rezultat nefavorabil în HTAP pediatrică sunt similari cu cei de la adulți, și includ dovezi clinice de insuficiență ventriculară dreaptă, progresia simptomelor, clasa funcțională WHO III-IV, unii parametrii ecocardiografici (ex. TAPSE), și NT-proBNP seric crescut. Un test de mers 6 minute <350 m a fost de asemenea recunoscut ca un predictor nefavorabil în HTP pediatrică, dar valoarea ei la copiii tineri este mai slab definită. Alți predictori identificați în HTAP pediatrică sunt eșecul de a se dezvolta și parametrii hemodinamici, precum presiunea atriului drept >10 mmHg, rația presiunii arteriale medii pulmonară-sistemică >0.75, și IRVP >20 uWm^2.[602,606,607] Instrumentele de evaluare a riscului în populația pediatrică bazate pe acești parametri au fost retrospectivi validați în registrele observaționale pediatrice.[599,604a]

7.8.3. Tratament

Scopul final al tratamentului ar trebui să fie îmbunătățirea supraviețuirii și facilitarea activităților normale în timpul copilăriei fără limitări. În absența SCR în populația HTAP pediatrică, recomandările de tratament sunt extrapolate de la adulți și îmbunătățite cu date din studii observaționale la copiii cu HTP.[599]

Studiile observaționale de cohortă sprijină algoritmii de tratament destinate adulților să fie folosite și la copii (inclusiv superioritatea terapiei combinate față de monoterapie).[608] Medicamentele investigate la copii, cu sau fără aprobarea formală a Agenției Europene pentru Medicamente (EMA) pentru tratamentul copiilor cu HTAP, se găsesc în *Tabelul 22*.

Un algoritm de tratament pediatric, derivat de la cel pentru adulți, se bazează pe stratificarea riscului, recomandările măsurilor generale, doze mari de BCC la cei cu test acut de vasoreactivitate pozitiv (unde urmărirea atentă este obligatorie, deoarece unii pacienți nu tolerează terapia pe termen lung), terapia combinată orală sau inhalatorie la copiii cu risc scăzut, și terapia combinată cu analogi de prostaciclină i.v./s.c. pentru cei la risc crescut.[599]

În caz de răspuns insuficient la terapia medicamentoasă recomandată, sau când medicamentele nu sunt disponibile, un șunt Potts (o comunicare intervențională sau chirurgicală între artera pulmonară stângă și aorta descendentă), septostomia atrială cu balon sau transplantul pulmonar ar putea fi luate în considerare la copiii cu HTP severă (vezi *Secțiunile 6.3.6.1* și *6.3.8*).[599] Experiența clinică raportată cu șunturile Potts este limitată la peste 100 pacienți, predominant copii, cu o mortalitate de 12-25% și un beneficiu clinic pe termen lung într-un subgrup de copii ce au fost urmăriți pe termen lung.[456-459]

Tabelul 22 Terapia hipertensiunii arteriale pulmonare utilizată la copii

Medicament	Datele studiilor pediatrice	Aprobarea Agenției pentru Medicamente Europeană pentru utilizare la copiii cu HTAP	Referințe
Inhibitori de fosfodiesterază-5 (orali)			
Sildenafil	SCR, extensie deschisă; tolerabilitate, eficacitate	Da, pentru vârste ≥ 1 an Doză recomandată: <20 Kg: 30 mg/zi în 3 doze; ≥20 Kg: 60 mg/zi în 3 doze Se evită dozele mai mari la copii (>3 mg/kg/zi)	613,614
Tadalafil	SCR, deschis; siguranță, tolerabilitate, farmacocinetică	Nu Doză sugerată: 0.5-1 mg/kg/zi într-o doză Maximum: 40 mg/zi Evaluată doar la copii cu vârste >3 ani	615,616
Antagoniști de receptor de endotelină (orali)			
Bosentan	Deschis, necontrolat; siguranță, tolerabilitate, farmacocinetică, eficacitate	Da, pentru vârste ≥ 1 an Formule pediatrice Doză recomandată: 4 mg/kg/zi în 2 doze Maximum: 250 mg/zi	617-620
Ambrisentan	Deschis, necontrolat; siguranță, tolerabilitate, farmacocinetică	Da, pentru copii cu vârste > 8 ani Doză recomandată: 2.5-10 mg/zi într-o doză	621,622
Macitentan	Date insuficiente la copii Deschis, în curs de desfășurare; eficacitate, siguranță, farmacocinetică la copii cu vârste între 2-18 ani	Nu	
Analogi de prostaciclină (i.v./s.c.)			
Epoprostenol i.v.	Studii de cohortă, retrospective	Nu Doza sugerată: Doza de start: 1-2 ng/kg/min fără a se cunoaște doza maximă La copii, o doză stabilă este de obicei 40-80 ng/kg/min Creșterea dozelor poate fi necesară	623-626
Treprostinil i.v./s.c.	Studii de cohortă, retrospective; farmacocinetică	Nu Doza sugerată: Doza de start: 2 ng/kg/min fără a se cunoaște doza maximă La copii, o doză stabilă este de obicei 50-100 ng/kg/min Creșterea dozelor poate fi necesară	624,626,627
Altele			
Iloprost (inhalator)	Date insuficiente la copii Serii mici de cazuri, retrospective	Nu	
Selexipag (oral)	Date insuficiente la copii Randomizat, controlat placebo, suplimentar, în curs de desfășurare; siguranță, tolerabilitate, farmacocinetică la copii cu vârste între 2-18 ani	Nu	
Riociguat (oral)	Date insuficiente la copii Deschis, în curs de desfășurare; siguranță, tolerabilitate, farmacocinetică la copii cu vârste între 6-18 ani	Nu	

i.v., intravenos; HTAP, hipertensiune arterială pulmonară; SCR, studii clinice randomizate; s.c., subcutanat.

Monitorizarea efectului tratamentului și evoluției bolii sunt esențiale în managementul tuturor pacienților cu HTAP (adulți, cât și copii). La copiii cu HTAP, scorurile de risc clinice includ clasa funcțională WHO, TAPSE și NT-proBNP seric, și sunt ținte potențiale de tratament pentru tratamentul orientat pe obiective.[604a,609]

Algoritmele contemporane de tratament pentru sugarii cu HTP persistentă a nou-născutului au fost propuse, dar sunt înafara domeniului de aplicare ale acestor ghiduri.[610]

Recomandările discutate anterior se aplică la copiii cu HTAP, în timp ce grupurile specifice de sugari cu boala vasculară pulmonară neonatală, în mare parte clasificați ca HTP asociată cu boli pulmonare de dezvoltare și etiologie heterogenă, necesită o abordare distinctă și personalizată (*Figura 10*).

La sugarii prematuri cu HTP și DBP, boala pulmonară de bază ar trebui tratată primordial. În mod frecvent, acești sugari sunt tratați suplimentar cu medicamente pentru HTAP, inclusiv sildenafil și bosentan; totuși, acestea nu sunt aprobate de EMA pentru utilizarea la sugari din grupul 3 de HTP și boli pulmonare de dezvoltare (DBP, HDC). Efectele lor pe supraviețuire în această populație sunt neclare, iar datele ce ar aproba aceste recomandări de tratament lipsesc. Acești copii ar trebui tratați de echipe multidisciplinare, ce includ cardiologi, neonatologi, pneumologi și nutriționiști. HTP la acești sugari poate dispărea odată cu vindecarea plămânilor, deși au fost raportate sechele cardiovasculare pe termen lung.[611,612]

Tabelul de Recomandări 21 – Recomandări privind hipertensiunea pulmonară pediatrică

Recomandări	Clasă[a]	Nivel de evidență[b]
Copii		
Se recomandă efectuarea procedurilor diagnostice, inclusiv CCD și testul acut de vasoreactivitate și tratarea copiilor cu HTP la centre cu expertiză specifică în HTP pediatrică.	I	C
La copiii cu HTP, se recomandă o evaluare comprehensivă pentru a confirma diagnosticul și etiologia specifică (similar ca la adulți, dar adaptat vârstei).	I	C
Pentru a confirma diagnosticul de HTP, se recomandă CCD, de preferat anterior inițierii terapiei HTAP.	I	C
La copiii cu HTAPI/HTAPE, se recomandă testul acut de vasoreactivitate pentru a detecta acei copii ce vor beneficia de tratament cu BCC.	I	C
În mod similar, se recomandă definirea unui test acut de vasoreactivitate pozitiv la copii și adulți prin reducerea PAPm ≥ 10 mmHg până la o valoare absolută de PAPm ≤ 40 mmHg, cu o creștere sau nu a debitului cardiac.	I	C
La copiii cu HTAP, se recomandă o strategie terapeutica bazată pe stratificarea riscului și pe răspunsul la tratament, extrapolat de la adulți, dar adaptat vârstei.	I	C
Se recomandă monitorizarea răspunsului la tratament la copiii cu HTAP prin evaluarea unei serii de date derivate din evaluarea clinică, evaluarea ecocardiografică, markerii biochimici și testele de toleranță la efort.	I	C
Obținerea și menținerea unui profil de risc scăzut ar trebui luat în considerare ca un răspuns adecvat la tratament la copiii cu HTAP.	IIa	C
Sugari		
Se recomandă screening-ul HTP la sugarii cu DBP.[628,629]	I	B
La sugarii cu (sau la risc de) DBP și HTP, se recomandă tratamentul bolilor pulmonare – inclusiv hipoxia, aspirația și bolile structurale ale căilor respiratorii – și optimizarea suportului respirator, anterior inițierii tratamentului HTAP.[630]	I	B
La nou-născuți și sugari, ar trebui luată în considerare o abordare diagnostică și terapeutică a HTP distinctă de cea de la copii mai mari și adulți, luând în considerare asocierea frecventă cu bolile vasculare de dezvoltare și bolile pulmonare parenchimatoase.	IIa	C

BCC, blocante de canale de calciu; DC, debit cardiac; HTAPE, hipertensiunea pulmonară ereditară; HTAPI, hipertensiune pulmonară idiopatică; PAPm, presiunea arterială pulmonară medie; HTAP, hipertensiune arterială pulmonară; HTP, hipertensiune pulmonară; CCD, cateterismul cardiac drept.
[a]Clasă de recomandare.
[b]Nivel de evidență.

8. Hipertensiunea pulmonară asociată bolii de cord stâng (grupul 2)

8.1. Definiție, prognostic și fiziopatologie

Dintre pacienții cu boală de cord stâng (BCS), HTP și disfuncția de VD sunt frecvent prezente și se asociază cu mortalitate crescută.[47] Aceasta include pacienții cu IC cu fracție de ejecție redusă, ușor redusă și păstrată (IC-FER, IC-FEUR, IC-FEP), boli valvulare ale cordului stâng și condiții cardiovasculare congenitale/dobândite care duc la HTP postcapilară.[13,631-635] HTP asociată BCS reprezintă probabil cea mai prevalentă formă de HTP, reprezentând 65-80% dintre cazuri.[47]

În concordanță cu definiția generală a HTP, HTP asociată BCS (grupul 2 HTP) se definește ca un PAPm >20 mmHg și o presiune arterială capilară blocată (PACB) >15 mmHg. În cadrul acestei condiții hemodinamice de HTP postcapilară, hipertensiunea pulmonară postcapilară izolată (HTPPCI) se definește ca o RVP ≤2 uW și hipertensiunea pulmonară combinată pre și postcapilară (HTPCPPC) de o RVP >2 uW (*Tabelul 5*). Gradientul presional diastolic (calculat ca diferența dintre presiunea diastolică din artera pulmonară și presiunea capilară pulmonară blocată) nu se mai folosește pentru a diferenția HTPPCI de HTPCPPC deoarece există date conflictuale privind prognosticul în BCS.[142]

În spectrul BCS, creșteri ale PAP și RVP sunt asociate cu o povară mai crescută a bolii și un prognostic mai nefavorabil.[13,631,633,635] Într-un studiu mare de cohortă – predominant cu HTP postcapilară – o RVP ≥2.2 uW s-a asociat cu reacții adverse și s-a considerat anormală.[13] Cu toate acestea, chiar și în acest subgrup de pacienți cu BCS și HTPCPPC, riscul de mortalitate crește odată cu creșterea progresivă a RVP. La pacienții cu IC-FER avansată și la cei cu IC-FEP sau boală cardiacă valvulară, o RVP >5 uW prezintă informații prognostice adiționale și este considerată semnificativă din punct de vedere clinic de către medici.[142,450,631-639] De asemenea, o RVP crescută se asociază cu supraviețuire scăzută în situații speciale, precum la pacienții ce vor fi supuși unei intervenții chirurgicale de corectare a bolii cardiace valvulare,[634] transplantului cardiac,[142,633] sau implantării dispozitivului de asistare ventriculară stângă.[142,637] Pe baza datelor disponibile, o RVP >5 uW poate indica o componentă severă precapilară, în prezența

căreia medicii ar trebui să trimită pacienții către centre HTP pentru îngrijiri de specialitate.

Prevalența HTP la pacienții cu BCS este dificil de evaluat și depinde de metodologia testării diagnostice (ecocardiografică sau hemodinamică invazivă), valorile limită folosite pentru a defini HTP și populația studiată. Studiile observaționale sugerează o prevalență estimată a HTP de 40-72% la pacienții cu IC-FER și de 36-83% la pacienții cu IC-FEP.[48,639-643] Când RVP este folosită pentru a defini o componentă precapilară la pacienții cu IC și HTP postcapilară, circa 20-30% din pacienții sunt clasificați ca având HTPCPPC.[47,644,645] La pacienții cu boala cardiacă valvulară, studiile ecocardiografice au arătat faptul că HTP este prezentă până la 65% dintre pacienții cu stenoză aortică simptomatică, în timp ce practic toți pacienții cu stenoză mitrală severă dezvoltă HTP,[652] și de asemenea poate fi găsită la majoritatea pacienților cu regurgitare mitrală semnificativă degenerativă sau funcțională.

Fiziopatologia HTP asociată BCS combină câteva mecanisme (*Figura 11*): (1) inițial, o creștere pasivă a presiunilor de umplere de la nivelul VS și transmisia retrogradă până la nivelul circulației pulmonare; (2) disfuncția endotelială a arterei pulmonare (incluzând vasoconstricția); (3) remodelarea vasculară (ce poate apărea atât la nivelul venulelor, cât și la nivelul arteriolelor); (4) disfuncția/dilatarea VD și regurgitarea tricuspidiană funcțională;[653-656] și (5) alterarea cuplajului ventricul drept-arteră pulmonară.[656,657] Profilul hemodinamic al HTPCPPC vs. HTPPCI și RVP crescută reflectă anomaliile vasculare pulmonare, ce contribuie la creșterea postsarcinii VD. Disfuncția rezultată a VD este frecventă și se asociază cu un prognostic nefavorabil la pacienții cu HTP asociată BCS. În IC-FEP, când disfuncția VD poate apărea prin mecanisme distincte (*Figura S1*), deteriorarea VD, dar nu și a funcției sistolice VS, a fost observată în timp, iar atât disfuncția VD incidentală cât și cea secundară sunt predictori de mortalitate.[658]

Apariția HTP la pacienții cu BCS poate de asemenea să se datoreze altor cauze, spre exemplu hipertensiunea pulmonară cronică tromboembolică (HTPCTE) sau HTAP nedetectate. În plus, comorbiditățile respiratorii precum BPOC sau sindromul de apnee în somn, sunt de asemenea frecvente la pacienții cu BCS și pot contribui la apariția HTP și pot afecta prognosticul. Pacienții cu IC-FEP și HTP asociată cu IC-FEP[75,76] pot de asemenea prezenta și un DLCO scăzut, ce este un predictor independent de prognostic.[75]

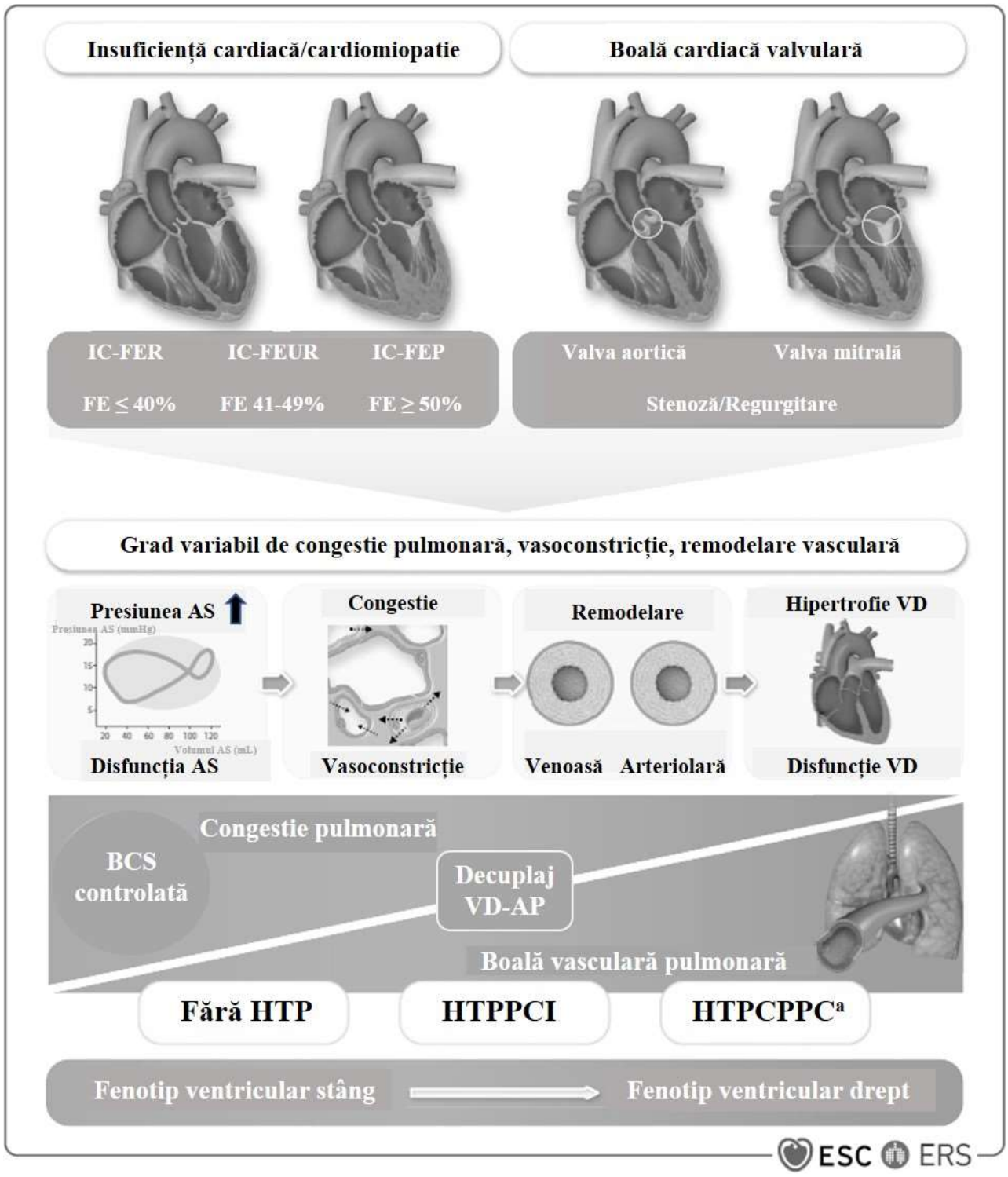


Figura 11 Fiziopatologia hipertensiunii pulmonare asociată bolii de cord stâng (grupul 2). HTPCPPC, hipertensiune pulmonară combinată pre și postcapilară; IC-FEUR, insuficiența cardiacă cu fracție de ejecție ușor redusă; IC-FEP, insuficiența cardiacă cu fracție de ejecție păstrată; IC-FER, insuficiența cardiacă cu fracție de ejecție redusă; HTPPCI, hipertensiunea pulmonară postcapilară izolată; AS, atriul stâng; BCS, boală de cord stâng; VD, ventriculul drept/ventricular drept; AP, artera pulmonară; HTP, hipertensiune pulmonară. [a]HTPCPPC este definită ca HTP postcapilară și RVP >2 uW; o RVP >5 uW poate fi considerată o componentă severă precapilară.

8.2. Diagnostic

La pacienții cu BCS, simptomele (ex. dispnee de efort) și semnele fizice de HTP (ex. edemele periferice) se suprapun frecvent cu simptomele și semnele fizice ale bolii cardiace stângi de bază și sunt în mare parte nespecifice. Totuși, în timp ce congestia pulmonară și revărsatul lichidian pleural indică BCS ca și cauză principală a HTP, alte semne pot sugera prezența HTP secundare (vezi *Secțiunea 5.1.1*).

Testele diagnostice de rutină, precum BNP/NT-proBNP, ECG și ecocardiografia, pot obiectiva semne de BCS subiacentă, dar de asemenea pot indica HTP. În timp ce BNP/NT-proBNP nu poate diferenția între IC de cord stâng sau drept,

constatările ECG, precum deviația axială dreaptă sau hipertrofia VD, pot sugera prezența HTP la pacienții cu BCS. Ecocardiografia poate diagnostica IC-FER sau IC-FEP, identifica condiții cardiace specifice, inclusiv cele asociate cu un pattern restrictiv de umplere, și poate diagnostica boala cardiacă valvulară adițională; de asemenea poate detecta creșterea PAPs și alte caracteristici de HTP (aria AD, lărgirea AP, raportul VD/VS, indexul de excentricitate al VS, formarea apexului VD), conducând la o probabilitate ecocardiografică de HTP (vezi *Secțiunea 5.1.5*). Un scor compozit ecocardiografic poate diferenția HTP pre și postcapilară, de asemenea poate prezice boala vasculară pulmonară la pacienții cu BCS.[659,660] Informații adiționale pot fi obținute prin testări adiționale, precum biomarkerii, semnele imagistice ale disfuncției VD și variabile derivate din testul de efort cardiopulmonar.[142]

Având în vedere complexitatea și variabilitatea parametrilor hemodinamici cardiopulmonari la pacienții cu BCS, distincția între HTP pre și postcapilară și diagnosticul HTP asociată BCS versus alte forme de HTP poate fi dificilă. Indicii de diagnostic în evaluarea HTP suspectate în BCS includ: (1) diagnosticul și controlul BCS subiacente; (2) evaluarea pentru HTP și fenotiparea pacientului; (3) evaluarea hemodinamică invazivă, când este indicată.

8.2.1. Diagnosticul și controlul bolii de cord stâng subiacente

Pacienții cu suspiciune de HTP asociată BCS vor avea un diagnostic stabilit de BCS, precum IC-FER/IC-FEUR, IC-FEP, boală cardiacă valvulară, și/sau boală cardiacă congenitală. Distincția între HTP asociată cu IC-FEP și alte forme de HTP (ex. HTAP, HTPCTE) poate fi provocatoare, în special datorită prevalenței crescute de comorbidități cardiovasculare în viața reală la populația de pacienți cu HTAP.[142,293,450,661] În acest context, scorurile validate pentru diagnosticarea IC-FEP (HFA-PEEF, H2FPEF)[16,622,663] pot fi utile pentru a detecta prezența sa ca o condiție de bază în HTP, si prezența sau absența factorilor de risc pentru HTAP sau HTPCTE ar trebui determinată. Pacienții cu semne de IC dreaptă și/sau HTP ar trebui evaluați cu atenție. Pacienții ar trebui evaluați sau reevaluați când sunt complet compensați și sunt într-o stare clinică stabilă.

8.2.2. Evaluarea hipertensiunii pulmonare și fenotiparea pacientului

Pacienții cu BCS și HTP suspectată ar trebui evaluați prin strategia terapeutica pentru HTP (vezi *Secțiunea 5*). Acest lucru necesită identificarea caracteristicilor clinice și o abordare multimodală folosind testele diagnostice non-invazive, precum ecocardiografia, ECG, și nivelul BNP/NT-proBNP. În prezența unei HTP ușoare și predominanța BCS, nu sunt necesare teste suplimentare. În schimb, HTPCTE și boala pulmonară semnificativă ar trebui excluse printr-un raport V/P și TFR, iar imagistica suplimentară cardiacă, incluzând RMN cardiac, ar putea fi luată în considerare în cazuri selecționate. Pentru fenotipare, o combinație de variabile pot ajuta în determinarea probabilității BCS, și IC-FEP în mod particular, față de alte cauze de HTP (*Tabelul 23*). HTP asociată BCS este probabilă în prezența bolii cardiace cunoscute, unor multipli factori de risc/comorbidități cardiace, fibrilației atriale la diagnostic, și a unor caracteristici imagistice specifice (hipertrofie VS, creșterea dimensiunii AS, și reducerea strain-ului de AS). Deși ecocardiografia de stres a fost propusă să elucideze IC-FEP, nu poate diagnostica sau clasifica HTP în acest context. O combinație de elemente clinice și fenotiparea sunt esențiale pentru a decide cu privire la necesitatea explorării invazive.

8.2.3. Evaluarea invazivă a parametrilor hemodinamici

Decizia pentru a efectua cateterism cardiac și pentru a evalua invaziv parametrii hemodinamici cardiopulmonari, ar trebui să se bazeze pe prezența unei probabilități ecocardiografice intermediare spre înalte pentru HTP, și ar trebui să fie determinată de necesitatea obținerii unor informații esențiale pentru management și prognostic. La pacienții cu o probabilitate mare a BCS ca și cauză principală a HTP, sau cu BCS deja cunoscută și HTP ușoară (*Tabelul 23*), evaluarea invazivă pentru HTP nu este în general indicată. Indicațiile CCD în BCS includ: (1) suspectarea HTAP sau HTPCTE; (2) suspectarea HTPCPPC cu o componentă severă precapilară, unde informațiile suplimentare vor ajuta în fenotipare și în decizia terapeutică (*Figura S2)*; și (3) IC avansată și evaluarea pentru transplant cardiac. În timp ce multiple măsurători hemodinamice (PAPm, RVP, complianța arterială pulmonară [CAP], gradientul presional transpulmonar, gradientul presional diastolic) se asociază cu prognosticul în HTP asociată BCS,[142,632,635] cele mai solide și consistente date sunt disponibile pentru RVP. Evaluarea invazivă ar trebui efectuată în centre experimentate, când managementul BCS de bază a fost optimizat și pacienții sunt într-o stare clinică stabilă. În ceea ce privește variațiile respiratorii ale presiunii intratoracice, toate măsurătorile presionale ar trebui efectuate la sfârșitul expirului.

Testarea suplimentară în timpul CCD poate fi utilă pentru a diferenția HTAP de IC-FEP,[18,23,664-669] și pentru a elucida BCS la pacienții cu o probabilitate înalta pentru HTP asociată BCS și cu presiunea capilară pulmonară blocată (PCPB) normală;[670-673] atât testarea de efort, cât și o întoarcere venoasă crescută pot fi luate în considerare în condiții speciale (vezi *Secțiunea 5.1.12*). Condițiile asociate cu reducerea complianței diastolice a VS sau cu bolile cardiace valvulare se pot asocia cu o creștere rapidă a presiunii capilare pulmonare blocate când se află în fața unei întoarceri venoase sistolice crescute.[674] În timp ce limita superioară a normalului rămâne controversată,[142,143,665,667] o valoare limită a PCPB de >18 mmHg este sugerată să identifice IC-FEP ca și cauză principală a HTP, în ciuda valorii normale a PCPB inițiale.[143] În timp ce acest lucru ar putea fi util pentru a clasifica HTP, consecințele terapeutice ale acestor teste rămân a fi stabilite.

Deoarece diferențierea între HTP severă asociată cu IC-FEP și HTAPI asociată cu comorbidități cardiace este o provocare, pacienții cu un diagnostic neclar, în special cei cu componentă predominant precapilară (ex. RVP > 5 uW), ar trebui referați către un centru HTP pentru management individualizat.

Tabel 23 Fenotiparea pacientului și probabilitatea bolii de cord stâng ca și cauză principală a hipertensiunii pulmonare

Caracteristică	HTP asociată BCS improbabilă	Probabilitate intermediară	HTP asociată BCS probabilă
Vârstă	<60 ani	60-70 ani	>70 ani
Obezitate, hipertensiune arterială, dislipidemie, intoleranță la glucoză/diabet zaharat	Fără factori de risc	1-2 factori de risc	>2 factori de risc
Prezența unei BCS cunoscute	Nu	Da	Da
Intervenție cardiacă în antecedente	Nu	Nu	Da
Fibrilație atrială	Nu	Paroxistică	Persistentă/permanentă
BCS structurală	Nu	Nu	Prezentă
ECG	Normal sau semne de IC dreaptă	HVS ușoară	BRS sau HVS
Ecocardiografie	Fără dilatare de AS E/e' <13	Fără dilatare de AS Regurgitare mitrală < grad 2	Dilatare AS (LAVI >34 mL/m^2) HVS Regurgitare mitrală > grad 2
TECP	VE/VCO_2 crescut Fără EOV	VE/VCO_2 crescut EOV	VE/VCO_2 ușor crescut EOV
RMNc	Fără anomalii de cord stâng		HVS Dilatarea AS (strain sau AS/AD >1).

RMNc, rezonanță magnetică nucleară cardiacă; TECP, test de efort cardiopulmonar; E/e', raportul dintre viteza de intrare mitrală precoce și viteza diastolică a inelului mitral precoce; ECG; electrocardiogramă; EOV, ventilația oscilativă de exercițiu; AS, atriu stâng; LAVI, volumul de atriu stâng indexat; BRS, bloc de ram stâng; BCS, boală de cord stâng; HVS, hipertrofie ventriculară stângă; HTP, hipertensiune pulmonară; AD, atriu drept; VD, ventricul drept; VE/$VECO_2$, echivalenții ventilatori pentru dioxid de carbon.
Evaluarea probabilității BCS ca și cauză a HTP. Această evaluare poate ajuta în a decide ce pacienți ar trebui evaluați printr-o evaluare completă, inclusiv prin evaluare hemodinamică invazivă (vezi *Figura 11* și *Figura S2*).

8.3. Tratament

Strategia principală în managementul HTP asociată BCS este optimizarea tratamentului bolii cardiace de bază. Cu toate acestea, o secvență fiziopatologică variind de la boală de cord stâng prin circulația pulmonară până la afectarea cronică a cordului drept (în repaus sau în timpul efortului) este prezentă la majoritatea pacienților.[47] Deoarece deteriorarea funcției VD în timp se asociază cu prognostic nefavorabil în IC-FEP,[658] prezervarea funcției VD ar trebui considerată un obiectiv terapeutic important. Diureticele rămân tratamentul medicamentos de bază în prezența retenției de lichide din cauza HTP asociată BCS.

Există dovezi limitate și contradictorii pentru utilizarea medicamentelor aprobate pentru HTAP la pacienții în grupul 2 de HTP. Unele medicamente pot avea efecte variabile și potențial dăunătoare la acești pacienți și, din această cauză, nu sunt indicate în HTP asociată BCS. Strategiile terapeutice pentru HTP în diferite etiologii ale BCS sunt descrise mai jos.

8.3.1. Hipertensiunea pulmonară asociată cu IC stângă

8.3.1.1. Insuficiența cardiacă cu fracție de ejecție redusă

Pacienții cu IC-FER sau IC-FEUR necesită tratamentul recomandat de ghiduri, ce include terapiile medicamentoase și intervenționale consacrate.[27] La pacienții cu IC-FER avansată, implantarea unui LVAD poate reduce semnificativ sau chiar normaliza PAPm,[675] deși acest lucru nu se obține la toți pacienții,[676] iar un gradient presional diastolic crescut este un factor de prognostic nefavorabil după implantarea LVAD.[677] Cu privire la medicamentele pentru HTAP, bosentan a fost evaluat într-un SCR cu pacienți cu HTP asociată BCS,[678] și nu a arătat eficacitate, ci un risc crescut de reacții adverse comparativ cu placebo, predominant asociat retenției de fluide. Unele studii mici sugerează faptul că sildenafil poate îmbunătăți parametrii hemodinamici și capacitatea de efort în HTP și IC-FER,[679-681] dar SCR lipsesc.

8.3.1.2. Insuficiența cardiacă cu fracție de ejecție păstrată

La pacienții cu IC-FEP, tensiunea arterială, statusul volemic, și factorii de risc ar trebui controlați, deoarece ar putea scădea presiunile de umplere și PAP.[27] Recent, inhibitorul SGLT2 empagliflozin a îmbunătățit evenimentele la pacienții cu fracție de ejecție între 40 și 60%.[682] Antagoniștii de receptor de endotelină nu s-au dovedit a avea succes în această populație, atât bosentan[683], cât și macitentan[684] nu au reușit să arate o eficacitate, ba chiar au dus la o rată mai mare de reacții adverse (retenția de fluide) față de placebo la pacienții cu HTP asociată IC-FEP și IC cu FE >35% asociată HTPCPPC. Inhibitorii de fosfodiesterază-5 au fost evaluați în două SCR mici la pacienți cu IC-FEP și HTP cu caracteristici hemodinamice distincte. La pacienții cu un profil predominant HTPPCI, sildenafil nu a avut niciun efect asupra PAPm (obiectiv primar) sau pe alți parametrii hemodinamici sau măsurători clinice față de placebo.[685] La pacienții cu un profil predominant HTPCPPC, sildenafil a îmbunătățit parametrii hemodinamici, funcția VD și calitatea vieții la 6 și 12 luni față de placebo.[686] În plus, analize retrospective și date de registru sugerează îmbunătățiri în capacitatea de efort cu tratament IPDE5 la pacienții cu HTPCPPC

asociată IC-FEP și cu o componentă precapilară severă (RVP mai ales >5 uW).[450,687]

8.3.1.3. Dispozitive pentru șunturi interatriale

Date recente sugerează faptul că intervențiile specifice pot fi luate în considerare în cazuri selecționate de IC-FEP, precum dispozitivele pentru șunturi interatriale pentru descărcarea cordului stâng. În timp ce acest lucru s-a asociat cu îmbunătățiri pe termen scurt în funcția vasculară pulmonară,[688] efectele pe termen lung pe circulația pulmonară rămân necunoscute. Studiul recent REDUCE LAP-HF II nu a reușit să demonstreze o reducere în evenimentele datorate IC după implantarea unui dispozitiv atrial pentru șunt într-o populație de pacienți cu IC cu FEVS ≥ 40%,[689] cu evenimente mai nefavorabile în prezența unei boli vasculare pulmonare.[690] În plus, o creștere suplimentară susținută în fluxul de sânge la nivelul arterei pulmonare poate fi un motiv de îngrijorare, deoarece poate induce remodelarea vasculară la pacienții cu HTP preexistentă.

8.3.1.4. Monitorizarea de la distanță a presiunii arteriale pulmonare în insuficiența cardiacă

Importanța decongestionării la pacienții cu IC este subliniată prin utilizarea senzorilor de presiune implantabili, monitorizând de la distanță PAP ca un surogat al presiunilor de umplere la nivelul cordului stâng. Ajustarea PAP prin terapia IC reduce substanțial spitalizările și îmbunătățește prognosticul atât la pacienți cu IC-FEP, cât și IC-FER,[691-694] iar ajustările în terapia diuretică fiind consecința terapeutică cea mai proeminentă. Alte strategii pentru optimizarea managementului în functie de fenotipul hemodinamic în HTP asociată BCS rămân să fie stabilite. În IC-FER, terapiile medicamentoase precum ARNI sau SGLT2I reduc monitorizarea de la distanță a PAP și folosirea diureticului,[695-698] oferind oportunități potențiale pentru a optimiza terapia IC ghidată de PAP.

8.3.2. Hipertensiunea pulmonară asociată cu boala cardiacă valvulară

HTP apare în mod frecvent ca o consecință a bolii cardiace valvulare. În timp ce abordările chirurgicale sau intervenționale pentru repararea valvulară îmbunătățesc parametrii hemodinamici cardiopulmonari prin reducerea PCPB și PAP și prin îmbunătățirea debitului sistolic,[699] HTP persistentă după corecția bolii cardiace valvulare este frecventă și se asociază cu un prognostic nefavorabil.[634,700]

8.3.2.1. Boala valvulară mitrală

Atât stenoza, cât și regurgitarea mitrală în mod regulat conduc la HTP postcapilară. Regurgitarea mitrală funcțională (secundară) apare atât în IC-FER, cât și în IC-FEP, și este un element important în HTP asociată BCS. Reducerea regurgitării mitrale conform recomandărilor Ghidurilor ESC/EACTS din 2021 pentru managementul bolilor cardiace valvulare[28] prezintă un rol important în îmbunătățirea parametrilor hemodinamici la pacienții cu IC-FER, deoarece acest lucru reduce PAPm și PCPB și îmbunătățește indexul cardiac.[699] În orice caz, datele de registru au demonstrat faptul că inclusiv PAPs crescut moderat are un impact negativ asupra rezultatelor postprocedurale după tratamentul bazat pe cateter.[700]

8.3.2.2. Stenoza aortică

La pacienții cu stenoză aortică ce vor fi supuși reparării valvei aortice chirurgical sau bazată pe cateter, HTP preintervențională se asociază cu un risc mai mare de reacții adverse intraspitalicești și reacții adverse pe termen lung.[646-651] Deși îmbunătățirile postprocedurale în HTP se corelează cu îmbunătățirea simptomelor și prognostic favorabil, persistența HTP este frecventă, și chiar HTP moderată se asociază cu o mortalitate de toate cauzele mai crescută.[646-651]

De notat, terapia medicamentoasă a HTP postreparare valvulară poate fi dăunătoare. Un studiu randomizat ce a inclus 231 pacienți cu boală cardiacă valvulară corectată chirurgical și HTP persistentă a demonstrat faptul că terapia cu sildenafil față de placebo a fost asociată cu reacții adverse comparativ cu placebo;[701] totuși, acest studiu nu a făcut distincția între diferitele tipuri de HTP (precapilară, HTPPCI, HTPCPPC).

8.3.2.3. Regurgitarea tricuspidiană

Regurgitarea tricuspidiană severă se asociază cu supraîncărcare de volum, sarcină crescută a VD, și remodelare maladaptativă, conducând la IC dreaptă simptomatică și supraviețuire redusă.[702,703] În timp ce regurgitarea tricuspidiană primară este relativ rară, regurgitarea tricuspidiană funcțională poate apărea prin dilatarea inelului tricuspidian în prezența HTP și BCS. Intervențiile transcateter asupra valvei tricuspidiene au apărut recent, cu scopul de a reduce regurgitarea tricuspidiană și supraîncărcarea de volum a VD. De notat, corectarea regurgitării tricuspidiene la pacienții cu HTAP sau HTP în BCS (nonvalvulară) cu o RVP semnificativ crescută și/sau disfuncție de VD ar trebui luată în considerare cu mare precauție, deoarece acest lucru poate fi periculos.[704] Cuplajul VD-AP este un predictor independent de mortalitate de toate cauzele la acest tip de pacienți.[705] Selecția pacienților este crucială, iar o abordare diagnostică completă integrând modalitățile imagistice cu evaluarea hemodinamică invazivă este necesară în procesul de evaluare anterior reparării valvei tricuspidiene, mai ales deoarece ecocardiografia subestimează PAPs în prezența regurgitării tricuspidiene severe.

8.3.3. Recomandările pentru utilizarea medicamentelor aprobate pentru HTAP în HTP asociată BCS

Recomandările pentru utilizarea medicamentelor aprobate pentru HTAP la pacienți cu HTP asociată BCS au fost stabilite pe baza întrebării cheie narative 5 (*Date suplimentare, Secțiunea 8.3*).

Recomandările pentru utilizarea IPDE5 la pacienți cu HTPCPPC asociată IC-FEP sunt bazate pe întrebarea PICO II (*Date suplimentare, Secțiunea 8.4*). Două SCR ce au înrolat pacienți cu IC-FEP și HTP au fost identificate, dar nu a fost identificat niciun studiu ce a înrolat în mod specific pacienți cu IC-FEP și HTPCPPC. Efectele dăunătoare nu pot fi excluse, chiar dacă datele disponibile din studiile clinice, serii de cazuri sau registre sugerează faptul că IPDE5 pot fi folosite cu siguranță la pacienți cu IC-FEP asociată HTPCPPC. Ca urmare, o recomandare generală pentru sau împotriva utilizării IPDE5 la pacienții cu IC-FEP și HTPCPPC nu poate fi făcută. Totuși, este relevant din punct de vedere clinic să se facă o recomandare împotriva utilizării acestora la pacienții cu IC-FER și HTPPCI.

Tabelul de Recomandări 22 – Recomandări privind hipertensiunea pulmonară asociată bolii de cord stâng

Tabelul de Recomandări 22A

Recomandări	Clasă[a]	Nivel de evidență[b]
La pacienții cu BCS, se recomandă optimizarea tratamentului condiției de bază, înainte de a lua în considerare suspectarea HTP.[27,28]	I	A
CCD se recomandă pentru HTP suspectată la pacienții cu BCS, dacă poate fi în ajutorul unei decizii terapeutice.	I	C
CCD se recomandă la pacienții cu regurgitare tricuspidiană severă cu sau fără BCS, înainte de repararea chirurgicală sau intervențională a valvei.	I	C
Pentru pacienții cu BCS și HTP suspectată cu elemente sugestive pentru o componentă precapilară severă și/sau elemente de disfuncție de VD, se recomandă referarea către un centru de HTP pentru o evaluare completă.[29,47,142]	I	C
La pacienții cu BCS și HTPCPPC cu o componentă precapilară severă (ex. RVP >5 uW), se recomandă o abordare individualizată pentru tratament.	I	C
Când pacienții cu HTP și multipli factori de risc pentru BCS, ce au o PCPB normală în repaus, dar un răspuns anormal la efort sau la încărcarea cu fluide, ce sunt tratați cu medicamente HTAP, se recomandă monitorizarea atentă.	I	C
La pacienții cu HTP la CCD, o PCPB la limită (13-15 mmHg) și elemente pentru IC-FEP, pot fi luate în considerare teste adiționale de efort sau încărcare cu fluide pentru a demasca HTP postcapilară.[133,143]	IIb	C
Nu se recomandă medicamente aprobate pentru HTAP în HTP asociată BCS.[631,678,683,684,701,706]	III	A

Tabelul de Recomandări 22B

	GRAD			
Recomandări	Calitatea dovezilor	Puterea de recomandare	Clasă[a]	Nivel de evidență[b]
Nu se pot face recomandări pentru sau împotriva utilizării IPDE5 la pacienții cu IC-FEP și HTP combinată pre- și postcapilară.	Scăzută	Niciuna	-	-
Nu se recomandă utilizarea IPDE5 la pacenții cu IC-FEP și HTP postcapilară izolată.	Scăzută	Condițională	III	C

HTPCPPC, HTP combinată pre și postcapilară; ARE, antagoniști ai receptorilor de endotelină; IC, insuficiență cardiacă; IC-FEP, insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție păstrată; IC-FER, insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție redusă; BCS, boală de cord stâng; HTAP, hipertensiune arterială pulmonară; PCPB, presiunea capilară pulmonară blocată; IPDE5, inhibiori ai fosfodiesterazei-5; HTP, hipertensiune pulmonară; RVP, rezistență vasculară pulmonară; CCD, cateterismul cordului drept; VD, ventricul drept; uW, unități Wood.
[a]Clasă de recomandare.
[b]Nivel de evidență.
[c]Au fost identificate probleme de siguranță când s-au folosit ARE la pacienții cu IC (IC-FEP și IC-FER, cu sau fără HTP) și când sildenafil a fost folosit la pacienții cu HTP persistentă după corectarea bolii cardiace valvulare.

9. Hipertensiunea pulmonară asociată bolilor pulmonare și/sau hipoxiei (grupul 3)

Hipertensiunea pulmonară este frecvent observată la pacienții cu boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC) și/sau emfizem, boală pulmonară interstițială (BPI), fibroză pulmonară combinată cu emfizem (FPCE) și sindroamele de hipoventilație.[52,165,707,708] Hipertensiunea pulmonară este mai puțin frecventă în sindromul de apnee în somn decât daca coexistă alte comorbidități, precum BPOC sau hipoventilația diurnă.[709] La altitudini înalte (>2500 m) hipoxia indusă de HTP se crede că afectează >5% din populație, dezvoltarea HTP fiind legată de factori genetici și geografici.[710]

Un studiu de screening al HTP bazată pe o cohortă mare de >100 de pacienți cu limfangioleiomiomatoză a confirmat faptul că HTP este de obicei ușoară în acest context: din 6 pacienți (5.7%) ce au prezentat HTP precapilară, niciun pacient nu a avut PAPm >30 mmHg și HTP a fost asociată cu alterări ale TFR, sugerând faptul că creșterea PAPm se asociază cu afectare parenchimatoasă.[711] Deci, HTP în limfangioleiomiomatoză este acum clasificată în grupul 3 al HTP.[1]

La pacienții cu boală pulmonară, HTP este clasificată ca non-severă sau severă, depinzând de parametrii hemodinamici (*Figura 12*). În Ghidurile ESC/ERS din anul 2015 privind diagnosticul și tratamentul HTP, HTP severă era definită de o PAPm >35 mmHg sau PAPm ≥25 mmHg cu un index cardiac <2.5

L/min/m^2.[25,26] Totuși, două studii recente au demonstrat faptul că RVP >5 uW este un predictor mai bun pentru evenimente nefavorabile la pacienții cu HTP asociată cu BPOC sau BPI.[712,713] Bazate pe aceste date, ghidurile curente au folosit RVP pentru a diferenția HTP non-severă (RVP ≤ 5 uW) și HTP severă (RVP >5 uW). În timp ce HTP non-severă este frecventă în BPOC avansată și BPI definită pe criterii spirometrice, HTP severă este rară, fiind prezentă în 1-5% din cazurile de BPOC și la <10% din pacienții cu BPI avansată, cu date limitate în sindromul de hipoventilație legat de obezitate.[714,715] Chiar și HTP non-severă în bolile pulmonare agravează simptomele și supraviețuirea, și se asociază cu creșterea numărului de spitalizări.[715-717] Pacienții cu boală pulmonară și HTP severă prezintă un prognostic mai prost față de cei cu HTP non-severă, cu dovezi asupra faptului că această distincție are semnificație clinică.[51,712,713,718,719] Este de notat faptul că dezvoltarea HTP severe este în mare parte independentă de spirometrie, dar se asociază frecvent cu hipoxemia, $PaCO_2$ scăzut și o reducere semnificativă a DLCO.[51,714,718,719]

HTP prezentă la pacienții cu boală pulmonară poate avea diverse etiologii, inclusiv HTPCTE nediagnosticată sau HTAP.[714,720] Comorbiditățile cardiace sunt de asemenea frecvente la pacienții cu boală pulmonară și pot contribui la HTP. Au fost propuse un număr de fenotipuri distincte la pacienții cu HTP și boală pulmonară, inclusiv un fenotip vascular pulmonar.[51,720] Fenotipul vascular pulmonar este caracterizat de spirometrie în limite normale, DLCO scăzut, hipoxemie, o serie largă de afectare parechimatoasă pe imagistica pulmonară și o limitare circulatorie la efort.[51,714,718-722] Studii recente au demonstrat faptul că caracteristicile clinice, evoluția bolii, răspunsul la tratament,[451,718,719] și corelațiile histologice ale pacienților cu HTP severă și boală pulmonară minoră sunt diferite de cele ale pacienților cu HTAPI, incluzând un prognostic mai nefavorabil.

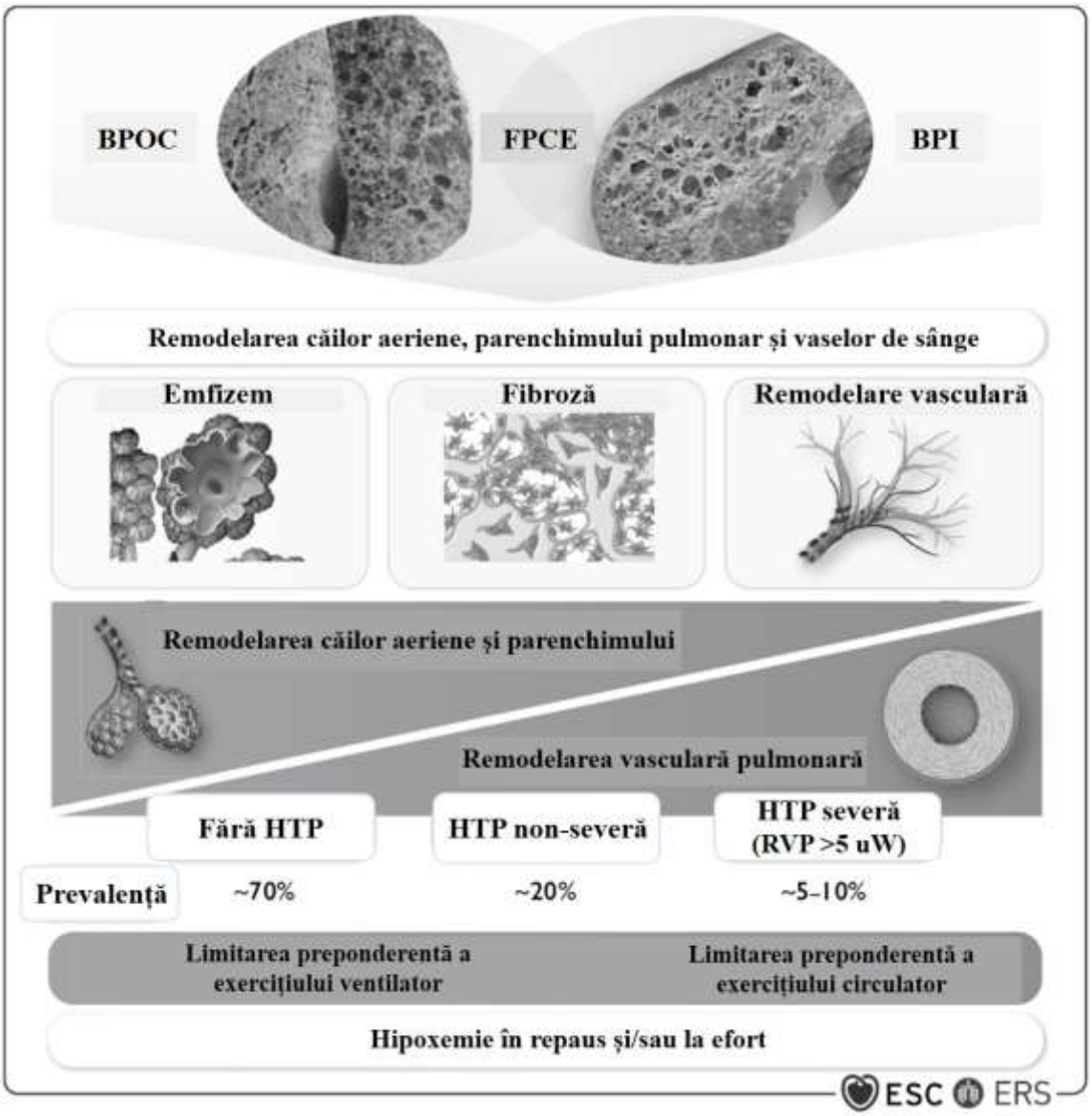


Figura 12 Fiziopatologia hipertensiunii pulmonare asociată cu bolile pulmonare (grupul 3). BPOC, boală pulmonară obstructivă cronică; FPCE, fibroză pulmonară combinată cu emfizem; BPI, boală interstițială pulmonară; HTP, hipertensiune pulmonară; RVP, rezistență vasculară pulmonară; uW, unități Wood. Sunt prezentate bolile pulmonare subiacente (**panoul superior**); patogenii ce au contribuit la alterările patogene pulmonare ale căilor respiratorii, parenchimului și vaselor sanguine (**panoul mijlociu**); și relația dintre remodelarea căilor respiratorii/parenchimului cu remodelarea vasculară cu gradul de HTP și consecințele sale pentru limitarea capacității de efort (ventilator versus circulator, **panoul inferior**).

9.1. Diagnostic

La pacienții cu boală pulmonară, simptomele de HTP, în special dispneea la efort, se suprapun cu cele ale bolii de bază. Examenul clinic poate fi de asemenea nespecific, spre exemplu: edemele gambiere sunt frecvente în timpul episoadelor de insuficiență ventilatorie din BPOC, când activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron poate determina retenție de fluide, de obicei când funcția VD este păstrată.

Testele non-invazive – precum ECG ce arată deviație axială dreaptă sau hipertrofie VD, niveluri crescute ale BNP/NT-proBNP, TECP, sau modificări pe imagistica prin CT – pot sugera diagnosticul de HTP la pacienții cu boală pulmonară.[725,726] Ecocardiografia rămâne cea mai utilizată metodă non-invazivă de diagnostic pentru evaluarea HTP; totuși, acuratețea ecocardiografiei la pacienții cu boală pulmonară avansată este scăzută, cu o velocitate a regurgitării tricuspidiene nemăsurabile la >50% dintre pacienți în unele studii, și există o tendință în a se supraestima PAP și în a clasifica eronat pacienții cu HTP.[86,87,727] Date mai recente sugerează faptul că un scor ecocardiografic compozit, bazat pe anumiți pași, poate identifica pacienții cu HTP severă, cu sau fără a estima velocitatea regurgitării tricuspidiene, folosind alți parametri ecocardiografici precum aria AD, raportul VD:VS, și indexul de excentricitate al VS.[728] Când HTP este suspectată, ecocardiografia combinată cu CT cu contrast poate ajuta în evaluarea diagnostică și clasificarea bolii.[108,729-731] Dilatarea arterei pulmonare, hipertrofia tractului de ejecție VD, și creșterea raportului VD:VS poate sugera un diagnostic de HTP.[108] În mod ideal, evaluările ar trebui efectuate sau repetate când pacientul este stabil clinic, deoarece exacerbările pot crește semnificativ PAP.

Punctele cheie ale suspectării HTP în boala pulmonară includ integrarea: (1) prezența sau absența factorilor de risc pentru HTAP, HTPCTE sau BCS; (2) elementele clinice, precum evoluția bolii (ex. deteriorare recentă rapidă față de deteriorare progresivă de-a lungul anilor, sau necesarul de oxigen); (3) TFR, inclusiv DLCO și EAB; (4) măsurarea NT-proBNP, ECG, și ecocardiografia; și (5) CT cu substanță de contrast, SPECT, sau scanarea pulmonară V/Q și, în cazuri selecționate, RMN cardiac[732] pentru a evalua necesitatea CCD. Testul de efort cardiopulmonar poate fi de ajutor în evaluarea limitării ventilației sau cardiace la pacienții cu boală pulmonară,[121,733] deși datele sunt limitate cu privire la utilitatea clinică în identificarea pacienților cu HTP în boala pulmonară.

Indicațiile CCD în boala pulmonară includ evaluarea pentru tratamentul chirurgical (pacienții selectați luați în considerare pentru transplantul pulmonar și chirurgia pentru reducerea volumului pulmonar), HTAP suspectată sau HTPCTE, și când informațiile suplimentare pot contribui în fenotiparea bolii și luarea în considerare a intervențiilor terapeutice (*Figura S3*).[712,718,734] Ideal, astfel de teste ar trebui efectuate în centre HTP când pacienții sunt stabili clinic și tratamentul pentru boala pulmonară de bază a fost optimizat. Ar trebui luat în calcul modul în care se efectuează măsurătorile presionale, având în vedere impactul modificărilor presionale intratoracice asupra parametrilor hemodinamici respiratori în timpul ciclului respirator (vezi *Secțiunea 5.1.12*).[735]

9.2. Tratament

Abordarea terapeutica a grupului 3 HTP începe prin optimizarea tratamentului condiției pulmonare de bază, incluzând oxigenoterapie suplimentară și ventilația non-invazivă când sunt indicate, precum și înrolarea în programe de reabilitare pulmonară.[736] Există dovezi limitate și conflictuale pentru folosirea medicamentelor aprobate pentru HTAP la pacienții în grupul 3 HTP, iar aceste medicamente pot avea efecte variabile și chiar nefavorabile pe parametrii hemodinamici, capacitatea de efort, schimburile gazoase și prognosticul în această populație de pacienți.[181,737-740]

9.2.1. Hipertensiunea pulmonară asociată cu boala pulmonară obstructivă cronică sau emfizemul

Studiile ce au folosit medicamente aprobate pentru HTAP la pacienții cu HTP asociată cu BPOC sau emfizem au arătat rezultate conflictuale și sunt în mare parte limitate de un eșantion mic de pacienți, durată scurtă și o caracterizare hemodinamică insuficientă a HTP.[739,741,742] Într-un SCR de 16 săptămâni, din 28 pacienți cu BPOC și HTP severă confirmată prin CCD, terapia cu sildenafil a îmbunătățit semnificativ statistic RVP și calitatea vieții.[743] Datele de registru au identificat faptul că aproximativ 30% din pacienții cu BPOC și HTP severă, predominant tratați cu IPDE5, au prezentat îmbunătățirea clasei funcționale WHO, testului de mers 6 minute și RVP față de valorile inițiale, iar pacienții ce au răspuns la tratament au prezentat o îmbunătățire a supraviețuirii fără transplant.[51,718] Cu toate acestea, în absența unor SCR mari, dovezile sunt insuficiente pentru a susține utilizarea medicației aprobate pentru HTAP la pacienții cu BPOC și HTP. Pacienții cu BPOC și HTP suspectată sau HTP severă confirmată, ar trebui referați către un centru HTP pentru luarea unor decizii individualizate.

9.2.2. Hipertensiunea pulmonară asociată cu boala pulmonară interstițială

Multiple studii de fază 2 sau 3 au investigat utilizarea ARE pentru tratamentul BPI, toate cu rezultate negative.[740,744,745] De asemenea, IPDE5 sildenafil a fost investigat în studii de fază 3 la pacienți cu BPI, tot cu rezultate negative.[746,747] Puține date din SCR sunt disponibile pentru pacienții cu HTP asociată cu BPI, iar multe dintre studiile efectuate pentru această indicație,[748,749] au suferit aceleași limitări ca și în studiile menționate anterior la pacienții cu HTP asociată cu BPOC. De menționat este faptul că au existat multiple semnale de siguranță cu privire la reacțiile adverse: ambrisentan s-a asociat cu un risc crescut de deteriorare clinică la pacienții cu BPI cu sau fără HTP,[740,750] în timp ce riociguat a fost asociat cu un risc crescut de deteriorare clinică, inclusiv un potențial de mortalitate în exces la pacienții cu HTP asociată cu pneumonie interstițială idiopatică.[181]

În schimb, rezultate promițătoare au fost obținute prin utilizarea treprostinil inhalator. Un SCR de fază 3 (INCREASE) a testat treprostinil inhalator cu o doză țintă de 72 µ administrată de 4 ori pe zi într-o populație de 326 pacienți cu HTP asociată cu BPI.[734,751] Diagonsticul de HTP a fost confirmat de CCD în primul an anterior înrolării în studiu. În săptămâna 16, testul de mers 6 minute corectat de placebo s-a îmbunătățit cu 31m cu utilizarea treprostinil inhalator. Au fost de asemenea îmbunătățiri în NT-proBNP și agravarea evenimentelor clinice, cea din urmă fiind determinată de o proporție mică de pacienți ale căror test de mers 6 minute a scăzut cu >15% din valoarea inițială.

Având în vedere impactul semnificativ chiar și al HTP non-severe la pacienții cu boală pulmonară, pacienții eligibili ar trebui referați pentru evaluarea transplantului pulmonar. La pacienții cu HTP și BPI, treprostinilul inhalator poate fi luat în considerare bazându-ne pe constatările studiului INCREASE, dar sunt necesare date suplimentare, în special pe evenimentele pe termen lung. Nu se recomandă utilizarea de rutină a altor medicamente aprobate pentru HTAP la pacienții cu BPI și HTP non-severă. Pentru pacienții cu HTP severă și/sau

disfuncție severă de VD, sau unde există incertitudine legată de utilizarea medicamentelor pentru HTP, se recomandă referarea către un centru de HTP pentru o evaluarea atentă, pentru a facilita intrarea într-un SCR și pentru considerarea individualizată a medicamentelor pentru HTAP (*Figura S3*). Datele din registru au arătat faptul că unii pacienți din grupul 3 HTP sunt tratați cu medicamente pentru HTAP, predominant cu IPDE5,[718,752,753] dar este neclar dacă și cât de mult pacienții beneficiază de acest tratament.

9.2.3. Recomandări privind utilizarea medicamentelor aprobate pentru HTAP la pacienții cu HTP asociată bolilor pulmonare

Recomandările privind utilizarea medicamentelor aprobate pentru HTAP la pacienții cu HTP asociată cu BPOC și BPI au fost stabilite bazându-se pe întrebările cheie narative 6 și 7 (*Date suplimentare, Secțiunile 9.1 și 9.2*, respectiv).

Recomandările privind utilizarea IPDE5 la pacienții cu HTP severă asociată cu BPI se bazează pe întrebarea PICO III (*Date suplimentare, Secțiunea 9.3*). Nu există date directe din SCR privind siguranța, tolerabilitatea și eficacitatea IPDE5 la pacienții cu HTP asociată cu BPI. Datele indirecte incluse în aceste ghiduri nu permit tragerea unor concluzii ferme. Având în vedere lipsa unor dovezi solide, membrii grupului de lucru nu au reușit să ofere o recomandare pentru sau împotriva utilizării IPDE5 la pacienții cu BPI și HTP severă, și se recomandă ca acești pacienți să fie referați către un centru HTP pentru luarea unor decizii individualizate.

9.2.3. Recomandări privind consumul de medicamente aprobate pentru HTAP în HTP asociată cu bolile pulmonare

Recomandările privind utilizarea medicamentelor aprobate pentru HTAP la pacienți cu HTP asociată cu BPOC și BPI au fost stabilite bazat pe întrebările narative cheie 6 și 7 (Date Suplimentare, *Secțiunile 9.1* și, respectiv, *9.2*).

Recomandările privind utilizarea iPDE5 la pacienții cu HTP severă asociată cu BPI se bazează pe întrebarea PICO III (Date Suplimentare, *secțiunea 9.3)*. Nu există date directe din RCT privind siguranța, tolerabilitatea și eficacitatea iPDE5 la pacienți cu HTP asociată cu BPI. Datele indirecte incluse în ghiduri nu permit tragerea unor concluzii ferme. Având în vedere lipsa unor dovezi solide, membrii grupului operativ s-au simțit incapabili să ofere o recomandare pentru sau împotriva utilizării iPDE5 la pacienții cu BPI și HTP severă și recomandă ca acești pacienți să fie îndrumați la un centru de HTP pentru luarea deciziilor individualizate.

Recomandări Tabelul 23 – Recomandări pentru hipertensiunea pulmonară asociată cu boala pulmonară și/sau hipoxia

Recomandări Tabelul 23A

Recomandări	Clasa[a]	Nivelul[b]
Dacă hipertensiunea pulmonară este suspectată la pacienții cu boală pulmonară, este recomandat ca ecocardiografia[c] să fie efectuată și rezultatele să fie interpretate împreună cu EAB, TFP inclusiv DLCO și imagistica CT	I	C
La pacienții cu boală pulmonară și HTP suspectată, este recomandat să se optimizeze tratamentul afecțiunii subiacente și, unde este indicat, hipoxemia, tulburările de respirație în somn și/sau hipoventilația alveolară	I	C
La pacienții cu boală pulmonară și HTP severă suspectată sau unde există incertitudini cu privire la tratamentul HTP, trimiterea către un centru de HTP este recomandată[d]	I	C
La pacienții cu boală pulmonară și HTP severă, o abordare individualizată a tratamentului este recomandată	I	C
Este recomandat să trimitem pacienții eligibili cu boală pulmonară și HTP pentru evaluare în vederea transplantului pulmonar	I	C
La pacienții cu boală pulmonară și HTP suspectată, CCD este recomandat dacă se presupune că rezultatele ajută la deciziile de management	I	C
Treprostinil inhalator poate fi luat în considerare la pacienții cu HTP asociată cu BPI[734]	IIb	B
Utilizarea ambrisentanului nu este recomandată pacienților cu HTP asociată cu FPI[740]	III	B
Utilizarea riociguatului nu este recomandată pacienților cu HTP asociată cu PII[181]	III	B
Utilizarea medicației pentru HTAP nu este recomandată pacienților cu boală pulmonară și HTP non-severă[e]	III	C

Recomandări Tabelul 23B

	GRADE			
Recomandări	**Calitatea dovezilor**	**Puterea recomandării**	**Clasa[a]**	**Nivelul[b]**
iPDE5 pot fi luați în considerare la pacienții cu HTP severă asociată cu BPI (decizie luată individual în centre de HTP)	Foarte scăzută	Condiționată	**IIb**	**C**
Utilizarea iPDE5 la pacienții cu BPI și HTP non-severă nu este recomandată	Foarte scăzută	Condiționată	**III**	**C**

BPI, boală pulmonară interstițială; CCD, cateterismul cordului drept; CT, computed tomography, tomografie computerizată; DLCO, lung diffusion capacity for carbon monoxide, capacitatea de difuziune pulmonară a monoxidului de carbon; EAB, echilibru acido-bazic; HTAP, hipertensiunea arterială pulmonară; HTP, hipertensiune pulmonară; iPDE5, inhibitori de fosfodiesterază 5; PII, pneumonie interstițială idiopatică; TFP, teste funcționale pulmonare

[a] Clasa de recomandare.

[b] Nivel de dovezi.

[c]Evaluarea ar trebui în mod ideal efectuată atunci când pacientul este stabil, deoarece exacerbările pot crește semnificativ presiunea arterială pulmonară.

[d]Aceste recomandări nu se aplică pacienților cu boală pulmonară în stadiu final care nu sunt considerați candidați pentru transplantul pulmonar.

[e]Aceasta nu include treprostinil inhalator, care poate fi luat în considerare la pacienții cu HTP asociată cu BPI indiferent de severitatea HTP.

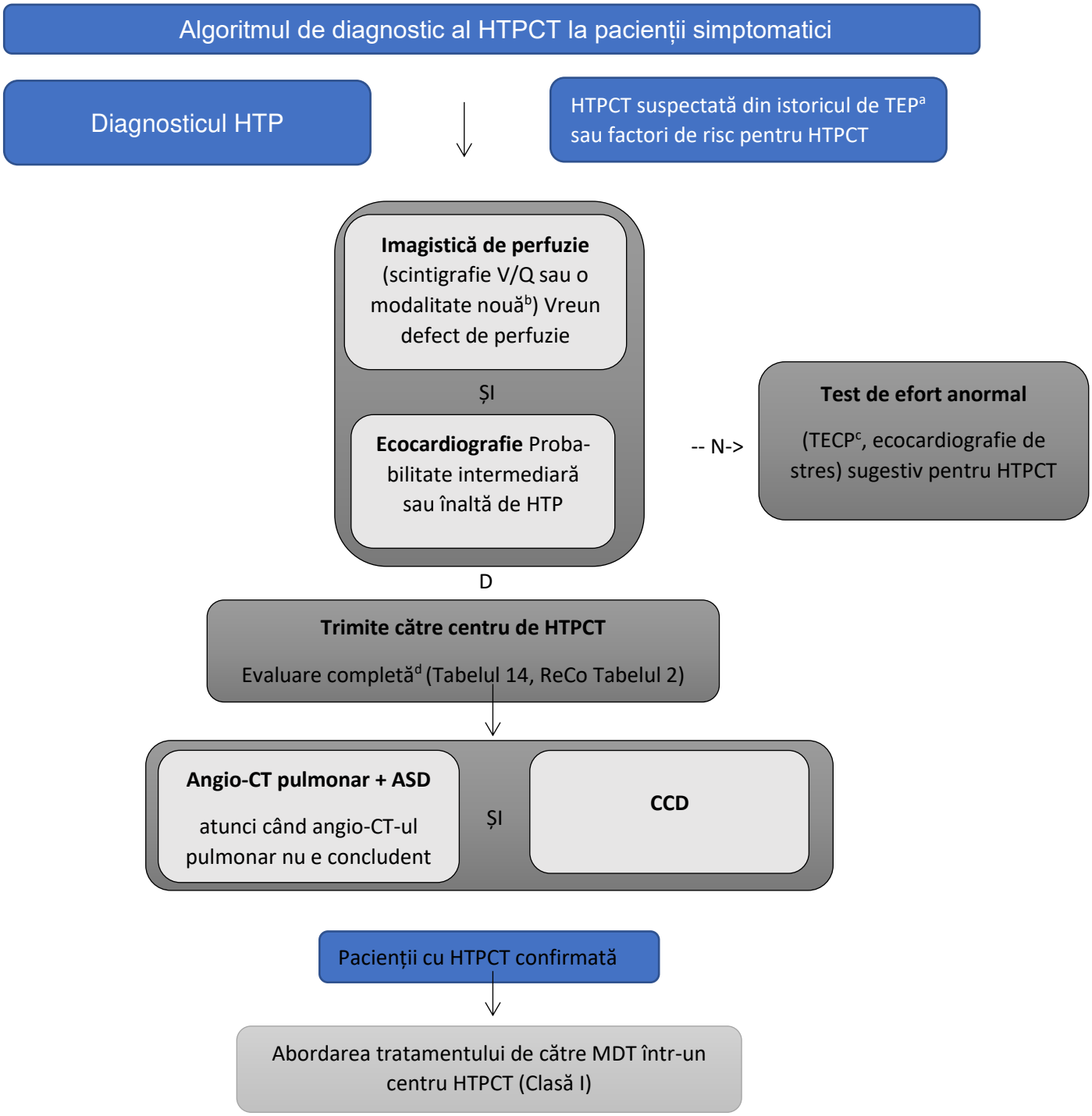


Figura 13. Strategia de diagnostic în hipertensiunea pulmonară cronică tromboembolică. ASD, angiografie cu substracție digitală; BPCT, boală pulmonară cronică tromboembolică; CCD, cateterismul cordului drept; CT, computed tomography, tomografie computerizată; D, da; EV/VCO_2, echivalenți ventilatori pentru dioxid de carbon; HTP, hipertensiune pulmonară; HTPCT, hipertensiunea pulmonară cronică tromboembolică; IRM, imagistică prin rezonanță magnetică; MDT, multidisciplinary team, echipă multidisciplinară; N, nu; PAPs, presiunea arterială pulmonară sistolică; $P_{ET}CO_2$, end-tidal partial pressure of carbon dioxide, presiunea parțială end-tidal a dioxidului de carbon; ReCo, recomandare; TCED, tomografie computerizată cu energie dual; TECP, test de efort cardiopulmonar; TEP, trombembolism pulmonar; V/Q, ventilație/perfuzie; VO_2, absorbția de oxigen; VO_2/FC, puls oxigen. [a]HTPCT suspectată din istoricul de TEP, inclusiv PAPs crescută la ecocardiografie și semne sugestive de HTPCT pe angio-CT-ul pulmonar efectuat la momentul TEP-ului acut (*Secțiunea 5.1.7*). [b]Tehnici imagistice de perfuzie – cum ar fi cartografierea substracției iodului, TCED și perfuzie IRM – sunt în acest moment în evaluare. [c]Tiparul tipic, incluzând $P_{ET}CO_2$ scăzută, EV/VCO_2 crescuți și VO_2 de vârf scăzută (*Secțiunea 5.1.11*). [d]Evaluare completă după 3 luni de terapie anticoagulantă sau mai devreme în cazul pacienților instabili sau cu deteriorare rapidă. Ideal, se efectuează angio-CT pulmonar, ASD și CCD în centre de HTPCT, dar uneori sunt efectuate și în centre HTP, în funcție de țară și organizare.

10. Hipertensiunea pulmonară cronică tromboembolică (Grupul 4)

Toți pacienții ale căror simptome pot fi atribuite obstrucției fibrotice post-tromboembolice de la nivelul AP sunt considerați ca având BPCT, cu sau fără HTP. HTPCT rămâne termenul preferat pentru pacienții cu HTP, după cum e definit în Secțiunea 3.1 (Tabelul 5).[54] Boala pulmonară cronică tromboembolică descrie pacienții simptomatici cu defecte de perfuzie la scintigrafia V/Q și cu semne de trombi cronici, organizați, fibrotici pe angio-CT-ul pulmonar sau angiografia cu substracție digitală, cum ar fi stenoze în formă de inel, pânze/fante și ocluzii totale cronice (leziuni în deget de mănușă sau leziuni conice), după cel puțin 3 luni de anticoagulare terapeutică. HTP în acest cadru nu este doar o consecință a obstrucției AP de către cheaguri fibrotice organizate; aceasta poate, de asemenea, să fie legată de microvasculopatia asociată. La acei pacienți fără HTP în repaus, dispneea ar putea fi cauzată de HTP de efort (a se vedea definiția în *secțiunea 3.1*, *Tabelul 5*) și/sau de ventilația crescută a spațiului mort.[54] Excluderea limitării ventilatorii, a decondiționării și a sindromului de hiperventilație psihogenă prin TECP și a afecțiunilor de VS – miocardice sau valvulare prin ecocardiografie, este de cea mai mare importanță atunci când se iau decizii terapeutice la pacienții cu BPCT fără HTP.

10.1. Diagnostic

Hipertensiunea pulmonară tromboembolică cronică este o cauză frecventă si importantă a HTP, cu o strategie distinctă de management. Astfel, posibilitatea de HTPCT ar trebui luată în considerare cu atenție la toți pacientii cu HTP (*Figura 13*). În context de TEP acut, HTPCT ar trebui luată în considerare: (1) dacă semnele radiologice (detaliate în *Secțiunea 5.1.7*) sugerează HTPCT pe angio-CT-ul efectuat pentru a diagnostica TEP,[112] și/sau dacă PAPs estimată este >60 mmHg[112] pe ecocardiogramă; (2) când dispneea sau limitările funcționale persistă în evoluția clinică post-TEP;[754] și (3) la pacienții asimptomatici cu factori de risc pentru HTPCT sau un scor mare de predicție pentru HTPCT.[755] Condiții clinice precum dispozitive intravasculare permanente (pacemaker, linii centrale pe termen lung, șunturi ventriculo-atriale), boli inflamatorii intestinale, trombocitemie esențială, policitemie vera, splenectomie, sindromul antifosfolipidic, substituția in doze mari cu hormoni tiroidieni și malignitatea sunt factori de risc pentru HTPCT.[54,103,756].

Cauze alternative ale obstrucției AP (incluse și în grupul 4 al clasificării HTP) - inclusiv sarcoame de AP, alte tumori maligne (de exemplu, carcinom renal, carcinom uterin și tumori ale celulelor germinale ale testicului), tumori benigne (de exemplu, leiomiom uterin), arterită fără BȚC, stenoze de AP congenitale sau dobândite, paraziți (chist hidatic) și embolia cu corp străin — trebuie luate în considerare în diagnosticul diferențial al BPCT.[757] Pot fi explorate prin imagistică suplimentară specifică, cum ar fi tomografia cu emisie de pozitroni 18F-2-fluor-2-deoxi-D-glucoză (PET), care poate oferi informații suplimentare când se suspectează sarcomul de AP.[758]

Scintigrafia de ventilație/perfuzie[207] rămâne cel mai eficient instrument de excludere a bolii pulmonare cronice tromboembolice. Tehnici alternative de imagistică de perfuzie – cum ar fi iodine substraction mapping, tomografia computerizată cu energie dual și perfuzia IRM – au numeroase avantaje teoretice față de V/Q, dar sunt mai dificile din punct de vedere tehnic și mai scumpe, au o disponibilitate limitată și, în prezent, nu au validare multicentrică.

Angio-CT-ul pulmonar cu reconstrucție biplanară este utilizat pe scară largă pentru diagnosticarea bolii pulmonare cronice tromboembolice și evaluarea operabilității, dar un angio-CT pulmonar negativ, chiar dacă de înaltă calitate, nu exclude BPCT, deoarece boala distală poate fi omisă. Angiografia digitală cu substracție este încă folosită pentru a evalua opțiunile de tratament atunci când angio-CT-ul este neconcludent. Angiografia segmentară selectivă, TC cone-beam și TC area detector permit o vizualizare mai precisă a vascularizației subsegmentare și sunt utile pentru ghidarea procedurală a APB. Beneficiile noilor tehnologii necesită validare în studii prospective înainte de a fi recomandate pentru utilizarea clinică de rutină; un studiu multicentric mare european este în curs de desfășurare.[759]

10.2. Tratamentul

Algoritmul de tratament al HTPCT include o abordare multimodală a combinației dintre EAP, APB și terapii medicale pentru a ținti leziunile anatomice mixte: proximale, distale, și, respectiv, microvasculopatia (*Figurile 14* și *15*).

Măsurile generale recomandate pentru HTP se aplică și pentru HTPCT, inclusiv antrenamentul supravegheat de exerciții fizice, care este eficient și sigur la pacienții cu HTPCT inoperabili,[760] precum și precoce după EAP.[76]

Pacienților cu HTPCT li se recomandă anticoagularea terapeutică pe tot parcursul vieții, deoarece tromboembolismul pulmonar recurent însoțit de rezoluția insuficientă a cheagurilor sunt caracteristici fiziopatologice cheie ale acestei boli. Nu există studii clinice randomizate în HTPCT cu oricare dintre anticoagulantele aprobate; cu toate acestea, în ciuda acestei lipse de dovezi, AVK sunt recomandate de către experți și sunt utilizate pe scară largă ca terapie de fond pentru pacienții cu HTPCT. Mai recent, NOAC au fost frecvent folosite ca alternative la AVK, din nou, lipsind dovezile din studii randomizate. O serie de cazuri retrospective din Marea Britanie și un registru prospectiv multicentric (EXPERT) au arătat rate comparabile de sângerare pentru AVK și

NOAC în HTPCT, dar ratele de tromboembolie venoasă recurentă au fost mai mari la cei care au primit NOAC.[762.763] La pacienții cu sindrom antifosfolipidic (10% din populația cu HTPCT), se recomandă AVK. [103.764.765] Screeningul pentru sindromul antifosfolipidic ar trebui să fie efectuat la momentul diagnosticului HTPCT. În lipsa oricărei dovezi în favoarea sau împotriva anticoagulării prelungite la pacienții cu BPCT fără HTP, decizia terapiei anticoagulante pe termen lung este una individualizată. Se recomandă atunci când riscul de recidivă a TEP este intermediar sau ridicat, urmând Ghidul ESC/ERS din 2019 pentru diagnosticul și managementul emboliei pulmonare acute (*Tabelul 11*).[103]

10.2.1. Tratamentul chirurgical

EAP chirurgicală este tratamentul de elecție pentru pacienții cu leziuni abordabile ale AP.[102] Întrucât intervenția chirurgicală poate normaliza hemodinamica pulmonară (65% scădere a rezistențelor vasculare pulmonare)[766] și capacitatea funcțională, o echipă multidisciplinară de experți, inclusiv un chirurg de EAP cu experiență (la fața locului sau colaborarea strânsă) este obligatorie pentru evaluarea operabilității și luarea deciziilor de tratament final.[102]

Operabilitatea se bazează pe experiența echipei, accesibilitatea leziunilor AP, corelația între severitatea HTP și gradul obstrucțiilor AP și comorbiditățile.767 Tehnica chirurgicală este complexă, dar bine standardizată cu peste 30 de ani de experiență. Este formată dintr-o endarterectomie bilaterală completă a arterelor pulmonare până la nivelurile segmentare și subsegmentare, în faze de stop circulator hipotermic profund (*Figura 15*).[767,768] În centrele de HTPCT, rezultatele chirurgicale sunt favorabile, cu rate de mortalitate perioperatorie mai mici de 2,5% datorită îmbunătățirii managementului complicațiilor cardiace și pulmonare și utilizarea bine stabilită a ECMO.[768] HTP postoperatorie se observă frecvent (25%),[766], dar rezultatele pe termen lung după intervenția chirurgicală de EAP sunt excelente în ceea ce privește supraviețuirea (în medie 90% la 3 ani) și calitatea vieții,[769–771] chiar și la pacienții cu obstrucții distale ale AP.[772] Pe de altă parte, pacienții cu boală proximală operabilă care refuză intervenția chirurgicală au un rezultat slab pe termen lung, cu o supraviețuire la 5 ani de 53% față de 83% la pacienții supuși EAP.[773] Prin urmare, EAP ar trebui să fie oferită tuturor pacienților operabili cu un raport risc:beneficiu favorabil, ideal în urma unei discuții personale între pacient și chirurgul de EAP.[102]

Pacienți simptomatici selectați cu BPCT fără HTP pot fi tratați cu succes prin EAP, cu îmbunătățiri clinice și hemodinamice în repaus și la efort.[135.774] Acești pacienți necesită o discuție atentă pentru a echilibra riscul și beneficiul.

10.2.2. Terapia farmacologică

Pentru a gestiona componenta microvasculară a HTPCT (*Figura 15*), terapiile medicale au fost utilizate off-label pe baza studiilor necontrolate și/sau a aprobărilor regionale. Între timp, trei studii randomizate au fost conduse cu succes. Primul studiu de fază 3 a investigat eficacitatea riociguatului la pacienții cu HTPCT inoperabili sau cei cu HTP persistentă/recurentă după EAP.[775] Riociguat, după 16 saptămâni de terapie, a îmbunătățit DM6M și a redus RVP cu 31% comparativ cu placebo și este aprobat pentru această indicație. Treprostinil s.c. a fost investigat într-un TCR de fază 3, care a arătat o îmbunătățire DM6M în săptămâna 24 la pacienții cu HTPCT inoperabili sau cei cu HTP persistentă/recurentă după EAP primind o doză mare comparativ cu o doză mică;776 treprostinilul s.c. este aprobat pentru această indicație. Într-un studiu de fază 2 care a inclus numai pacienți cu HTPCT inoperabili, macitentan 10 mg a îmbunătățit RVP și DM6M față de placebo la 16 și, respectiv, 24 de săptămâni.777 Un studiu clinic randomizat de fază 3 este în desfășurare pentru a evalua siguranța și eficacitatea macitentanului 75 mg în HTPCT inoperabilă sau HTPCT persistentă/recurentă (NCT04271475). Alte terapii medicale—iPDE5 (de exemplu, sildenafil) și ARE (de ex. bosentan) - au fost utilizate off-label, deoarece eficacitatea lor în HTPCT nu a fost dovedită în TCR sau în date de registru.[769.778.779] Cu toate acestea, terapia combinată orală, inclusiv iPDE5 și ARE, este practică obișnuită la pacienții cu HTPCT cu disfuncție hemodinamică severă.[780]

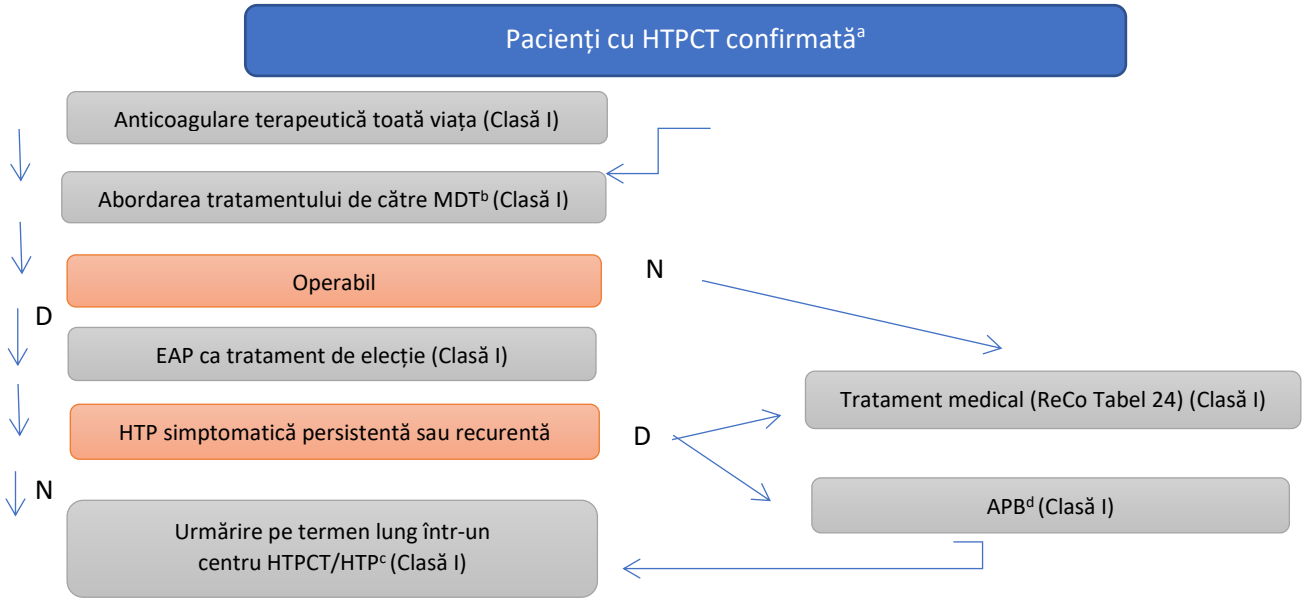


Figura 14. Strategia de management în hipertensiunea pulmonară cronică tromboembolică. APB, angioplastia pulmonară cu balon; BPCT, boală pulmonară cronică tromboembolică; D, da; EAP, endarterectomie pulmonară; HTAP, hipertensiunea arterială pulmonară; HTP, hipertensiune pulmonară; HTPCT, hipertensiunea pulmonară cronică tromboembolică; MDT, multidisciplinary team, echipă multidisciplinară; N, nu; ReCo, recomandare; RVP, rezistența vasculară pulmonară; UW, unități Wood. [a]Pacienți simptomatici selectați cu BPCT fără HTP pot fi de asemenea tratați cu APB și EAP. [b]Întâlnirile MDT pot fi virtuale. [c]Abordarea tratamentului poate diferi în funcție de nivelul de expertiză în EAP și APB. [d]Pentru pacienții inoperabili cu RVP> 4 UW, tratamentul medicamentos poate fi luat în considerare înainte de APB; există date limitate despre APB ca primă linie de tratament.

10.2.3. Tratamentul intervențional

APB (*Figura 15*) a devenit un tratament stabilit pentru pacienții selectați cu HTPCT inoperabili sau cu HTP persistentă/recurentă după EAP, îmbunătățind hemodinamica (scăderea RVP cu 49–66%), funcția inimii drepte și capacitatea de efort.[781–794] Rezultatele pe termen lung sunt promițătoare, dar dovezile sunt încă rare.[795]

Se preferă o procedură intervențională în etape cu un număr limitat de segmente dilatate ale AP per sesiune.[102,788] Numărul de sesiuni necesare și rezultatele hemodinamice depind de experiență.[781] Deși APB este eficientă, este asociată cu complicații grave, care pot fi fatale. Complicațiile procedurale și post-intervenționale includ leziuni vasculare din cauza perforației de către firul ghid și leziuni pulmonare cu hemoptizii și/sau hipoxie.[102,781,796,797] Ca și în cazul tuturor procedurilor intervenționale, s-a observat o curbă semnificativă de învățare, cu reducerea ratelor de complicații în timp;[781]prin urmare, această procedură trebuie efectuată în centre de HTPCT cu volum mare. Deoarece ratele complicațiilor intervenționale pot fi reduse de către tratamentul farmacologic prealabil, pacienții cu RVP>4 WU trebuie tratați înainte de APB (*Figura 15*).[798]

Pacienți simptomatici selectați cu BPCT fără HTP și leziuni segmentare/subsegmentare pot fi tratați cu succes prin APB, cu ameliorări clinice și hemodinamice în repaus și la efort.[799] Datele preliminare privind denervarea arterei pulmonare indică îmbunătățirea capacității de efort și a hemodinamicii pulmonare la pacienții cu HTP persistentă după EAP;[800] noi confirmări sunt așteptate.

10.2.4. Tratamentul multimodal

Terapia multimodală, incluzând intervenția chirurgicală, tratamentul farmacologic și intervențional este oferită pacienților selectați cu HTPCT (*Figura 15*).[102]

Utilizarea terapiei medicale la pacienții cu RVP ridicată preoperatorie pentru îmbunătățirea hemodinamicii pulmonare înainte de EAP este o practică comună dar încă controversată, deoarece se consideră amânarea recomandării chirurgicale în timp util și deci a tratamentului definitiv.[801–803]

O proporție semnificativă a pacienților simptomatici pot avea HTP persistentă sau recurentă după EAP, care pot beneficia, de asemenea din terapii medicale și/sau intervenționale (*Figura 15*).[804–806] O PAPm ≥30 mmHg a fost asociată cu inițierea tratamentului medical post-EAP și o PAPm ≥38 mmHg și RVP ≥5 WU cu supraviețuire pe termen lung mai proastă.[806]

Unii pacienți cu HTPCT pot prezenta leziuni anatomice mixte, cu leziuni accesibile chirurgical la un plămân și leziuni inoperabile la celălalt plămân. Astfel de pacienți ar putea beneficia de o abordare combinată cu APB (înainte sau în același timp cu chirurgia) și EAP pentru a reduce riscul chirurgical și a îmbunătăți rezultatul final.[807]

Recomandările privind APB și terapia medicală la pacienți inoperabil cu HTPCT au fost stabilite în întrebarea din cheia narativă 8 (*Date suplimentare*, *Secțiunea 10.1*).

Recomandarea privind utilizarea terapiei medicale înainte de tratamentul intervențional la pacienții cu HTPCT care sunt considerați inoperabili dar candidați pentru APB, se bazează întrebarea IV PICO (*Date suplimentare*, *secțiunea 10.2*). Dovezile incluse sugerează că pretratamentul îmbunătățește hemodinamica pulmonară și siguranța procedurii. Acest lucru este confirmat de experiența clinică a membrilor Task Force. Cu toate acestea, din cauza siguranței reduse a dovezilor, recomandarea este condiționată.

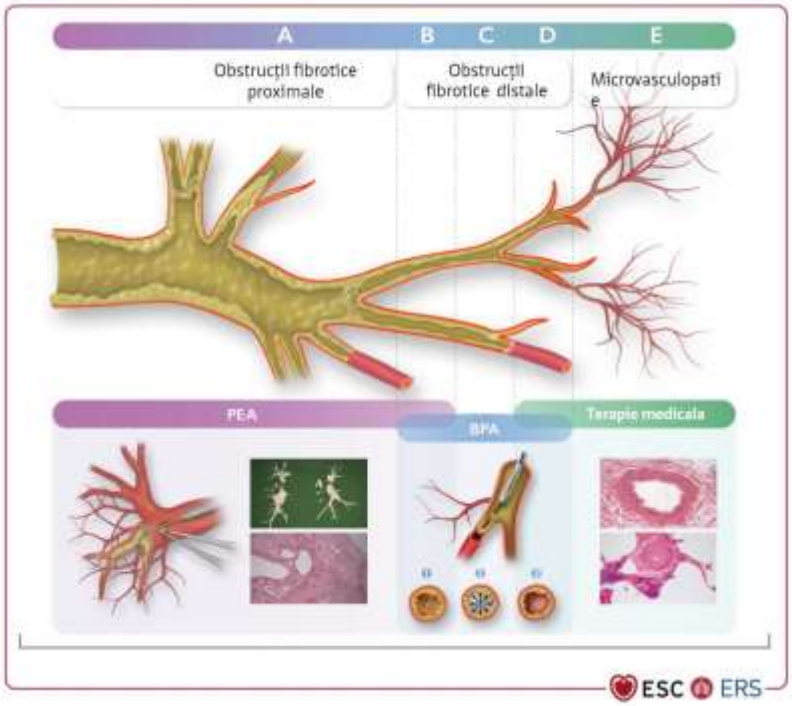


Figura 15. Se deschide AP dreaptă și se introduce disectorul de aspirație între peretele arterei și fibroză. Urmărind interiorul arterei până la niveluri segmentare și subsegmentare, materialul fibrotic este ulterior eliberat de la nivelul peretelui și îndepărtat cu pense. (A) dreapta jos: specimen EAP cu „tails" la ramurile subsegmentare ale AP; secțiune transversală a leziunii trombotice parțial organizate și permeabilizate a AP mare disecată în timpul EAP. (B, C, D) Firul este introdus între materialul fibrotic (1), apoi balonul este umflat, ducând la o ruptură a pânzei (2). Materialul fibrotic este atașat la peretele vasului (3). (E) AP musculară mică care prezintă excentric fibroză intimală care implică îngroșarea și proliferarea intimală - țintă pentru terapiile medicale.

10.2.5. Urmărirea

Indiferent de rezultatul EAP sau APB, pacienții ar trebui să fie în mod regulat urmăriți, inclusiv prin evaluare invazivă cu CCD la 3-6 luni după intervenție, permițând luarea în considerare a abordării unui tratament multimodal. După un tratament de succes, urmărirea anuală neinvazivă, inclusiv cu ecocardiografie și o evaluare a capacității de efort, este indicată deoarece a fost descrisă HTP recurentă (*Figura 14*).[806]

Evaluarea riscului cu scorul de risc ESC/ERS sau REVEAL dezvoltat pentru HTAP a fost validat la pacienții cu HTPCT tratați medical,[300,808,809] dar nu se știe dacă utilizarea sa are vreo implcare terapeutică sau afectează evoluția.

Nu există date sau un consens despre care este ținta terapeutică după EAP/APB sau terapia medicală în HTPCT. Majoritatea experților acceptă obținerea unei clase funcționale bune (OMS-CF I–II) și/sau normalizare sau aproape normalizare a hemodinamicii în repaus, evidențiată prin CCD la 3–6 luni post-procedură (EAP sau ultima APB) și îmbunătățirea calității vieții.

Recomandări Tabelul 24 – Recomandări pentru hipertensiunea pulmonară cronică tromboembolică și boala pulmonară cronică tromboembolică fără hipertensiune pulmonară

Recomandări Tabelul 24A

Recomandarea	Clasa[a]	Nivelul[b]
HTPCT		
Anticoagularea în doze terapeutice pe tot parcursul vieții este recomandată tuturor pacienților cu HTPCT[762]	I	C
Testarea pentru sindromul antifosfolipidic este recomandată tuturor pacienților cu HTPCT	I	C
Pacienților cu HTPCT și sindrom antifosfolipidic, anticoagularea cu AVK este recomandată[103,764,765]	I	C
Este recomandat ca toți pacienții cu HTPCT să fie revăzuți de către o echipă de HTPCT pentru evaluarea managementului multimodal[54]	I	C
EAP este recomandată ca tratament de elecție pentru pacienții cu HTPCT și obstrucții fibrotice la nivelul arterelor pulmonare accesibile chirurgical[54,102]	I	B
APB este recomandată pacienților care sunt tehnic inoperabili sau au HTP reziduală după EAP și obstrucții distale potrivite pentru APB[54,102,783,784,789,793,798,811]	I	B
Riociguat este recomandat pentru pacienții simptomatici cu HTPCT inoperabili sau HTP persistentă sau recurentă după EAP[775]	I	B
Urmărirea pe termen lung este recomandată după EAP sau APB, de asemenea și pentru pacienții cu HTPCT stabilizați sub tratament medicamentos[782,805,806,812]	I	C
O abordare multimodală ar trebui luată în considerare pentru pacienții cu HTP persistentă după EAP și pentru pacienții cu HTPCT inoperabili[804,805,812]	IIa	C
Treprostinil s.c.pot fi luați în considerare la pacienții în CF-OMS III-IV cu HTPCT inoperabilă sau HTP persistentă/recurentă după EAP[776]	IIb	B
Utilizarea off-label a medicamentelor aprobate în HTAP pot fi luate în considerare pentru pacienții simptomatici inoperabili cu HTPCT[55,777-779,801,803]	IIb	B
Pentru pacienții cu HTPCT inoperabili, o combinație dintre GCs/iPDE5, ARE,[777] sau analogi de prostaciclină parenterali[776] poate fi luată în considerare	IIb	C
APB poate fi luată în considerare pentru pacienții tehnic inoperabili cu o proporție mare de boală distală și un raport risc:beneficiu nefavorabil pentru EAP	IIb	C
BPCT fără HTP		
Pentru pacienții cu BPCT fără HTP, tratamentul anticoagulant pe termen lung poate fi luat în considerare într-o manieră individualizată[c]	IIa	C
EAP și APB pot fi luate în considerare pentru pacienți simptomatici selectați cu BPCT fără HTP	IIa	C

Recomandări Tabelul 24B

	GRADE			
Recomandări	**Calitatea dovezilor**	**Puterea recomandării**	**Clasa[a]**	**Nivelul[b]**
Pentru pacienții cu HTPCT care sunt candidați pentru APB, tratamentul medical ar trebui luat în considerare înainte de intervenție[798]	Foarte scăzută	Condiționată	IIa	B

APB, angioplastia pulmonară cu balon; ARE, antagoniști de receptori de endotelină; AVK, antagonist de vitamină K; BPCT, boală pulmonară cronică tromboembolică; CF-OMS, clasa funcțională a Organizației Mondiale a Sănătății; EAP, endarterectomie pulmonară; GCs, guanilat ciclază solubilă; HTAP, hipertensiunea arterială pulmonară; HTP, hipertensiune pulmonară; HTPCT, hipertensiunea pulmonară cronică tromboembolică; iPDE5, inhibitori de fosfodiesterază 5; s.c., subcutanat; TEP, trombembolism pulmonar.

[a]Clasa de recomandare.

[b]Nivel de dovezi.

[c]Tratamentul anticoagulant pe termen lung este recomandat când riscul de recurență al TEP este intermediar sau înalt[103] sau când nu există istoric de trombembolism venos.

10.3. Echipa de hipertensiune pulmonară cronică tromboembolică și criterii de experiență

Pentru a optimiza rezultatele pacienților, centrele de HTPCT ar trebui să îndeplinească criteriile pentru un centru HTP (*Secțiunea 12*) și să aibă o echipă multidisciplinară de HTPCT formată dintr-un chirurg de EAP, intervenționist pentru APB, specialist în HTP și radiolog toracic, instruiți în centre de mare volum de EAP și/sau APB. Echipa ar trebui să se întâlnească în mod regulat pentru a revizui noile recomandări și a urmări cazurile post-tratament. În mod ideal, centrele HTPCT ar trebui să aibă activități de EAP (>50/an)[810] și APB (>30 pacienți/an sau >100 proceduri/an),[781] deoarece aceste cifre au fost asociate cu un rezultat mai bun. Centrele HTPCT ar trebui să trateze și medical pacienții urmăriți. Pe baza cerințelor regionale, aceste numere ar putea fi ajustate pentru populația țării, în mod ideal concentrând îngrijirea și expertiza în centre cu volum mare.

11. Hipertensiunea pulmonară cu mecanisme neclare și/sau multifactoriale (grupa 5)

Hipertensiunea pulmonară cu mecanisme neclare și/sau multifactoriale (*Tabelul 24*) include mai multe afecțiuni care pot fi complicate prin implicare vasculară pulmonară complexă și uneori suprapusă. Deși grupa 5 de HTP reprezintă forme mai puțin studiate de HTP, aceasta constituie o parte semnificativă a poverii de HTP la nivel mondial.[1] Grupa 5 de HTP include: tulburări hematologice, precum siclemie și neoplasme mieloproliferative cronice; tulburări sistemice, cum ar fi sarcoidoza; boli metabolice, cum ar fi bolile de stocare a glicogenului; și altele, cum ar fi insuficiența renală cronică, microangiopatie pulmonară trombotică tumorală și mediastinită fibrozantă. O caracteristică comună a acestor boli este că mecanismele de HTP sunt slab înțelese și factorii contributivi pot include, individual sau în asociere: vasoconstricție pulmonară hipoxică, remodelare vasculară pulmonară, tromboză, distrugere fibrotică și/ sau compresie extrinsecă a vascularizației pulmonare, vasculită pulmonară, insuficiență cardiacă cu debit crescut și IC stângă. Acești pacienți necesită o evaluare atentă și tratamentul ar trebui direcționat către afecțiunea de bază.

11.1. Afecțiunile hematologice

În hemoglobinopatii și anemii hemolitice cronice, inclusiv siclemie, HTP reprezintă o cauză majoră de morbiditate și mortalitate. Prevalența HTP confirmată prin CCD a fost de 6-10% în studiile pe pacienți adulți cu siclemie stabilă.[93,94,813] Pacienți cu siclemie cu HTP precapilară sunt mai frecvent homozigoți pentru hemoglobina S, în timp ce unii au S-β0 talasemie (S-β0 thal) sau hemoglobină siclemică.[814] Leziunile trombotice sunt o componentă majoră a HTP-ului legat la siclemie, mai frecvent în hemoglobină siclemică.[814] Pacienți cu HTP și siclemie ar trebui să fie urmăriți de către echipe multidisciplinare de siclemie și HTP, deoarece tratamentul anemiei este o parte cheie a managementului.[814]. Există o lipsă de date care să susțină utilizarea medicamentelor din HTAP la pacienții cu HTP asociată siclemiei. Într-un studiu efectuat la pacienți cu siclemie cu VRT ≥2,7 m/s și DM6M de 150–500 m, sildenafil nu a arătat niciun efect terapeutic asupra DM6M, a VRT sau NT-proBNP, dar pare să crească ratele de spitalizare pentru durere.[815] Dovezile preliminare susțin beneficiile pe termen scurt și lung ale transfuziilor cronice de sânge la pacienții cu complicații precapilare ale HTP din siclemie.[81] HTP precapilară care complică siclemia are un impact important asupra supraviețuirii, cu o rată globală de deces de 2,0–5,3% în diferite populații cu urmărire similară (26 luni și 18 luni, respectiv).[94,817] În β-talasemie, evaluarea hemodinamică invazivă a confirmat HTP precapilară în 2,1% din cazuri, în timp ce tipul post-capilar a fost găsit în 0,3%.[818] Potențialele strategii de tratament sunt în așteptarea unei înțelegeri îmbunătățite a mecanismelor fiziopatologice. În sferocitoză, splenectomia este un factor de risc pentru HTPCT.[819]

La pacienții cu tulburări mieloproliferative cronice au fost descrise cauze multiple ale HTP.[820] În leucemia mieloidă cronică, creșterea în dimensiuni a splinei și anemia pot da naștere sindromului hiperkinetic. Hepatosplenomegalia poate provoca, de asemenea, hipertensiune porto-pulmonară. Cazuri de hipertensiune arterială pulmonară asociată medicamentelor sau toxinelor potențial reversibile au fost descrise la dasatinib, bosutinib, și ponatinib. În policitemia vera și trombocitemia esențială, există un risc crescut de boală tromboembolică venoasă și HTPCT; în plus, tromboza din venele hepatice poate duce la sindromul Budd-Chiari și la hipertensiunea porto-pulmonară ulterioară. Hematopoieza extramedulară pulmonară care complică mielofibroza idiopatică sau secundară poate contribui, de asemenea, la dispnee și HTP.

Grupa 5 de HTP poate fi descrisă și în alte tulburări hematologice, cum ar fi imunodeficiența comună variabilă; boala asociată imunoglobulinei G4 (IgG4); boala Castleman; și sindromul cu polineuropatie, organomegalie, endocrinopatie, imunoglobuline monoclonale, modificări ale pielii (POEMS).[821–823]

11.2. Bolile sistemice

Prevalența raportată a HTP la pacienții cu sarcoidoză este de 6-20%.[824] Cauzele sunt multifactoriale, incluzând fibroza pulmonară, granuloamele de la nivelul AP și/sau a venelor pulmonare, mediastinita fibrozantă și/sau compresia extrinsecă de către ganglioni limfatici, vasculita pulmonară, HTPCT și hipertensiunea porto-pulmonară. Este asociată cu o morbiditate importantă și creșterea mortalității comparativ cu sarcoidoza fără HTP.[58,825] Într-un registru, factorii asociați independent cu evoluția au inclus parametri fiziologici (volum expirator forțat în 1 s/raportul dintre CVF și DLCO) și funcționali (DM6M).[58] Într-un studiu mare al HTP severe asociată sarcoidozei, medicamentele folosite în HTAP au îmbunătățit hemodinamica pulmonară pe termen scurt, dar fără ameliorare a DM6M.[59] Studiile clinice randomizate mici au sugerat eficacitatea medicamentelor din HTAP la acești pacienți, ceea ce necesită confirmare în studii mai mari.[826] Corticosteroizii sau terapia imunosupresoare pot îmbunătăți hemodinamica la pacienții selecționați cu boală granulomatoasă activă. De remarcat, când se suspectează compresia vasculară pulmonară (mediastinita fibrozantă și/sau compresia extrinsecă de către ganglionii limfatici), rezultatele de la angiografia pulmonară și scanările PET oferă informații suplimentare care justifică abordările endovasculare și/sau antiinflamatoare. Supraviețuirea pe termen lung rămâne scăzută în HTP asociată sarcoidozei, ceea ce face ca transplantul pulmonar să fie o opțiune rezonabilă pentru cazurile severe selectate.

În histiocitoza pulmonară cu celule Langerhans, capacitatea redusă de efort nu pare să se datoreze limitării ventilatorii, ci poate fi legată de disfuncția vasculară pulmonară. La 29 de pacienți cu HTP asociată cu histiocitoza pulmonară cu celule Langerhans, medicamentele din HTAP au îmbunătățit hemodinamica fără a reduce nivelurile de oxigen.[827]

Hipertensiunea pulmonară asociată cu neurofibromatoza de tip 1 este o complicație rară dar severă, caracterizată de

predominanța sexului feminin (raportul femei:bărbați este 3.9:1.[828] La acești pacienți există afectări specifice vasculare pulmonare și în ciuda potențialului beneficiu pe termen scurt al tratamentului din HTAP, prognosticul rămâne slab și ar trebui luat în considerare transplantul pulmonar la pacienți selectați cu boală severă. În prezența dispneei este necesar screeningul pentru boală pulmonară interstițială prin TC nativă și pentru HTP prin ecocardiografie.[828]

11.3. Afecțiunile metabolice

Bolile de stocare a glicogenului sunt determinate de alterarea genetică a metabolismului glicogenului și raportări de cazuri de HTP au fost legate de bolile de stocare a glicogenului tipul 1 și tipul 2.[829] Apariția HTP a fost descrisă predominant în boala de stocare a glicogenului tipul 1, în cazul căreia ar putea fi parțial datorată aminelor vasoconstrictoare, cum ar fi serotonina. Medicamentele pentru HTAP au fost folosite în unele cazuri.[830]

Pacienții netratați cu boală Gaucher pot dezvolta HTP, care este cauzată de o combinație de factori, inclusiv asplenia, blocarea vascularizației de către macrofage anormale și remodelarea vasculară pulmonară. Tratamentul cu terapie de substituție enzimatică poate îmbunătăți HTP.

11.4. Insuficiența renală cronică

Deși este recunoscută în mod obișnuit în insuficiența renală cronică, patogeneza HTP rămâne puțin înțeleasă și este observată la pacienți înainte și în timpul diferitelor modalități de dializă.[831] Un studiu recent de CCD, pe 3504 pacienți cu boală cronică de rinichi a constatat că HTP combinată pre- și postcapilară a fost fenotipul cel mai comun și cu cea mai mare mortalitate.[832] HTP postcapilară a fost descrisă la 65% dintre pacienții care primesc hemodializă și la71% dintre pacienții fără substituție renală.[833]

11.5. Microangiopatia trombotică tumorală pulmonară

Microangiopatia trombotică tumorală pulmonară descrie microemboli de celule tumorale cu remodelare ocluzivă fibrointimală în AP mici, venele pulmonare și vasele limfatice. Este o cauză rară a HTP, care apare datorită a multiple mecanisme, dar probabil rămâne subdiagnosticată, după cum reiese din constatările de pe autopsii.[834] Tulburarea este asociată cu carcinoame, în special carcinomul gastric. Ocluzia progresivă a vaselor în cele din urmă duce la HTP, care este adesea severă, cu debut brusc, rapid progresivă și însoțită de hipoxemie progresivă. TC de torace poate arăta arii în geam mat și îngroșări septale (mimând boala venoocluzivă pulmonară).

11.6. Mediastinita fibrozantă

Mediastinita fibrozantă este cauzată de proliferarea țesutului fibros în mediastin, care înglobează organele mediastinale și comprimă structurile bronhovasculare mediastinale.[835] HTP pre- sau post-capilară poate complica cursul mediastinitei fibrozante prin compresia extrinsecă a AP și/sau a venelor pulmonare. Mediastinita fibrozantă poate fi idiopatică sau determinată de iradiere, infecții (tuberculoză, histoplasmoză) și boli sistemice, cum ar fi sarcoidoza și boala legată de IgG4, o boală fibroinflamatorie caracterizată prin niveluri serice crescute de IgG4 cu infiltrarea celulelor plasmatice IgG4+ și fibroză severă în țesuturile afectate. [821] Tratamentul trebuie direcționat către afecțiunea de bază. Nu a fost descrisă nicio îmbunătățire clinică clară cu medicamentele pentru HTAP. Au fost propuse proceduri chirurgicale și endovasculare de dezobstrucție sau bypass al compresiilor arteriale și/sau venoase.

În absența studiilor clinice randomizate pozitive care studiază utilizarea medicamentelor din HTAP pentru tratarea grupului 5 de HTP, tratarea afecțiunii de bază rămâne standardul de îngrijire.[836] Este important de știut că unele dintre bolile descrise în *Tabelul 24* pot avea o componentă venoasă pulmonară care ar putea fi agravată cu medicamentele pentru HTAP, ceea ce implică faptul că utilizarea off-label a medicamentelor aprobate pentru HTAP ar trebui luată în considerare cu mare prudență sau chiar deloc. În prezent, studii clinice randomizate, placebo controlate, recrutează subgrupuri de HTP bine fenotipate, cu mecanisme neclare și/sau multifactoriale, cum ar fi HTP asociată sarcoidozei.

Tabelul 24. Hipertensiunea pulmonară cu mecanisme neclare/multifactoriale

Afecțiuni asociate cu hipertensiunea pulmonară	
1 Afecțiuni hematologice	Anemia hemolitică cronică genetică sau dobândită • Siclemia • Beta-Talasemia • Sferocitoza • Stomatocitoza • Bolile autoimune Afecțiunile autoimune cronice • Leucemia mieloidă cronică • Policitemia vera • Mielofibroza idiopatică • Trombocitopenia esențială • Altele
2 Afecțiuni sistemice	Sarcoidoza Histiocitoza pulmonară cu celule Langerhans Neurofibromatoza de tip 1
3 Afecțiuni metabolice	Boli de stocare a glicogenului Boala Gaucher
4 Insuficiența renală cronică cu/fără hemodializă	
5 Microangiopatia trombotică tumorală pulmonară	
6 Mediastinita fibrozantă	

12. Definiția unui centru de referință de hipertensiune pulmonară

Deși HTP nu este o afecțiune neobișnuită, formele severe de HTP, în special HTAP și HTPCT, necesită un management foarte specializat. Din moment ce centrele medicale cu echipe multidisciplinare și un volum mare de pacienți oferă în general cel mai bun standard de îngrijire, lucru care se traduce în rezultate clinice mai bune, înființarea de centre de HTP este clinic și economic de dorit și este susținută de organizații de pacienți și societăți științifice. Scopurile unui centru de HTP sunt: să primească noi cazuri; să evalueaze și să investigheze cauza HTP; să fenotipeze cu atenție și să gestioneze de rutină pacienți cu abordări medicale, intervenționale și chirurgicale; să colaboreze cu alți furnizori de servicii medicale pentru a obține cele mai bune rezultate pentru pacienți; să desfășoare activitate de audit (raportarea mixului de cazuri și a indicatorilor de calitate); și să fie implicat în cercetarea clinică și translațională, și educație. Cerințele—cuprinzând definiția, structura multidisciplinară, numărul de cazuri, procedurile și nivelurile de personal, precum și abilitățile și resursele sunt necesare într-un centru de referință HTP — sunt descrise mai jos și în *Figura 16*. Criteriile pentru centrele de pediatrie și centrele de HTPCT sunt descrise în altă parte (*Secțiunile 7.8.3* și *10.3*, respectiv).

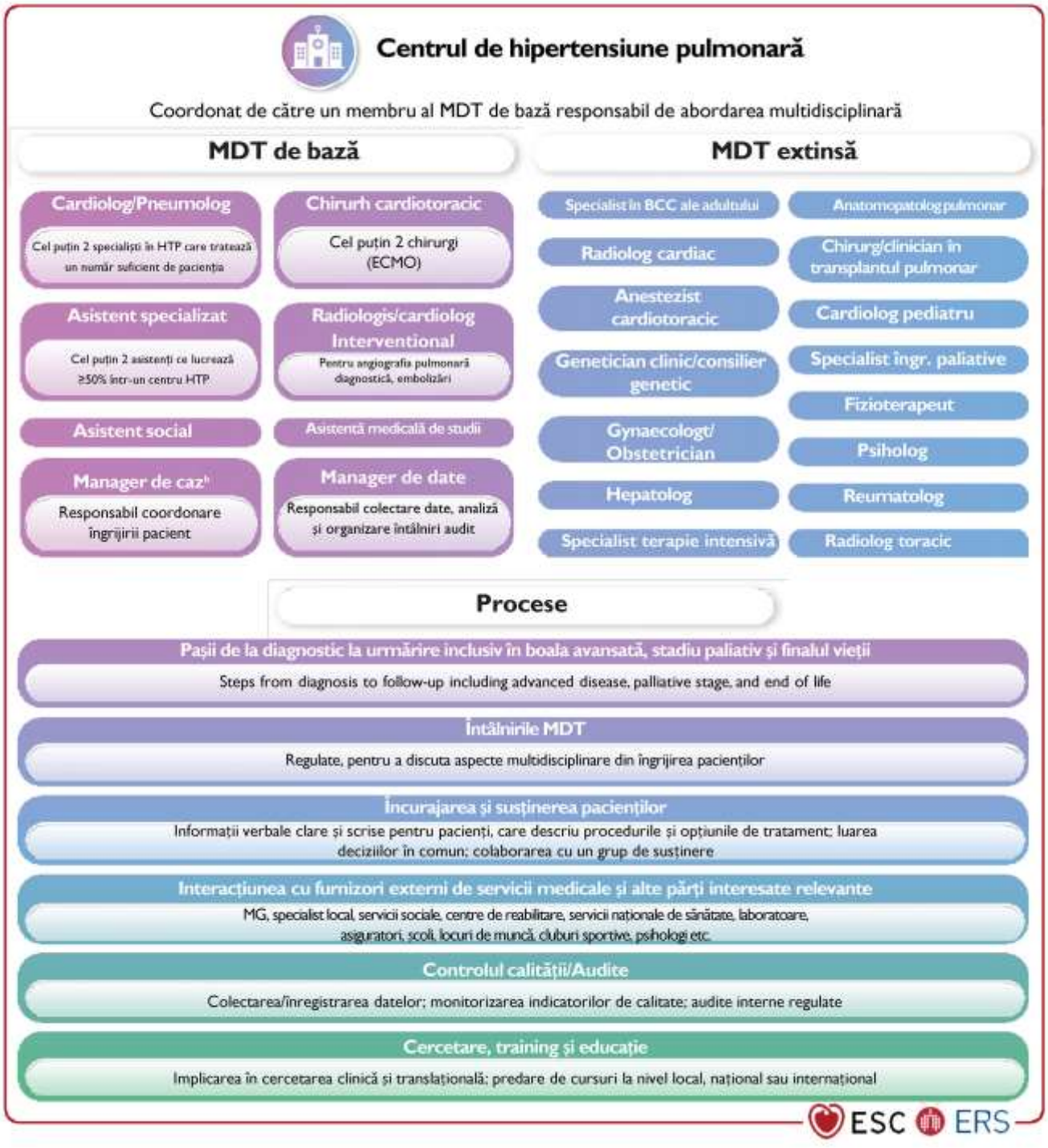


Figura 16. Centrul de hipertensiune pulmonară schematic. BCC, boli cardiace congenitale; ECMO, extracorporeal membrane oxygenation, oxigenarea prin membrană extracorporeală; HTP, hipertensiune pulmonară; MDT, multidisciplinary team, echipă multidisciplinară; MG, medic generalist. [a]Număr adaptat în funcție de caracteristicile specifice ale țării. [b]Managerul de caz poate fi un asistent medical specializat, un asistent social, un fizioterapeut sau un asistent administrativ în funcție de organizarea centrului. [c]Poate fi localizat în centre partenere. Adaptat după Biganzoli *et al*.[846]

Centrul de hipertensiune pulmonară

Coordonat de către un membru al MDT de bază responsabil de abordarea multidisciplinară

12.1. Facilitățile și abilitățile ce trebuie îndeplinite de către un centru de referință în hipertensiunea pulmonară

Centrele de hipertensiune pulmonară îngrijesc un număr suficient de pacienți aflați în tratamentul hipertensiunii pulmonare, precum și noi cazuri, pentru a-și justifica acest statut. Conform Ghidurilor ESC/ERS din 2015 pentru diagnosticul și tratamentul HTP și Rețelei Europene de Referință în boli rare ale aparatului respirator (ERN-LUNG), numărul ideal de pacienți consultați de un centru pentru adulți în fiecare an nu este mai mic de 200, dintre care cel puțin jumătate au un diagnostic final de HTAP; un centru de HTP urmărește cel puțin 50 de pacienți cu HTAP sau HTPCT și primește cel puțin două noi cazuri pe lună cu HTAP sau HTPCT documentată.[25,26,837–839] Aceste numere pot fi adaptate în funcție de caracteristicile specifice ale țării (populație mică, zonă geografică mare) cu condiția stabilirii unor colaborări puternice cu centrele cu volum mare. Acest lucru este facilitat în prezent de disponibilitatea platformelor virtuale securizate (de exemplu, sistemul de management clinic al pacientului ERN).[840]

Formarea adecvată a personalului include competențe de bază, cum ar fi cele subliniate în cadrul ERS Pulmonary Vascular Diseases Continuing Professional Development,[841] și oferă activitate profesională de încredere, descrisă în Curriculum-ul de bază al ESC – ESC Core Curriculum.[842]

Facilitățile clinice, de laborator și imagistice includ: o secție unde furnizorii de servicii medicale au expertiză în HTP; un serviciu de ambulatoriu de specialitate; o secție de TI sau intermediară; îngrijire de urgență 24/7; o unitate de radiologie intervențională; investigații diagnostice, inclusiv ecocardiografie, tomografie computerizată, medicină nucleară, IRM, teste de efort și TPF; un laborator de cateterism cardiac; accesul la testare și consiliere genetică; și acces rapid si facil la chirurgia cardiotoracică si vasculară. Procedurile cheie de diagnostic sunt efectuate în număr suficient pentru a garanta expertiza (de exemplu cerințele ERN-LUNG).[837] În analogie cu „unitățile avansate de insuficiență cardiacă", [843] centrele HTP oferă o gamă completă de terapii pentru HTAP disponibile în țara lor (inclusiv derivați de prostaciclină i.v./ s.c.) și au protocoale de trimitere timpurie către centre de HTPCT, transplant pulmonar și reabilitare. Din moment ce disponibilitatea de noi medicamente și tehnici este critică, centrele de HTP participă în cercetarea clinică colaborativă.

Întâlniri regulate ale echipei multidisciplinare, incluzând membri de bază și membri invitați la cerere (echipă multidisciplinară extinsă) după cum este necesar (*Figura 16*), sunt necesare pentru a stabili și a individualiza modalitățile de îngrijire ale pacienților. Managementul cazului (coordonarea traiectului individual al pacientului) ar trebui să includă suport administrativ, social și de îngrijire. Accesibilitatea de la distanță a centrului de HTP prin telefon, poștă sau altul este o parte vitală a îngrijirii. Este necesară implementarea de strategii pentru a îmbunătăți alfabetizarea în domeniul sănătății și procesul decizional comun, cu sprijinul instrumentelor de decizie dedicate pacientului. Tranziția de la un centru de HTP pediatric la un centru de HTP pentru adulți necesită o planificare adecvată pentru a preveni lacunele în îngrijire. Implicarea națională și/sau internațională a asociațiilor de pacienți ajută la proiectarea îngrijirii centrate pe pacient și la răspândirea cunoștințelor medicale printre pacienți și îngrijitorii acestora.

Centrele de hipertensiune pulmonară ar trebui să înregistreze datele pacienților folosind registre de pacienți locale, naționale sau internaționale și să fie capabile să raporteze indicatorii de proces (conformarea cu ghidurile a diagnosticului și tratamentului, inclusiv transplantul pulmonar) și indicatorii de rezultat, cum ar fi clasa funcțională OMS, capacitatea de efort, hemodinamica, calitatea vieții, complicațiile și supraviețuirea. Acestea ar trebui să fie supuse unor audituri regulate pentru a le evalua calitatea îngrijirilor oferite.

Recomandări Tabelul 25 – Recomandări pentru centrele de hipertensiune pulmonară

Recomandări	Clasa[a]	Nivelul[b]
Este recomandat ca centrele de HTP să ofere îngrijiri în cadrul MDT (cardiolog, pneumolog, reumatolog, asistent medical specializat, radiolog, suport psihologic și social și expertiză de gardă adecvată)	I	C
Este recomandat ca centrele HTP să dețină legături directe și tipare de trimitere rapidă către alte servicii (cum ar fi consilierea genetică, EAP/APB, transplantul pulmonar și servicii de boli cardiace congenitale ale adultului	I	C
Este recomandat ca centrele de HTP să mențină un registru de pacienți	I	C
Este recomandat ca centrele de HTP să colaboreze cu asociații de pacienți	I	C
Acreditarea pentru centrele de HTP ar trebui luată în considerare	IIa	C
Participarea centrlor de HTP la cercetarea clinică colaborativă ar trebui luată în considerare	IIa	C
Centrele de HTP ar trebui să urmărească un număr suficient de pacienți pentru a-și menține expertiza (cel puțin 50 de pacienți cu HTAP sau HTPCT și cel puțin 2 noi preluări pe lună cu HTAP sau HTPCT documentată) și să considere stabilirea de colaborări cu centre de volum mare	IIa	C

APB, angioplastia pulmonară cu balon; EAP, endarterectomie pulmonară; HTP, hipertensiune pulmonară; HTAP, hipertensiunea arterială pulmonară; HTPCT, hipertensiunea pulmonară cronică tromboembolică.
[a]Clasa de recomandare.
[b]Nivel de dovezi.

12.2. Rețeaua Europeană de Referință (European Reference Network)

În 2017, Comisia Europeană a lansat Rețelele Europene de Referință (European Reference Network) pentru boli rare care a inclus ERN-LUNG cu o rețea centrată pe HTP. Rețelele europene de referință sunt rețele centrate pe pacient care oferă îndrumare și cel mai bun standard de îngrijire transfrontalier din Uniunea Europeană. Rețeaua de HTP include peste 20 de membri cu drepturi depline, contribuind în fiecare an cu 1500 de pacienți noi cu HTAP sau HTPCT.[844] Include de asemenea și centre de suport din Marea Britanie și parteneri afiliați (care nu trebuie neapărat să îndeplinească criteriile minime de competență ale rețelei ERN-LUNG de HTP). ERN-LUNG solicită și monitorizează standarde în aceste centre.

12.3. Asociațiile de pacienți și susținerea pacienților

Centrele de hipertensiune pulmonară ar trebui să informeze pacienții despre asociațiile de pacienți și să-i încurajeze să se alăture unor astfel de grupuri. Asociațiile de pacienți sunt o resursă valoroasă pentru gestionarea acestora, întrucât ele

oferă sprijin educațional și emoțional și pot avea efecte pozitive asupra copingului, încrederii și perspectivelor.[845] Se recomandă ca centrele de HTP să colaboreze cu asociațiile de pacienți în inițiativele de încurajare și îmbunătățire a experienței pacienților, adresându-se probleme precum alfabetizarea în domeniul sănătății, competențele digitale, stilul de viață sănătos, sănătatea mentală și autoîngrijirea. Asistența medicală poate fi oferită în mod mai eficient dacă pacienții sunt parteneri deplini în acest proces.

13. Mesaje cheie

(1) Definiția hemodinamică a HTP a fost actualizată ca PAPm>20 mmHg. Definiția HTAP implică și o RVP>2 WU și PCPB ≤15 mmHg. Aceste valori reflectă mai bine limitele intervalelor normale, dar nu se traduc încă în noi recomandări terapeutice, din moment ce eficacitatea terapiei HTP la pacienții cu BVP și o PAPm 21– 24 mmHg și/sau RVP 2–3 WU este încă necunoscută.

(2) Principalul algoritm de diagnostic al HTP a fost simplificat, urmărindu-se o abordare în trei pași, de la suspiciune de către medici de primă linie, la depistare prin ecocardiografie, și confirmare prin CCD în centrele de HTP. Au fost identificate semne de avertizare asociate cu prognostic mai prost, ceea ce justifică trimiterea imediată și managementul în centrele HTP.

(3) Sunt propuse strategii de screening a HTAP pentru pacienții cu sclerodermie sistemică și pentru cei la risc de HTAP ereditară pe baza rezultatelor publicate în studii de cohortă. Implementarea lor poate scurta timpul de la debutul simptomelor până la diagnosticarea HTAP.

(4) O recunoaștere îmbunătățită a semnelor CT și ecocardiografice ale HTPCT la momentul unui eveniment acut de TEP, împreună cu urmărirea sistematică pacienților cu TEP acut, așa cum este indicată în Ghidurile ESC/ERS 2019 pentru diagnostic și management a emboliei pulmonare acute, ar trebui să ajute la remedierea subdiagnosticării HTPCT.

(5) Evaluarea prin stratificarea riscului pe trei straturi în HTAP a fost rafinată după ce a fost validată în mai multe registre. Criteriile pe IRM și ecocardiografice au fost adăugate la tabelul ESC/ERS, rafinând evaluarea non-invazivă la momentul diagnosticului.

(6) O stratificare a riscului pe patru straturi, împărțindu-se riscul intermediar în intermediar-scăzut și intermediar-înalt este propusă la urmărire.

(7) Algoritmul de tratament pentru HTAP a fost simplificat, punându-se accent pe evaluarea riscului, a comorbidităților cardiopulmonare, și obiectivelor tratamentului. Terapia combinată inițială și escaladarea tratamentului la urmărire, atunci când este cazul, reprezintă standardele actuale.

(8) Grupul de lucru a încercat să reducă decalajul dintre pediatrie și îngrijirea HTAP a adulților, cu strategii terapeutice și de urmărire pe baza stratificării riscului și a răspunsului la tratament, extrapolată de la adulți, dar adaptată vârstei.

(9) Recomandările privind problemele legate de sex la pacienții cu HTAP, inclusiv sarcina, au fost actualizate, cu informații și luarea deciziilor în comun ca puncte cheie.

(10) Recomandările pentru programele de reabilitare și exerciții fizice în HTP au fost actualizate în urma lansării de informații suplimentare bazate pe dovezi.

(11) Pentru prima dată, există o recomandare pentru tratamentul medical al HTP din grupul 3, pe baza unui singur studiu clinic randomizat pozitiv la pacienți cu boală pulmonară interstițială.

(12) A fost introdus conceptul de BPCT cu sau fără HTP, permițând cercetări ulterioare asupra istoriei naturale și a managementului în absența HTP.

(13) Algoritmul de tratament pentru HTPCT a fost modificat, incluzând terapia multimodală bazată pe intervenția chirurgicală, medicamente pentru HTP și APB.

14. Lacune în dovezi

14.1. Hipertensiunea arterială pulmonară (grupul 1)

- Eficacitatea și siguranța medicamentelor pentru HTAP la pacienții din grupul 1 cu o PAPm 21–24 mmHg, RVP 2–3 WU și HTP la efort trebuie să fie stabilite.
- Rolul medicamentelor pentru HTAP în diferite subgrupuri de HTAP, inclusiv HTAP asociată schistosomiazei, trebuie explorat.
- Evaluarea stratificării riscului în HTAP trebuie să fie în continuare validată prospectiv prin studii cu rezultate orientate către obiective, și optimizată pentru pacienții cu HTAP și comorbidități.
- Noi fenotipuri de HTAP observate la pacienții cu comorbidități cardiopulmonare semnificative sunt frecvente și ar trebui să fie în centrul atenției mai multor cercetări.
- Importanța fenotipurilor pacienților cu HTAP și relevanța comorbidităților asupra obiectivelor tratamentului și asupra rezultatelor trebuie să fie evaluate pe mai departe.
- Impactul terapiilor HTAP și al strategiilor de tratament asupra supraviețuirii trebuie evaluat în continuare.
- Medicamente pentru hipertensiunea arterială pulmonară care vizează noi căi sunt în curs de dezvoltare și impactul utilizării suplimentare a acestor medicamente asupra rezultatelor trebuie evaluat în studii clinice randomizate.
- Rolul tehnicilor imagistice pentru VD (ecocardiografie, IRMc) în diagnosticarea și stratificarea riscului în HTAP trebuie studiat în continuare. Valorile limită propuse pentru stratificarea riscului trebuie să fie validate adecvat în studii multicentrice.
- Rolul TECP în diagnosticarea precoce a HTAP la populațiile la risc de a dezvolta HTAP și în evaluarea prognosticului în HTAP alături de datele clinice și hemodinamice, necesită investigații suplimentare.
- Rolul ecocardiografiei de efort și CCD de efort la pacienți cu risc de a dezvolta HTAP, cu TECP anormal, dar ecocardiografie de repaus normală, de asemenea necesită evaluare suplimentară.
- Utilizarea suportului circulator mecanic, în special în cazul HTP reversibile sau la pacienții cu IC dreaptă avansată cu strategie de ieșire (cum ar fi transplantul pulmonar), trebuie studiată în continuare.
- Diferențele de istorie naturală și de răspuns la tratament între adulți și copii ar trebui investigate în continuare.
- Sunt necesare studii suplimentare asupra efectelor denervării arterei pulmonare în HTAP și în alte grupe de HTP.
- Impactul volumului centrului, organizării și expertizei asupra rezultatelor tratamentului necesită investigații suplimentare.

14.2. Hipertensiunea pulmonară asociată cu boala cardiacă stângă (grupul 2)

- Managementul pacienților cu HTP din grupul 2 necesită studiere suplimentară prin studii clinice randomizate.
- Sunt necesare cercetări suplimentare pentru a facilita diagnosticul non-invaziv al HTP asociată cu IC cu FEVS păstrată și diferențierea acesteia de HTAP.
- Rolul provocării cu fluide și al testelor de efort pentru a dezvălui IC stângă necesită validare suplimentară.
- Studii următoare care se concentrează pe iPDE5 la pacienții cu IC cu FEVS păstrată și fenotipul de HTP combinată pre- și postcapilară sunt necesare și sunt în prezent în derulare.
- Efectele pe care noile medicamente pentru IC (ARNI, iSGLT-2) le au asupra HTP, prin remodelarea inversă a VS, necesită investigații suplimentare.

14.3. Hipertensiunea pulmonară asociată bolii pulmonare și/sau hipoxiei (grupul 3)

- Managementul pacienților cu HTP din grupul 3 trebuie să fie în continuare studiat în studii clinice randomizate.
- Rafinarea fenotipurilor va fi crucială, deoarece aceasta va informa dezvoltarea a studiilor clinice.
- Relevanța clinică și implicațiile terapeutice ale HTP severe în boala pulmonară trebuie investigate.
- Date pe termen lung privind efectele treprostinilului inhalat (și ale altor medicamente pentru HTAP) la pacienții cu HTP asociată cu boli pulmonare sunt necesare.
- Impactul mediului hipobaric și hipoxic al >150 milioane de oameni care trăiesc la >2500 m altitudine trebuie clarificat, și trebuie efectuate studii pentru a evalua potențialele strategii de tratament pentru HTP.

14.4. Hipertensiunea pulmonară cronică tromboembolică (grupul 4)

- Diferențierea între TEP acut și cronic pe date imagistice (angioCT pulmonar) trebuie îmbunătățită.
- La pacienții cu suspiciune de HTPCT, rolul diagnostic al tomografiei computerizate cu energie dual sau al iodine substraction mapping vs scintigrafia pulmonară V/Q trebuie să fie validat.
- Efectul terapiei medicamentoase asupra rezultatului pacienților cu HTPCT trebuie să fie stabilit.
- Obiectivele tratamentului la pacienții cu HTPCT trebuie clarificate, deoarece încă nu este clar dacă normalizarea PAPm și a RVP se traduce printr-o îmbunătățire a rezultatelor.
- Rolul APB vs. EAP ar trebui clarificat în continuare: care tratament la ce pacient? Sunt echivalente pentru tratamentul bolii segmentare/subsegmentare?
- În HTPCT inoperabilă sau HTP persistentă/recurentă după EAP, rolul potențial al terapiei combinate medicamentoase pentru HTP trebuie să fie evaluat.
- Rolul tratamentelor medicale ca punte către tratamentul intervențional și chirurgical trebuie testat în mod oficial.
- Sunt necesare studii controlate randomizate pentru a discrimina efectele EAP și reabilitarea precoce.
- Efectul EAP, APB și terapiei medicale asupra pacienților cu BPCT fără HTP nu este stabilit.

14.5. Hipertensiunea pulmonară cu mecanisme neclare și/sau multifactoriale (grupul 5)

- Cercetări suplimentare trebuie să informeze asupra managementului grupului 5 de HTP, cum ar fi HTP asociată cu siclemia și HTP asociată sarcoidozei.

15. Mesajele ghidului cu „Ce să fac” și „Ce să nu fac”

Recomandări	Clasa[a]	Nivelul[b]
Recomandări pentru cateterismul cordului drept și testele de vasoreactivitate		
Cateterismul cordului drept		
CCD este recomandat să se efectueze pentru a se confirma diagnosticul de HTP (în special HTAP și HTPCT) și pentru a susține deciziile de tratament	I	B
La pacienții cu HTP suspectată sau cunoscută este recomandat să se efectueze CCD în centre cu experiență	I	C
CCD este recomandat să cuprindă un set complet de teste hemodinamice și să se efectueze conform protocoalelor standardizate	I	C
Testele de vasoreactivitate		
Testele de vasoreactivitate sunt recomandate la pacienții cu HTAPI, ereditară sau asociată medicamentelor pentru a-i detecta pe cei care pot fi tratați cu doze mari de BCC	I	B
Este recomandat ca testele de vasoreactivitate să fie efectuate în centrele de HTP	I	C
Este recomandat să se considere un răspuns pozitiv la testul de vasoreactivitate reducerea PAPm>10 mmHg pentru a atinge o valoare absolută ≤40 mmHg cu creșterea sau rămânerea neschimbat a DC[c]	I	C
Oxidul nitric inhalat, iloprost inhalat sau epoprostenol i.v. sunt recomandate pentru efectuarea testelor de vasoreactivitate	I	C
Testele de vasoreactivitate pentru a identifica posibili candidați pentru terapia cu BCC nu sunt recomandate la pacienți cu HTAP de altă cauză decât idiopatică, ereditară sau asociată medicamentelor și nici grupurilor 2,3,4,5 de HTP	III	C
Recomandări pentru strategia de diagnostic		
Ecocardiografia		
Ecocardiografia este recomandată ca investigație de diagnostic de primă linie, non-invazivă, la pacienții cu HTP suspectată	I	B
Este recomandat să se evalueze probabilitatea ecocardiografică de HTP, bazată pe VRT anormală și prezența altor semne ecocardiografice sugestive de HTP (a se vedea *Tabelul 10*)	I	B

Este recomandată menținerea pragului curent al VRT (>2.8 m/s) pentru probabilitatea ecocardiografică de HTP conform definiției hemodinamice actualizate	I	C
Imagistica		
Scintigrafia ventilație/perfuzie sau scintigrafia perfuzie este recomandată la pacienții cu HTP inexplicabilă pentru căuta HTPCT	I	C
Angio-CT-ul este recomandat în evaluarea pacenților cu HTPCT suspectată	I	C
Analizele de biochimie, hematologie, imunologie, testarea HIV, testarea funcției tiroidiene sunt recomandate la toți pacienții cu HTAP pentru a identifica afecțiunile asociate	I	C
Ecografia abdominală este recomandată pentru screeningul hipertensiunii portale	I	C
Alte teste diagnostice		
TFP cu DLCO sunt recomandate la evaluarea inițială a pacienților cu HTAP	I	C
Biopsia pulmonară toracoscopică sau deschisă nu este recomandată la pacienții cu HTAP	III	C
Recomandări pentru screeningul și îmbunătățirea detectării hipertensiunii arteriale pulmonare și hipertensiunii pulmonare tromboembolice		
Scleroza sistemică		
La pacienții cu scleroză sistemică, o evaluare anuală a riscului de HTAP este recomandată	I	B
La pacienții adulți cu scleroză sistemică cu evoluție a bolii >3 ani, o CVF≥40% și DLCO≤60% este recomandat algoritmul DETECT pentru a identifica pacienții asimptomatici cu HTAP	I	B
La pacienții cu scleroză sistemică la care dispneea rămâne de cauză inexplicabilă după evaluarea non-invazivă, este recomandat CCD pentru a exclude HTAP	I	C
HTPCT/BPCT		
La pacienții cu dispnee persistentă sau cu debut nou sau limitarea capacității de efort după TEP, se recomandă continuarea investigațiilor diagnostice pentru a evalua HTPCT/BPCT	I	C
Pentru pacienții simptomatici cu defecte de perfuzie pulmonară după 3 luni de anticoagulare pentru TEP acut, trimiterea către un centru de HTP/HTPCT este recomandată după ce s-au luat în considerare rezultatele de la ecocardiografie, BNP/NTproBNP, TECP	I	C
Altele		
Consilierea cu privire la riscul de HTAP și screeningul anual este recomandat la indivizii care sunt testați pozitiv pentru mutații asociate cu HTAP și la rudele de gradul I ale pacienților cu HTAP ereditară	I	B
La pacienții îndrumați către transplant hepatic, ecocardiografia este recomandată pentru screeningul HTP	I	C
Recomandări pentru evaluarea severității bolii și riscului de deces la pacienții cu HTAP		
Este recomandată evaluarea severității bolii la pacienții cu HTAP cu un panel de date derivat din evaluarea clinică, testele de efort, markerii biochimici, evaluările ecocardiografice și hemodinamice	I	B
Obținerea și menținerea unui profil de risc scăzut pe terapia medicală optimizată sunt recomandate a fi scopul tratamentului la pacienții cu HTAP	I	B
Pentru stratificarea riscului la momentul diagnosticului, folosirea unui model în trei straturi (risc scăzut, intermediar și înalt) este recomandată, luând în considerare toate datele disponibile, inclusiv hemodinamice	I	B
Pentru stratificarea riscului la momentul controalelor, utilizarea unui model în patru straturi (risc scăzut, intermediat-scăzut, intermediar-înalt și înalt) bazat pe clasa funcțională OMS, DM6M și BNP/NTproBNP este recomandată cu luarea în considerare a variabilelor adiționale după cum este necesar	I	B
Recomandări pentru măsuri generale și circumstanțe speciale		
Măsuri generale		
Antrenamentul fizic supravegheat este recomandat la pacienții cu HTAP pe tratament medicamentos	I	A
Susținerea psihosocială este recomandată la pacienții cu HTAP	I	C
Imunizarea la pacienții cu HTAP împotriva SARS-CoV-2, influenza și *Streptococcus pneumoniae* este recomandată	I	C
Tratamentul diuretic este recomandat la pacienții cu HTAP și semne de insuficiență de VD și retenție hidrică	I	C
Terapia cu oxigen pe termen lung este recomandată la pacienții cu HTAP a căror presiune a oxigenului în sângele arterial este <8kPa (<60 mmHg)[d]	I	C
În prezența anemiei cu deficit de fier, corectarea statusului fierului este recomandată la pacienții cu HTAP	I	C
Utilizarea IECA, BRA, INRA, iSGLT2, betablocantelor sau ivabradinei nu este recomandată la pacienții cu HTAP dacă nu este necesară pentru tratarea comorbidităților (ex. hipertensiune arterială, boală coronariană, IC stângă sau aritmii)	III	C
Circumstanțe speciale		
Administrarea de oxigen în timpul zborului este recomandată la pacienții care folosesc oxigenul sau celor a căror presiune arterială a oxigenului este <8kPa (<60 mmHg) la nivelul mării	I	C
Recomandări pentru femeile cu potențial de a rămâne însărcinate		

Este recomandat ca femeile cu HTP cu potențial de a rămâne însărcinate să fie consiliate la momentul diagnosticului asupra riscurilor și incertitudinilor asociate cu sarcina; acestea ar trebui să includă sfaturi împotriva rămânerii însărcinate și trimiterea către consiliere psihologică dacă este necesar	I	C
Este recomandat să se ofere femeilor cu HTP cu potențial de a rămâne însărcinate sfaturi contraceptive clare, luând în considerare nevoile individuale ale femeii, dare recunoscând că implicațiile eșecului metodelor de contracepție sunt semnificative în HTAP	I	C
Este recomandat ca femeile cu HTAP care iau în considerare o sarcină sau care rămân însărcinate să primească consiliere promptă într-un centru HTP cu experiență, pentru a facilita consilierea genetică și luarea deciziilor în comun și pentru a asigura susținerea psihologică a pacientelor și familiilor lor dacă este necesar	I	C
Pentru femeile cu HTAP care trebuie să întrerupă o sarcină, este recomandat ca acest lucru să fie realizat într-un centru de HTP, asigurându-se suportul psihologic al pacientelor și familiilor lor	I	C
Deoarece potențialul teratogen a fost raportat în modele preclinice pentru antagoniștii de receptori de endotelină și riociguat, aceste medicamente nu sunt recomandate în timpul sarcinii	III	B
Recomandări pentru tratamentul pacienților vasoreactivi cu hipertensiune arterială pulmonară idiopatică, ereditară sau asociată medicamentelor		
Doze mari de BCC sunt recomandate la pacienții cu HTAPI, ereditară sau asociată medicamentelor care au avut răspuns pozitiv la testul de vasoreactivitate acută	I	C
Urmărirea atentă cu reevaluare completă după 3-4 luni de terapie (inclusiv CCD) este recomandată la pacienții cu hipertensiune arterială pulmonară idiopatică, ereditară sau asociată medicamentelor tratați cu doze mari de BCC	I	C
Continuarea dozelor mari de BCC este recomandată la pacienții cu hipertensiune arterială pulmonară idiopatică, ereditară sau asociată medicamentelor în clasa funcțională OMS I sau II cu îmbunătățire hemodinamică marcată (PAPm<30 mmHg și RVP<4 UW)	I	C
Inițierea terapiei de HTAP este recomandată la pacienții care rămân în clasa funcțională OMS III sau IV sau la cei fără îmbunătățire hemodinamică marcată după doze mari de BCC	I	C
BCC nu sunt recomandate la pacienții fără studiu de vasoreactivitate sau non-responderi, dacă nu sunt prescrise pentru alte indicații (ex. fenomen Raynaud)	III	C
Recomandări pentru terapia medicamentoasă combinată inițială pentru pacienții cu hipertensiune arterială pulmonară idiopatică, ereditară sau asociată medicamentelor fără comorbidități cardiopulmonare[d]		
Terapia combinată inițială cu ambrisertan și tadalafil este recomandată	I	B
Terapia combinată inițială cu macitentan și tadalafil este recomandată	I	B
Terapia combinată inițială cu macitentan, tadalafil și selexipag nu este recomandată	III	B
Recomandări pentru terapia medicamentoasă combinată secvențială pentru pacienții cu hipertensiune arterială pulmonară idiopatică, ereditară sau asociată medicamentelor		
Recomandări generale pentru terapia combinată secvențială		
Este recomandat ca escaladarea tratamentului să se bazeze pe evaluarea riscului și strategiile generale de tratament (a se vedea algoritmul de tratament)	I	C
Dovezile din studii cu morbiditatea/mortalitatea ca endpoint compozit ca măsurătoare primară a rezultatelor		
Adăugarea macitentanului la iPDE5 sau analogilor de prostaciclină orali sau inhalatori este recomandată pentru a reduce riscul morbidității/mortalității	I	B
Adăugarea selexipag la ARE[f] și/sau iPDE5 este recomandată pentru a reduce riscul morbidității/mortalității	I	B
Adăugarea treprostinil oral la monoterapia cu ARE sau iPDE5/riociguat este recomandată pentru a reduce riscul morbidității/mortalității	I	B
Adăugarea bosentanului la sildenafil nu este recomandată pentru a reduce riscul morbidității/mortalității	III	B
Dovezile din studii cu DM6M ca endpoint compozit ca măsurătoare primară a rezultatelor		
Adăugarea sildenafilului la epoprostenol este recomandată pentru a îmbunătăți capacitatea de efort	I	B
Dovezile din studii cu siguranța terapiei combinate ca endpoint compozit ca măsurătoare primară a rezultatelor		
Combinarea riociguatului cu iPDE5 nu este recomandată[g]	III	B
Recomandări pentru managementul de terapie intensivă pentru hipertensiune arterială pulmonară		
Când se gestionează pacienți cu IC dreaptă în UTI, este recomandată implicarea medicilor cu expertiză, tratarea factorilor cauzatori și utilizarea măsurilor suportive, inclusiv vasopresoare și inotrope, managementul lichidian și medicația pentru HTAP, după cum este adecvat	I	C
Recomandări pentru transplantul pulmonar		
Este recomandat ca potențialii candidați eligibili să fie trimiși pentru evaluare în vederea transplantului pulmonar atunci când au un răspuns inadecvat la terapia combinată orală, indicată de un risc intermediar-înalt sau înalt sau de un scor de risc REVEAL>7	I	C

Este recomandat să se listeze pentru transplant pulmonar pacienții care au risc înalt de deces sau un scor de risc REVEAL≥10 în ciuda primirii terapiei medicale optimizate, inclusiv analogi de prostaciclină s.c. sau i.v.	I	C
Recomandări pentru hipertensiunea arterială pulmonară asociată cu medicamentele sau toxinele		
Este important să se diagnosticheze HTAP asociată cu medicamentele sau toxinele la pacienții care au avut expunere relevantă și la care alte cauze de HTP au fost excluse	I	C
La pacienții cu suspiciune de HTAP asociată cu medicamentele sau toxinele este important să se oprească imediat expunerea la agentul cauzator atunci când este posibil	I	C
Recomandări pentru hipertensiunea arterială pulmonară asociată cu bolile de țesut conjunctiv		
La pacienții cu HTAP asociată BȚC, tratamentul afecțiunii subaicente conform ghidurilor actuale este recomandat	I	A
La pacienții cu HTAP asociată BȚC, același algoritm de tratament ca pentru pacienții cu HTAPI este recomandat	I	C
Recomandări pentru hipertensiunea arterială pulmonară asociată cu virusul imunodeficienței umane		
La pacienții cu HTAP asociată cu infecția HIV, tratamentul cu antiretrovirale conform ghidurilor actuale este recomandat	I	A
Recomandări pentru hipertensiunea arterială pulmonară asociată cu hipertensiunea portală		
Ecocardiografia este recomandată pacienților cu boală hepatică sau hipertensiune portală și semne și simptome sugestive de HTP sau ca unealtă de screening la pacienții evaluați pentru transplant hepatic sau șunt portosistemic transjugular	I	C
Este recomandat ca pacienții cu HTAP asociată cu hipertensiunea portală să fie trimiși către centre cu expertiză în managementul ambelor afecțiuni	I	C
Medicamentele aprobate pentru HTAP nu sunt recomandate pentru pacienții cu hipertensiune portală și HTP neclasificată (ex. PAPm crescut, DC mare și RVP normale)	III	C
Recomandări pentru închiderea șunturilor la pacienții cu raport de flux pulmonaro-sistemic>1.5:1 bazat pe rezistența vasculară pulmonară calculată		
La pacienții cu un DSA, DSV sau PCA și RVP <3 UW, închiderea șuntului este recomandată	I	C
La pacienții cu DSA și RVP >5 UW în ciuda tratamentului pentru HTP, închiderea șuntului nu este recomandată	III	C
Recomandări pentru hipertensiunea arterială pulmonară asociată bolilor cardiace congenitale ale adultului		
Evaluarea riscului		
Evaluarea riscului este recomandată pentru pacienții cu HTAP persistentă după închiderea defectului	I	C
Tratamentul		
Bosentanul este recomandat pacienților simptomatici cu sindrom Eisenmenger pentru a îmbunătăți capacitatea de efort	I	B
Femeilor cu sindrom Eisenmenger nu le este recomandată sarcina	III	C
La pacienții cu sindrom Eisenmenger, flebotomia de rutină pentru a reduce hematocritul nu este recomandată	III	C
Recomandări pentru hipertensiunea arterială pulmonară cu semne de implicare venoasă/capilară		
O combinație dintre rezultatele clinice și radiologice, EAB, TFP și testarea genetică este recomandată pentru a diagnostica HTAP cu semne de implicare venoasă/capilară (boala veno-ocluzivă pulmonară sau hemangiomatoza capilară pulmonară)	I	A
Identificarea mutațiilor bialele *EIF2AK4* este recomandată pentru a confirma diagnosticul de boala veno-ocluzivă pulmonară sau hemangiomatoza capilară pulmonară ereditară	I	A
Trimiterea pacienților eligibili cu boala veno-ocluzivă pulmonară sau hemangiomatoza capilară pulmonară către un centru de transplant pentru evaluare este recomandată cât mai repede după momentul diagnosticului	I	C
Biopsia pulmonară nu este recomandată pentru a confirma diagnosticul de boală veno-ocluzivă pulmonară sau hemangiomatoză capilară pulmonară	III	C
Recomandări pentru hipertensiunea pulmonară pediatrică		
Copiii		
Este recomandat să se efectueze examenele diagnostice, inclusiv CCD și teste de vasoreactivitate acută și să se trateze copiii cu HTP în centre cu expertiză specifică în HTP pediatrică	I	C
La copiii cu HTP sunt recomandate evaluări cuprinzătoare pentru confirmarea diagnosticului și etiologiei specifice (similar cu cele pentru adulți, dar adaptate vârstei)	I	C
Pentru confirmarea diagnosticului de HTP, CCD este recomandat, de preferat înainte de a începe tratamentul pentru HTAP	I	C
La copiii cu HTAPI sau ereditară, testele de vasoreactivitate acută sunt recomandate pentru a-i detecta pe cei care pot beneficia de tratamentul cu BCC	I	C
Se recomandată definirea în mod similar a răspunsului pozitiv la testele de vasoreactivitate acută la copii și adulți prin reducerea PAPm cu ≥10 mmHg până la o valoare absolută ≤40 mmHg, cu un DC crescut sau neschimbat	I	C

La copiii cu HTAP, o strategie terapeutică bazată pe stratificarea riscului și răspunsul la tratament este recomandată, extrapolată de la cea a adulților, dar adaptată vârstei	I	C
Este recomandată monitorizarea răspunsului la tratament al copiilor cu HTAP prin evaluarea seriată a unui panel de date derivate din evaluarea clinică, evaluarea ecocardiografică, markerii biochimici și testele de toleranță la efort	I	C
Bebelușii (copiii <1 an)		
Este recomandat să se verifice bebelușii cu displazie bronhopulmonară pentru HTP	I	B
La bebelușii cu (sau la risc de) displazie bronhopulmonară și HTP, tratarea bolii pulmonare – inclusiv hipoxia, aspirația și boala structurală de căi aeriene și optimizarea suportului respirator sunt recomandate înaintea inițierii terapiei pentru HTAP	I	B
Recomandări pentru hipertensiunea pulmonară asociată bolii cardiace stângi		
La pacienții cu BCS, optimizarea terapiei afecțiunii subiacente este recomandată înainte de a se lua în considerare evaluarea HTP suspectate	I	A
CCD este recomandat pentru HTP suspectată la pacienții cu BCS, dacă asta ajută la decizia asupra managementului	I	C
CCD este recomandat la pacienții cu regurgitare tricuspidiană severă cu sau fără BCS înainte de repararea valvei chirurgicală sau intervențională	I	C
Pentru pacienții cu BCS și HTP suspectată cu caracteristici de componentă severă precapilară și/sau markeri de disfuncție de VD, trimiterea către un centru de HTP pentru evaluarea diagnostică completă este recomandată	I	C
La pacienții cu BCS și HTP combinată pre- și postcapilară cu componentă precapilară severă (ex. RVP >5 UW), o abordare individualizată a tratamentului este recomandată	I	C
Când pacienții cu HTP și factori de risc multipli pentru BCS, care au PCPB normale în repaus dar cu răspuns anormal la efort sau la testarea lichidiană, sunt tratați cu medicamente pentru HTAP, monitorizarea îndeaproape este recomandată	I	C
Medicamentele aprobate în HTAP nu sunt recomandate în HTP asociată BCS[h]	III	A
Recomandări pentru hipertensiunea pulmonară asociată cu bolile pulmonare și/sau hipoxia		
Dacă hipertensiunea pulmonară este suspectată la pacienții cu boală pulmonară, este recomandat ca ecocardiografia[i] să fie efectuată și rezultatele să fie interpretate împreună cu EAB, TFP inclusiv DLCO și imagistica CT	I	C
La pacienții cu boală pulmonară și HTP suspectată, este recomandat să se optimizeze tratamentul afecțiunii subiacente și, unde este indicat, hipoxemia, tulburările de respirație în somn și/sau hipoventilația alveolară	I	C
La pacienții cu boală pulmonară și HTP severă suspectată sau unde există incertitudini cu privire la tratamentul HTP, trimiterea către un centru de HTP este recomandată[j]	I	C
La pacienții cu boală pulmonară și HTP severă, o abordare individualizată a tratamentului este recomandată	I	C
Este recomandat să trimitem pacienții eligibili cu boală pulmonară și HTP pentru evaluare în vederea transplantului pulmonar	I	C
La pacienții cu boală pulmonară și HTP suspectată, CCD este recomandat dacă se presupune că rezultatele ajută la deciziile de management	I	C
Utilizarea ambrisentanului nu este recomandată pacienților cu HTP asociată cu FPI	III	B
Utilizarea riociguatului nu este recomandată pacienților cu HTP asociată cu PII	III	B
Utilizarea medicației pentru HTAP nu este recomandată pacienților cu boală pulmonară și HTP non-severă[k]	III	C
Recomandări pentru hipertensiunea pulmonară cronică tromboembolică și boala pulmonară cronică tromboembolică fără hipertensiune pulmonară		
Dozele terapeutice de anticoagulante, pe toată durata vieții, sunt recomandate tuturor pacienților cu HTPCT	I	C
Testarea pentru sindromul antifosfolipidic este recomandată tuturor pacienților cu HTPCT	I	C
Pacienților cu HTPCT și sindrom antifosfolipidic, anticoagularea cu AVK este recomandată	I	C
Este recomandat ca toți pacienții cu HTPCT să fie revăzuți de către o echipă de HTPCT pentru evaluarea managementului multimodal	I	C
EAP este recomandată ca tratament de elecție pentru pacienții cu HTPCT și obstrucții fibrotice la nivelul arterelor pulmonare accesibile chirurgical	I	B
APB este recomandată pacienților care sunt tehnic inoperabili sau au HTP reziduală după EAP și obstrucții distale potrivite pentru APB	I	B
Riociguat este recomandat pentru pacienții simptomatici cu HTPCT inoperabili sau HTP persistentă sau recurentă după EAP	I	B
Urmărirea pe termen lung este recomandată după EAP sau APB, de asemenea și pentru pacienții cu HTPCT stabilizați sub tratament medicamentos	I	C
Recomandări pentru centrele de hipertensiune pulmonară		

Este recomandat ca centrele de HTP să asigure îngrijirea de către o echipă multidisciplinară (cardiolog, pneumolog, reumatolog, asistent medical specializat, radiolog, suport psihologic și social, gărzi cu expertiză adecvată)	I	C
Este recomandat ca centrele de HTP să aibă legături directe și modele de trimitere rapidă către alte servicii (cum ar fi consiliere genetică, EAP/APB, transplantul pulmonar, serviciu de boli cardiace congenitale ale adultului)	I	C
Este recomandat ca centrele de HTP să mențină un registru de pacienți	I	C
Este recomandat ca centrele de HTP să colaboreze cu asociații de pacienți	I	C

APB, angioplastia pulmonară cu balon; ARE, antagoniști de receptori de endotelină; AVK, antagonist de vitamină K; BCS, boală cardiacă stângă; BNP/NTproBNP, brain natriuretic peptide/N-terminal pro- brain natriuretic peptide; BPCT, boală pulmonară cronică tromboembolică; BPI, boală pulmonară interstițială; BRA, blocanți de receptori de angiotensină; BȚC, boală de țesut conjunctiv; CCD, cateterismul cordului drept; CF-OMS, clasa funcțională a Organizației Mondiale a Sănătății; CT, computed tomography, tomografie computerizată; CVF, capacitatea vitală forțată; DAP, duct arterial patent; DLCO, lung diffusion capacity for carbon monoxide, capacitatea de difuziune pulmonară a monoxidului de carbon; DM6M, distanță de mers 6 minute; DSA, defect septal atrial; DSV, defect septal ventricular; EAB, echilibru acido-bazic; EAP, endarterectomie pulmonară; FE, fracție de ejecție; FPI, fibroză pulmonară idiopatică; HIV, human immunodeficiency virus, virusul imunodeficienței umane; HTAP, hipertensiunea arterială pulmonară; HTAPI, hipertensiune arterială pulmonară idiopatică; HTP, hipertensiune pulmonară; HTPCT, hipertensiunea pulmonară cronică tromboembolică; i.v., intravenos; IC, insuficiență cardiacă; IECA, inhibitori de enzimă de conversie a angiotensinei; INRA, inhibitori ai neprilisinei și receptorilor de angiotensină; iPDE5, inhibitori de fosfodiesterază 5; iSGLT2, inhibitori de cotransportor-2 sodiu-glucoză; PAPm, presiunea arterială pulmonară medie; PCPB, presiunea în capilarul pulmonar blocat; PII, pneumonie interstițială idiopatică; RVP, rezistența vasculară pulmonară; s.c., subcutanat; TECP, test de efort cardiopulmonar; TEP, trombembolism pulmonar; TFP, teste funcționale pulmonare; UTI, unitate terapie intensivă; UW, unități Wood; VD, ventriculul drept; VRT, viteza regurgitării tricuspidiene

[a] Clasa de recomandare.

[b] Nivel de dovezi.

[c] Testarea ar trebui efectuată pacienților cu PAPm≤ 40 mmHg, la care aceleași criterii de responder se aplică.

[d] Măsurat la cel puțin 2 ocazii.

[e] Comorbiditățile cardiopulmonare sunt predominant întâlnite la pacienții vârstnici și includ factori de risc pentru IC cu FE prezervată, cum ar fi diabetul, obezitatea, boala cardiacă coronariană, istoric de hipertensiune și/sau DLCO scăzut.

[f] ARE folosiți în studiul GRIPHON au fost bosentan și ambrisentan.

[g] Studiul PATENT plus a investigat combinația dintre sildenafil și riociguat; în orice caz, combinarea riociguat cu orice iPDE5 este contraindicată.

[h] Preocupări legate de siguranță au fost identificate când ARE au fost utilizați la pacienți cu IC (cu FE redusă și prezervată, cu sau fără HTP) și atunci când sildenafil este folosit la pacienții cu HTP persistentă după corecția bolii cardiace valvulare.

[i] Evaluările ar trebui în mod ideal să fie efectuate când pacientul este stabil clinic, deoarece exacerbările pot crește semnificativ presiunea arterială pulmonară.

[j] Recomandarea nu se aplică pacienților cu boală pulmonară în stadiul final care nu sunt considerați candidați pentru transplantul pulmonar.

[k] Aceasta nu include treprostinil inhalator, care poate fi luat în considerarea la pacienții cu HTP asociată cu BPI indiferent de severitatea HTP.

Mesaje cu „Ce să fac' și ‚Ce să nu fac" dezvoltate cu GRADE Dovezi către Decizii

GRADE				
Recomandări	**Calitatea dovezilor**	**Puterea recomandării**	**Clasa[a]**	**Nivelul[b]**
Pacienților cu HTAP idiopatică, ereditară sau asociată medicamentelor care prezintă risc intermediar sau scăzut de deces, terapia combinată inițială cu un iPDE5 și un ARE reste recomandată	Scăzută	Condiționată	I	B
Utilizarea iPDE5 la pacienții cu IC cu FE prezevată și HTP izolată postcapilară nu este recomandată	Scăzută	Condiționată	III	C
Utilizarea iPDE5 la pacienții BPI și HTP non-severă nu este recomandată	Foarte scăzută	Condiționată	III	C

ARE, antagoniști de receptori de endotelină; BPI, boală pulmonară interstițială; FE, fracție de ejecție; HTP, hipertensiune pulmonară; HTAP, hipertensiune arterială pulmonară; IC, insuficiență cardiacă; iPDE5, inhibitori de fosfodiesterază 5.

[a] Clasa de recomandare.

[b] Nivel de dovezi.

16. Indicatorii de calitate

Indicatorii de calitate sunt instrumente care pot fi folosite pentru a evalua calitatea îngrijirilor, inclusiv structural, procedural și rezultatele îngrijirii.[847] Ei pot de asemenea servi ca un mecanism pentru îmbunătățirea aderenței la recomandările din ghiduri prin asocierea de inițiative de îmbunătățire a calității și de oferire de repere furnizorilor de servicii medicale.[848,849] Ca atare, rolul in indicatorilor de calitate în îmbunătățirea îngrijirilor și rezultatelor pentru bolile cardiovasculare este din ce în ce mai mult recunoscut de către autoritățile în sănătate, organizațiile profesionale, sponsori și de către public.[847]

ESC înțelege nevoia de măsurare și raportare a calității și rezultatelor îngrijirii cardiovasculare și a stabilit metode pentru a dezvolta indicatorii de calitate în cuantificarea îngrijirii și rezultatelor pentru bolile cardiovasculare.[847] Până în prezent, ESC a dezvoltat indicatori de calitate potriviți pentru o serie de boli cardiovasculare[850–852] și i-a încorporat în ghidurilerespective de Practică Clinică ale ESC. [27.477.853.854] În plus, ESC își propune să-și integreze indicatorii de calitate cu registrele clinice precum Programul EurObservational Research și proiectul European Unified Registries On Heart Care Evaluation and Randomized Trials (EuroHeart)[855] pentru a furniza date reale despre modelele și rezultatele îngrijirii bolilor cardiovasculare în toată Europa.

În paralel cu scrierea acestui Ghid de practică clinică, un proces a fost inițiat să dezvolte indicatorii de calitate pentru pacienții cu HTP utilizând metodologia ESC și prin colaborarea cu experți în domeniu și Asociația pentru Insuficiență Cardiacă a ESC. Astfel de indicatori de calitate pot fi utilizați pentru evaluarea calității îngrijirii pacienților cu HTP permit surprinderea unor aspecte importante ale furnizării de îngrijiri. Acești indicatori de calitate, alături de specificațiile și procesul de dezvoltare ale acestora, vor fi publicați separat.

17. Date suplimentare

Date suplimentare sunt disponibile pe site-ul *European Heart Journal* inclusiv întrebarea cheie narativă (1-8) și întrebările PICO (I-IV).

18. Declarația de disponibilitate a datelor

Nu au fost generate sau analizate date noi în sprijinul acestei cercetări.

19. Informații despre autori

Afilierea autorului/membrilor Grupului de Lucru: Marc Humbert*, Faculty of Medicine, Université Paris-Saclay, Le Kremlin-Bicêtre, France, Service de Pneumologie et Soins Intensifs Respiratoires, Centre de Référence de l'Hypertension Pulmonaire, Hôpital Bicêtre, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Le Kremlin-Bicêtre, France, INSERM UMR_S 999, Hôpital Marie-Lannelongue, Le Plessis-Robinson, France; Gabor Kovacs, University Clinic of Internal Medicine, Division of Pulmonology, Medical University of Graz, Graz, Austria, Ludwig Boltzmann Institute for Lung Vascular Research, Graz, Austria; Marius M. Hoeper, Respiratory Medicine, Hannover Medical School, Hanover, Germany, Biomedical Research in End-stage and Obstructive Lung Disease (BREATH), member of the German Centre of Lung Research (DZL), Hanover, Germany; Roberto Badagliacca, Dipartimento di Scienze Cliniche Internistiche, Anestesiologiche e Cardiovascolari, Sapienza Università di Roma, Roma, Italy, Dipartimento Cardio-Toraco-Vascolare e Chirurgia dei Trapianti d'Organo, Policlinico Umberto I, Roma, Italy; Rolf M.F. Berger, Center for Congenital Heart Diseases, Beatrix Children's Hospital, Dept of Paediatric Cardiology, University Medical Center Groningen, University of Groningen, Groningen, Netherlands; Margarita Brida, Department of Sports and Rehabilitation Medicine, Medical Faculty University of Rijeka, Rijeka, Croatia, Adult Congenital Heart Centre and National Centre for Pulmonary Hypertension, Royal Brompton & Harefield Hospitals, Guys & St Thomas's NHS Trust, London, United Kingdom; Jørn Carlsen, Department of Cardiology, Copenhagen University Hospital, Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark, Department of Clinical Medicine; Faculty of Health and Medical Sciences, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark; Andrew J.S. Coats, Faculty of Medicine, University of Warwick, Coventry, United Kingdom, Faculty of Medicine, Monash University Melbourne, Australia; Pilar Escribano-Subias, Pulmonary Hypertension Unit, Cardiology Department, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, Spain, CIBER-CV (Centro de Investigaciones Biomédicas En Red de enfermedades CardioVasculares), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain, Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid, Spain; Pisana Ferrari (Italy), ESC Patient Forum, Sophia Antipolis, France, AIPI, Associazione Italiana Ipertensione Polmonare, Bologna, Italy; Diogenes S. Ferreira, Alergia e Imunologia, Hospital de Clinicas, Universidade Federal do Parana, Curitiba, Brazil; Hossein Ardeschir Ghofrani, Department of Internal Medicine, University Hospital Giessen, Justus-Liebig University, Giessen, Germany, Department of Pneumology, Kerckhoff Klinik, Bad Nauheim, Germany, Department of Medicine, Imperial College London, London, United Kingdom; George Giannakoulas, Cardiology Department, Aristotle University of Thessaloniki, AHEPA University Hospital, Thessaloniki, Greece; David G. Kiely, Department of Infection, Immunity and Cardiovascular Disease, University of Sheffield, Sheffield, United Kingdom, Sheffield Pulmonary Vascular Disease Unit, Sheffield Teaching Hospitals NHS Foundation Trust, Sheffield, United Kingdom, Insigneo Institute, University of Sheffield, Sheffield, United Kingdom; Eckhard Mayer, Thoracic Surgery, Kerckhoff Clinic, Bad Nauheim, Germany; Gergely Meszaros (Hungary), ESC Patient Forum, Sophia Antipolis, France, European Lung Foundation (ELF), Sheffield, United Kingdom; Blin Nagavci, Institute for Evidence in Medicine, Faculty of Medicine and Medical Center, University of Freiburg, Freiburg, Germany; Karen M. Olsson, Clinic of Respiratory Medicine, Hannover Medical School, member of the German Center of Lung Research (DZL), Hannover, Germany; Joanna Pepke-Zaba, Pulmonary Vascular Diseases Unit, Royal Papworth Hospital, Cambridge, United Kingdom; Jennifer K. Quint, NHLI, Imperial College London, London, United Kingdom; Göran Rådegran, Department of Cardiology, Clinical Sciences Lund, Faculty of Medicine, Lund, Sweden, The Haemodynamic Lab, The Section for Heart Failure and Valvular Disease, VO. Heart and Lung Medicine, Skåne University Hospital, Lund, Sweden; Gerald Simonneau, Faculté Médecine, Université Paris Saclay, Le Kremlin-Bicêtre, France, Centre de Référence de l'Hypertension Pulmonaire, Hopital Marie-Lannelongue, Le Plessis-Robinson, France; Olivier Sitbon, Faculty of Medicine, Université Paris-Saclay, Le Kremlin-Bicêtre, France, Service de Pneumologie et Soins Intensifs Respiratoires, Centre de Référence de l'Hypertension Pulmonaire, Hôpital Bicêtre, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Le Kremlin-Bicêtre, France, INSERM UMR_S 999, Hôpital Marie-Lannelongue, Le Plessis-Robinson, France; Thomy Tonia, Institute of Social and Preventive Medicine, University of Bern, Bern, Switzerland; Mark Toshner, Heart Lung Research Institute, Dept of Medicine, University of Cambridge, Cambridge, United Kingdom, Royal Papworth NHS Trust; Jean-Luc Vachiery, Department of Cardiology, Pulmonary Vascular Diseases and Heart Failure Clinic, HUB Hôpital Erasme, Brussels, Belgium; and Anton Vonk Noordegraaf, Pulmonology, Amsterdam UMC, Amsterdam, Netherlands.

* Marc Humbert este susținut de către programul Investissement d'Avenir gestionat de către sub contractul de grant ANR-18-RHUS-0006 (DESTINATION 2024).

20. Apendix

Grupul de documente științifice ale ESC/ERS

Include pe cei care au efectuat rezivia documentelor și Societățile Naționale de Cardiologie din cadrul ESC.

Revizia documentelor: Markus Schwerzmann (Coordonator ESC Review) (Elveția), Anh-Tuan Dinh-Xuan (Coordonator ERS Review) (Franța), Andy Bush (Regatul Unit), Magdy Abdelhamid (Egipt), Victor Aboyans (Franța), Eloisa Arbustini (Italia), Riccardo Asteggiano (Italia), Joan-Albert Barberà (Spania), Maurice Beghetti (Elveția), Jelena Čelutkienė (Lituania), Maja Cikes (Croația), Robin Condliffe (Regatul Unit), Frances de Man (Olanda), Volkmar Falk (Germania), Laurent Fauchier (Franța), Sean Gaine (Irlanda), Nazzareno Galié (Italia), Wendy Gin-Sing (Regatul Unit), John Granton (Canada), Ekkehard Grünig (Germania), Paul M. Hassoun (Statele Unite ale Americii), Merel Hellemons (Olanda), Tiny Jaarsma (Suedia), Barbro Kjellström (Suedia), Frederikus A. Klok (Olanda), Aleksandra Konradi (Federația Rusă), Konstantinos C. Koskinas (Elveția), Dipak Kotecha (Regatul Unit), Irene Lang (Austria), Basil S. Lewis (Israel), Ales Linhart (Republica Cehă), Gregory Y.H. Lip (Regatul Unit), Maja-Lisa Løchen (Norvegia), Alexander G. Mathioudakis (Regatul Unit), Richard Mindham (Regatul Unit), Shahin Moledina (Regatul Unit), Robert Naeije (Belgia), Jens Cosedis Nielsen (Danemarca), Horst

Olschewski (Austria), Isabelle Opitz (Elveția), Steffen E. Petersen (Regatul Unit), Eva Prescott (Danemarca), Amina Rakisheva (Kazahstan), Abilio Reis (Portugalia), Arsen D. Ristić (Serbia), Nicolas Roche (Franța), Rita Rodrigues (Portugalia), Christine Selton-Suty (Franța), Rogerio Souza (Brazilia), Andrew J. Swift (Regatul Unit), Rhian M. Touyz (Canada/Regatul Unit), Silvia Ulrich (Elveția), Martin R. Wilkins (Regatul Unit), and Stephen John Wort (Regatul Unit).

Societățile Naționale de Cardiologie din ESC implicate activ în procesul de revizuire a Ghidurilor ESC/ERS 2022 pentru diagnosticul și tratamentul hipertensiunii pulmonare: **Algeria**: Algerian Society of Cardiology, Messaad Krim; **Armenia:** Armenian Cardiologists Association, Hamlet Hayrapetyan; **Austria**: Austrian Society of Cardiology, Irene Lang; **Azerbaijan**: Azerbaijan Society of Cardiology, Oktay Musayev; **Belarus**: Belorussian Scientific Society of Cardiologists, Irina Lazareva; **Bosnia și Herțegovina**: Association of Cardiologists of Bosnia and Herzegovina, Šekib Sokolović; **Bulgaria**: Bulgarian Society of Cardiology, Vasil Velchev; **Croația:** Croatian Cardiac Society, Maja Cikes; **Cipru**: Cyprus Society of Cardiology, Ioannis Michaloliakos; **Cehia**: Czech Society of Cardiology, Pavel Jansa; **Danemarca:** Danish Society of Cardiology, Søren Mellemkjær; **Egipt**: Egyptian Society of Cardiology, Ahmed Hassan; **Estonia**: Estonian Society of Cardiology, Ly Anton; **Finlanda**: Finnish Cardiac Society, Markku Pentikäinen; **Franța**: French Society of Cardiology, Nicolas Meneveau; **Georgia**: Georgian Society of Cardiology, Mikheil Tsverava; **Germania**: German Cardiac Society, Mareike Lankeit; **Grecia**: Hellenic Society of Cardiology, Athanasios Manginas; **Ungaria**: Hungarian Society of Cardiology, Istvan Hizoh; **Irlanda**: Irish Cardiac Society, Vincent Maher; **Israel**: Israel Heart Society, Rafael Hirsch; **Italia**: Italian Federation of Cardiology, Nazzareno Galié; **Kazahstan**: Association of Cardiologists of Kazakhstan, Murat A. Mukarov; **(Republica) Kosovo**: Kosovo Society of Cardiology, Pranvera Ibrahimi; **Kîrgîzstan**: Kyrgyz Society of Cardiology, Sooronbaev Talant, **Letonia**: Latvian Society of Cardiology, Ainars Rudzitis; **Liban**: Lebanese Society of Cardiology, Ghassan Kiwan; **Lituania**: Lithuanian Society of Cardiology, Lina Gumbienė; **Luxemburg**: Luxembourg Society of Cardiology, Andrei Codreanu; **Malta**: Maltese Cardiac Society, Josef Micallef; (**Republica) Moldova**: Moldavian Society of Cardiology, Eleonora Vataman; **Muntenegru**: Montenegro Society of Cardiology, Nebojsa Bulatovic; **Maroc**: Moroccan Society of Cardiology, Said Chraibi; **Olanda**: Netherlands Society of Cardiology, Marco C. Post; **Macedonia de Nord**: North Macedonian Society of Cardiology, Elizabeta Srbinovska Kostovska; **Norvegia**: Norwegian Society of Cardiology, Arne Kristian Andreassen; **Polonia**: Polish Cardiac Society, Marcin Kurzyna; **Portugalia**: Portuguese Society of Cardiology, Rui Plácido; **Romania**: Romanian Society of Cardiology, Ioan Mircea Coman; **Federația Rusă**: Russian Society of Cardiology, Oksana Vasiltseva; **San Marino**: San Marino Society of Cardiology, Marco Zavatta; **Serbia**: Cardiology Society of Serbia, Arsen D. Ristić; **Slovacia**: Slovak Society of Cardiology, Iveta Šimkova; **Slovenia**: Slovenian Society of Cardiology, Gregor Poglajen; **Spania**: Spanish Society of Cardiology, María Lázaro Salvador; **Suedia**: Swedish Society of Cardiology, Stefan Söderberg; **Elveția**: Swiss Society of Cardiology, Silvia Ulrich; **Republica Arabă Siria**: Syrian Cardiovascular Association, Mhd Yassin Bani Marjeh; **Tunisia**: Tunisian Society of Cardiology and Cardio-Vascular Surgery, Fatma Ouarda; **Turcia**: Turkish Society of Cardiology, Bulent Mutlu; **Ucraina**: Ukrainian Association of Cardiology, Yuriy Sirenko; **Regatul Unit al Marii Britanii și Irlandei de Nord**: British Cardiovascular Society, J. Gerry Coghlan; and **Uzbekistan**: Association of Cardiologists of Uzbekistan, Timur Abdullaev.

Comitetul pentru Ghiduri Clinice Practice al ESC (GCP): Colin Baigent (Președinte) (Regatul Unit), Magdy Abdelhamid (Egipt), Victor Aboyans (Franța), Sotiris Antoniou (Regatul Unit), Elena Arbelo (Spania), Riccardo Asteggiano (Italia), Andreas Baumbach (Regatul Unit), Michael A. Borger (Germania), Jelena Čelutkienė (Lituania), Maja Cikes (Croația), Jean-Philippe Collet (Franța), Volkmar Falk (Germania), Laurent Fauchier (Franța), Chris P. Gale (Regatul Unit), Sigrun Halvorsen (Norvegia), Bernard Iung (Franța), Tiny Jaarsma (Suedia), Aleksandra Konradi (Federația Rusă), Konstantinos C. Koskinas (Elveția), Dipak Kotecha (Regatul Unit), Ulf Landmesser (Germania), Basil S. Lewis (Israel), Ales Linhart (Republica Cehă), Maja-Lisa Løchen (Norvegia), Richard Mindham (Regatul Unit), Jens Cosedis Nielsen (Danemarca), Steffen E. Petersen (Regatul Unit), Eva Prescott (Danemarca), Amina Rakisheva (Kazahstan), Marta Sitges (Spania), and Rhian M. Touyz (Canada/ Regatul Unit).

Metodologi de cercetări independente: Rebecca L. Morgan (Statele Unite ale Americii) and Kapeena Sivakumaran (Canada).

21. Bibliografie

1. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. Eur Respir J 2019;53:1801913.
2. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. J Clin Epidemiol 2011;64:383–394.
3. Alonso-Coello P, Oxman AD, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. BMJ 2016;353:i2089.

4. Nagavci B, Tonia T, Roche N, Genton C, Vaccaro V, Humbert M, *et al.* European Respiratory Society clinical practice guidelines: methodological guidance. *ERJ Open Res* 2022;**8**:0655–2021.
5. Schünemann HB, Guyatt G, Oxman A. *GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations.* The GRADE Working Group; 2013.
6. Miravitlles M, Tonia T, Rigau D, Roche N, Genton C, Vaccaro V, *et al.* New era for European Respiratory Society clinical practice guidelines: joining efficiency and high methodological standards. *Eur Respir J* 2018;**51**:1800221.
7. 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.
8. Kovacs G, Olschewski A, Berghold A, Olschewski H. Pulmonary vascular resistances during exercise in normal subjects: a systematic review. *Eur Respir J* 2012; **39**:319–328.
9. Wolsk E, Bakkestrom R, Thomsen JH, Balling L, Andersen MJ, Dahl JS, *et al.* The influence of age on hemodynamic parameters during rest and exercise in healthy individuals. *JACC Heart Fail* 2017;**5**:337–346.
10. Maron BA, Hess E, Maddox TM, Opotowsky AR, Tedford RJ, Lahm T, *et al.* Association of borderline pulmonary hypertension with mortality and hospitalization in a large patient cohort: insights from the Veterans Affairs Clinical Assessment, Reporting, and Tracking program. *Circulation* 2016;**133**:1240–1248.
11. Douschan P, Kovacs G, Avian A, Foris V, Gruber F, Olschewski A, *et al.* Mild elevation of pulmonary arterial pressure as a predictor of mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;**197**:509–516.
12. Kolte D, Lakshmanan S, Jankowich MD, Brittain EL, Maron BA, Choudhary G. Mild pulmonary hypertension is associated with increased mortality: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2018;**7**:e009729.
13. Maron BA, Brittain EL, Hess E, Waldo SW, Baron AE, Huang S, *et al.* Pulmonary vascular resistance and clinical outcomes in patients with pulmonary hypertension: a retrospective cohort study. *Lancet Respir Med* 2020;**8**:873–884.
14. Xanthouli P, Jordan S, Milde N, Marra A, Blank N, Egenlauf B, *et al.* Haemodynamic phenotypes and survival in patients with systemic sclerosis: the impact of the new definition of pulmonary arterial hypertension. *Ann Rheum Dis* 2020;**79**:370–378.
15. Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, *et al.* How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;**28**:2539–2550.
16. Pieske B, Tschope C, de Boer RA, Fraser AG, Anker SD, Donal E, *et al.* How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2019;**40**:3297–3317.
17. Zeder K, Banfi C, Steinrisser-Allex G, Maron BA, Humbert M, Lewis GD, *et al.* Diagnostic, prognostic and differential-diagnostic relevance of pulmonary hemodynamics during exercise - a systematic review. *Eur Respir J* 2022;**2**:103181.
18. Ho JE, Zern EK, Lau ES, Wooster L, Bailey CS, Cunningham T, *et al.* Exercise pulmonary hypertension predicts clinical outcomes in patients with dyspnea on effort. *J Am Coll Cardiol* 2020;**75**:17–26.
19. Stamm A, Saxer S, Lichtblau M, Hasler ED, Jordan S, Huber LC, *et al.* Exercise pulmonary haemodynamics predict outcome in patients with systemic sclerosis. *Eur Respir J* 2016;**48**:1658–1667.
20. Hasler ED, Muller-Mottet S, Furian M, Saxer S, Huber LC, Maggiorini M, *et al.* Pressure-flow during exercise catheterization predicts survival in pulmonary hypertension. *Chest* 2016;**150**:57–67.
21. Lewis GD, Murphy RM, Shah RV, Pappagianopoulos PP, Malhotra R, Bloch KD, *et al.* Pulmonary vascular response patterns during exercise in left ventricular systolic dysfunction predict exercise capacity and outcomes. *Circ Heart Fail* 2011;**4**: 276–285.
22. Zeder K, Avian A, Bachmaier G, Douschan P, Foris V, Sassmann T, *et al.* Exercise pulmonary resistances predict long-term survival in systemic sclerosis. *Chest* 2021;**159**:781–790.
23. Eisman AS, Shah RV, Dhakal BP, Pappagianopoulos PP, Wooster L, Bailey C, *et al.* Pulmonary capillary wedge pressure patterns during exercise predict exercise capacity and incident heart failure. *Circ Heart Fail* 2018;**11**:e004750.
24. Bentley RF, Barker M, Esfandiari S, Wright SP, Valle FH, Granton JT, *et al.* Normal and abnormal relationships of pulmonary artery to wedge pressure during exercise. *J Am Heart Assoc* 2020;**9**:e016339.
25. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, *et al.* 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: 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). *Eur Respir J* 2015;**46**:903–975.
26. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, *et al.* 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: 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). *Eur Heart J* 2016;**37**:67–119.
27. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Bohm M, *et al.* 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021;**42**:3599–3726.
28. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, *et al.* 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2022;**43**:561–632.
29. Hoeper MM, Humbert M, Souza R, Idrees M, Kawut SM, Sliwa-Hahnle K, *et al.* A global view of pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med* 2016;**4**:306–322.
30. NHS Digital. National Audit of Pulmonary Hypertension 10th Annual Report, Great Britain, 2018-19. https://digital.nhs.uk/data-and-information/publications/statistical/national-pulmonary-hypertension-audit/2019# (24 March 2022, date last accessed 22 July 2022).
31. Leber L, Beaudet A, Muller A. Epidemiology of pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: identification of the most accurate estimates from a systematic literature review. *Pulm Circ* 2021;**11**: 2045894020977300.
32. Lau EMT, Giannoulatou E, Celermajer DS, Humbert M. Epidemiology and treatment of pulmonary arterial hypertension. *Nat Rev Cardiol* 2017;**14**:603–614.
33. Montani D, Girerd B, Jais X, Laveneziana P, Lau EMT, Bouchachi A, *et al.* Screening for pulmonary arterial hypertension in adults carrying a BMPR2 mutation. *The Eur Respir J* 2020;**58**:2004229.
34. Certain MC, Chaumais MC, Jais X, Savale L, Seferian A, Parent F, *et al.* Characteristics and long-term outcomes of pulmonary venoocclusive disease induced by mitomycin C. *Chest* 2021;**159**:1197–1207.
35. Cornet L, Khouri C, Roustit M, Guignabert C, Chaumais MC, Humbert M, *et al.* Pulmonary arterial hypertension associated with protein kinase inhibitors: a pharmacovigilance-pharmacodynamic study. *Eur Respir J* 2019;**53**:1802472.
36. McGee M, Whitehead N, Martin J, Collins N. Drug-associated pulmonary arterial hypertension. *Clin Toxicol* 2018;**56**:801–809.
37. McGregor PC, Boosalis V, Aragam J. Carfilzomib-induced pulmonary hypertension with associated right ventricular dysfunction: A case report. *SAGE Open Med Case Rep* 2021;**9**:2050313X21994031.
38. Montani D, Lau EM, Descatha A, Jais X, Savale L, Andujar P, *et al.* Occupational exposure to organic solvents: a risk factor for pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J* 2015;**46**:1721–1731.
39. Savale L, Chaumais MC, Cottin V, Bergot E, Frachon I, Prevot G, *et al.* Pulmonary hypertension associated with benfluorex exposure. *Eur Respir J* 2012;**40**: 1164–1172.
40. Weatherald J, Bondeelle L, Chaumais MC, Guignabert C, Savale L, Jais X, *et al.* Pulmonary complications of Bcr-Abl tyrosine kinase inhibitors. *Eur Respir J* 2020; **56**:2000279.
41. Philen RM, Posada M. Toxic oil syndrome and eosinophilia-myalgia syndrome: May 8–10, 1991, World Health Organization meeting report. *Semin Arthritis Rheum* 1993;**23**:104–124.
42. Hertzman PA, Clauw DJ, Kaufman LD, Varga J, Silver RM, Thacker HL, *et al.* The eosinophilia-myalgia syndrome: status of 205 patients and results of treatment 2 years after onset. *Ann Intern Med* 1995;**122**:851–855.
43. Walker AM, Langleben D, Korelitz JJ, Rich S, Rubin LJ, Strom BL, *et al.* Temporal trends and drug exposures in pulmonary hypertension: an American experience. *Am Heart J* 2006;**152**:521–526.
44. Chen SC, Dastamani A, Pintus D, Yau D, Aftab S, Bath L, *et al.* Diazoxide-induced pulmonary hypertension in hyperinsulinaemic hypoglycaemia: Recommendations from a multicentre study in the UK. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2019;**91**:770–775.
45. Timlin MR, Black AB, Delaney HM, Matos RI, Percival CS. Development of pulmonary hypertension during treatment with diazoxide: a case series and literature review. *Pediatr Cardiol* 2017;**38**:1247–1250.
46. Global Burden of Disease Study Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015;**386**:743–800.
47. Rosenkranz S, Gibbs JS, Wachter R, De Marco T, Vonk-Noordegraaf A, Vachiery JL. Left ventricular heart failure and pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2016;**37**: 942–954.
48. Lam CS, Roger VL, Rodeheffer RJ, Borlaug BA, Enders FT, Redfield MM. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a community-based study. *J Am Coll Cardiol* 2009;**53**:1119–1126.
49. Tichelbacker T, Dumitrescu D, Gerhardt F, Stern D, Wissmuller M, Adam M, *et al.* Pulmonary hypertension and valvular heart disease. *Herz* 2019;**44**:491–501.

50. Weber L, Rickli H, Haager PK, Joerg L, Weilenmann D, Brenner R, *et al.* Haemodynamic mechanisms and long-term prognostic impact of pulmonary hypertension in patients with severe aortic stenosis undergoing valve replacement. *Eur J Heart Fail* 2019;**21**:172–181.
51. Hurdman J, Condliffe R, Elliot CA, Swift A, Rajaram S, Davies C, *et al.* Pulmonary hypertension in COPD: results from the ASPIRE registry. *Eur Respir J* 2013;**41**: 1292–1301.
52. Nathan SD, Barbera JA, Gaine SP, Harari S, Martinez FJ, Olschewski H, *et al.* Pulmonary hypertension in chronic lung disease and hypoxia. *Eur Respir J* 2019; **53**:1801914.
53. Naeije R. Pulmonary hypertension at high altitude. *Eur Respir J* 2019;**53**:1900985.
54. Delcroix M, Torbicki A, Gopalan D, Sitbon O, Klok FA, Lang I, *et al.* ERS statement on chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2020;**57**: 2002828.
55. Kramm T, Wilkens H, Fuge J, Schäfers H-J, Guth S, Wiedenroth CB, *et al.* Incidence and characteristics of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in Germany. *Clinical research in cardiology: official journal of the German Cardiac Society* 1–6 (2018) doi:10.1007/s00392-018-1215-5.
56. Swietlik EM, Ruggiero A, Fletcher AJ, Taboada D, Knightbridge E, Harlow L, *et al.* Limitations of resting haemodynamics in chronic thromboembolic disease without pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019;**53**:1801787.
57. Kalantari S, Gomberg-Maitland M. Group 5 pulmonary hypertension: the orphan's orphan disease. *Cardiol Clin* 2016;**34**:443–449.
58. Shlobin OA, Kouranos V, Barnett SD, Alhamad EH, Culver DA, Barney J, *et al.* Physiological predictors of survival in patients with sarcoidosis-associated pulmonary hypertension: results from an international registry. *Eur Respir J* 2020;**55**: 1901747.
59. Boucly A, Cottin V, Nunes H, Jais X, Tazi A, Prevot G, *et al.* Management and long-term outcomes of sarcoidosis-associated pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2017;**50**:1700465.
60. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, *et al.* Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med* 1987;**107**:216–223.
61. Jing ZC, Xu XQ, Han ZY, Wu Y, Deng KW, Wang H, *et al.* Registry and survival study in Chinese patients with idiopathic and familial pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2007;**132**:373–379.
62. Galiè N, Saia F, Palazzini M, Manes A, Russo V, Bacchi Reggiani ML, *et al.* Left main coronary artery compression in patients with pulmonary arterial hypertension and angina. *J Am Coll Cardiol* 2017;**69**:2808–2817.
63. Kovacs G, Avian A, Foris V, Tscherner M, Kqiku X, Douschan P, *et al.* Use of ECG and other simple non-invasive tools to assess pulmonary hypertension. *PLoS One* 2016;**11**:e0168706.
64. Bonderman D, Wexberg P, Martischnig AM, Heinzl H, Lang MB, Sadushi R, *et al.* A noninvasive algorithm to exclude pre-capillary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2011;**37**:1096–1103.
65. Klok FA, Surie S, Kempf T, Eikenboom J, van Straalen JP, van Kralingen KW, *et al.* A simple non-invasive diagnostic algorithm for ruling out chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after acute pulmonary embolism. *Thromb Res* 2011;**128**:21–26.
66. Henkens IR, Mouchaers KT, Vonk-Noordegraaf A, Boonstra A, Swenne CA, Maan AC, *et al.* Improved ECG detection of presence and severity of right ventricular pressure load validated with cardiac magnetic resonance imaging. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008;**294**:H2150–H2157.
67. Rich JD, Thenappan T, Freed B, Patel AR, Thisted RA, Childers R, *et al.* QTc prolongation is associated with impaired right ventricular function and predicts mortality in pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 2013;**167**:669–676.
68. Remy-Jardin M, Ryerson CJ, Schiebler ML, Leung ANC, Wild JM, Hoeper MM, *et al.* Imaging of pulmonary hypertension in adults: a position paper from the Fleischner Society. *Eur Respir J* 2021;**57**:2004455.
69. Ascha M, Renapurkar RD, Tonelli AR. A review of imaging modalities in pulmonary hypertension. *Ann Thorac Med* 2017;**12**:61–73.
70. Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, Frantz R, Khanna D, Kurzyna M, *et al.* Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;**62**: D42–D50.
71. Sun XG, Hansen JE, Oudiz RJ, Wasserman K. Pulmonary function in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003;**41**:1028–1035.
72. Meyer FJ, Ewert R, Hoeper MM, Olschewski H, Behr J, Winkler J, *et al.* Peripheral airway obstruction in primary pulmonary hypertension. *Thorax* 2002;**57**:473–476.
73. Alonso-Gonzalez R, Borgia F, Diller GP, Inuzuka R, Kempny A, Martinez-Naharro A, *et al.* Abnormal lung function in adults with congenital heart disease: prevalence, relation to cardiac anatomy, and association with survival. *Circulation* 2013;**127**:882–890.
74. Hoeper MM, Dwivedi K, Pausch C, Lewis RA, Olsson KM, Huscher D, *et al.* Phenotyping of idiopathic pulmonary arterial hypertension: a registry analysis. *Lancet Respir Med* 2022. Jun 28:S2213-2600(22)00097-2. doi: 10.1016/S2213-2600(22) 00097-2. Epub ahead of print. PMID: 35777416
75. Hoeper MM, Meyer K, Rademacher J, Fuge J, Welte T, Olsson KM. Diffusion capacity and mortality in patients with pulmonary hypertension due to heart failure with preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail* 2016;**4**:441–449.
76. Olson TP, Johnson BD, Borlaug BA. Impaired pulmonary diffusion in heart failure with preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail* 2016;**4**:490–498.
77. Olsson KM, Fuge J, Meyer K, Welte T, Hoeper MM. More on idiopathic pulmonary arterial hypertension with a low diffusing capacity. *Eur Respir J* 2017;**50**:1700354.
78. Trip P, Nossent EJ, de Man FS, van den Berk IA, Boonstra A, Groepenhoff H, *et al.* Severely reduced diffusion capacity in idiopathic pulmonary arterial hypertension: patient characteristics and treatment responses. *Eur Respir J* 2013;**42**:1575–1585.
79. Melot C, Naeije R. Pulmonary vascular diseases. *Compr Physiol* 2011;**1**:593–619.
80. Harbaum L, Fuge J, Kamp JC, Hennigs JK, Simon M, Sinning C, *et al.* Blood carbon dioxide tension and risk in pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol* 2020;**318**: 131–137.
81. Jilwan FN, Escourrou P, Garcia G, Jais X, Humbert M, Roisman G. High occurrence of hypoxemic sleep respiratory disorders in precapillary pulmonary hypertension and mechanisms. *Chest* 2013;**143**:47–55.
82. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, *et al.* Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;**23**:685–713.
83. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, *et al.* Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;**16**:233–270.
84. Galderisi M, Cosyns B, Edvardsen T, Cardim N, Delgado V, Di Salvo G, *et al.* Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;**18**:1301–1310.
85. Farber HW, Foreman AJ, Miller DP, McGoon MD. REVEAL Registry: correlation of right heart catheterization and echocardiography in patients with pulmonary arterial hypertension. *Congest Heart Fail* 2011;**17**:56–64.
86. Arcasoy SM, Christie JD, Ferrari VA, Sutton MS, Zisman DA, Blumenthal NP, *et al.* Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;**167**:735–740.
87. Fisher MR, Forfia PR, Chamera E, Housten-Harris T, Champion HC, Girgis RE, *et al.* Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;**179**:615–621
88. D'Alto M, Di Maio M, Romeo E, Argiento P, Blasi E, Di Vilio A, *et al.* Echocardiographic probability of pulmonary hypertension: a validation study. *Eur Respir J.* 2022;2102548. doi:10.1183/13993003.02548-2021. Epub ahead of print.
89. Jankowich M, Maron BA, Choudhary G. Mildly elevated pulmonary artery systolic pressure on echocardiography: bridging the gap in current guidelines. *Lancet Respir Med* 2021;**9**:1185–1191.
90. Huston JH, Maron BA, French J, Huang S, Thayer T, Farber-Eger EH, *et al.* Association of mild echocardiographic pulmonary hypertension with mortality and right ventricular function. *JAMA Cardiol* 2019;**4**:1112–1121.
91. Gall H, Yogeswaran A, Fuge J, Sommer N, Grimminger F, Seeger W, *et al.* Validity of echocardiographic tricuspid regurgitation gradient to screen for new definition of pulmonary hypertension. *E Clin Med* 2021;**34**:100822.
92. D'Alto M, Romeo E, Argiento P, D'Andrea A, Vanderpool R, Correra A, *et al.* Accuracy and precision of echocardiography versus right heart catheterization for the assessment of pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 2013;**168**:4058–4062.
93. Fonseca GH, Souza R, Salemi VM, Jardim CV, Gualandro SF. Pulmonary hypertension diagnosed by right heart catheterisation in sickle cell disease. *Eur Respir J* 2012; **39**:112–118.
94. Parent F, Bachir D, Inamo J, Lionnet F, Driss F, Loko G, *et al.* A hemodynamic study of pulmonary hypertension in sickle cell disease. *N Engl J Med* 2011;**365**:44–53.
95. Grunig E, Henn P, D'Andrea A, Claussen M, Ehlken N, Maier F, *et al.* Reference values for and determinants of right atrial area in healthy adults by 2-dimensional echocardiography. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013;**6**:117–124.
96. Tello K, Wan J, Dalmer A, Vanderpool R, Ghofrani HA, Naeije R, *et al.* Validation of the tricuspid annular plane systolic excursion/systolic pulmonary artery pressure ratio for the assessment of right ventricular-arterial coupling in severe pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging* 2019;**12**:e009047.
97. Tello K, Axmann J, Ghofrani HA, Naeije R, Narcin N, Rieth A, *et al.* Relevance of the TAPSE/PASP ratio in pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol* 2018;**266**: 229–235.
98. Guazzi M, Dixon D, Labate V, Beussink-Nelson L, Bandera F, Cuttica MJ, *et al.* RV contractile function and its coupling to pulmonary circulation in heart failure with

preserved ejection fraction: stratification of clinical phenotypes and outcomes. *JACC Cardiovasc Imaging* 2017;**10**:1211–1221.
99. Arkles JS, Opotowsky AR, Ojeda J, Rogers F, Liu T, Prassana V, *et al.* Shape of the right ventricular Doppler envelope predicts hemodynamics and right heart function in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;**183**:268–276.
100. Takahama H, McCully RB, Frantz RP, Kane GC. Unraveling the RV ejection Doppler envelope: insight into pulmonary artery hemodynamics and disease severity. *JACC Cardiovasc Imaging* 2017;**10**:1268–1277.
101. Baumgartner H, De Backer J, Babu-Narayan SV, Budts W, Chessa M, Diller GP, *et al.* 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease. *Eur Heart J* 2021;**42**:563–645.
102. Kim NH, Delcroix M, Jais X, Madani MM, Matsubara H, Mayer E, *et al.* Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019;**53**:1801915.
103. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Fauueno H, Bueno H, Geersing GJ, *et al.* 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2020;**41**:543–603.
104. He J, Fang W, Lv B, He JG, Xiong CM, Liu ZH, *et al.* Diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: comparison of ventilation/perfusion scanning and multidetector computed tomography pulmonary angiography with pulmonary angiography. *Nucl Med Commun* 2012;**33**:459–463.
105. Tunariu N, Gibbs SJ, Win Z, Gin-Sing W, Graham A, Gishen P, *et al.* Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *J Nucl Med* 2007;**48**:680–684.
106. Giordano J, Khung S, Duhamel A, Hossein-Foucher C, Bellevre D, Lamblin N, *et al.* Lung perfusion characteristics in pulmonary arterial hypertension (PAH) and peripheral forms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (pCTEPH): dual-energy CT experience in 31 patients. *Eur Radiol* 2017;**27**:1631–1639.
107. Seferian A, Helal B, Jais X, Girerd B, Price LC, Gunther S, *et al.* Ventilation/perfusion lung scan in pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J* 2012;**40**:75–83.
108. Swift AJ, Dwivedi K, Johns C, Garg P, Chin M, Currie BJ, *et al.* Diagnostic accuracy of CT pulmonary angiography in suspected pulmonary hypertension. *Eur Radiol* 2020; **30**:4918–4929.
109. Dong C, Zhou M, Liu D, Long X, Guo T, Kong X. Diagnostic accuracy of computed tomography for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015;**10**:e0126985.
110. Rajaram S, Swift AJ, Capener D, Telfer A, Davies C, Hill C, *et al.* Diagnostic accuracy of contrast-enhanced MR angiography and unenhanced proton MR imaging compared with CT pulmonary angiography in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Radiol* 2012;**22**:310–317.
111. Ende-Verhaar YM, Meijboom LJ, Kroft LJM, Beenen LFM, Boon GJAM, Middeldorp S, *et al.* Usefulness of standard computed tomography pulmonary angiography performed for acute pulmonary embolism for identification of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results of the InShape III study. *J Heart Lung Transplant* 2019;**38**:731–738.
112. Guerin L, Couturaud F, Parent F, Revel MP, Gillaizeau F, Planquette B, *et al.* Prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. Prevalence of CTEPH after pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2014;**112**:598–605.
113. Tamura M, Yamada Y, Kawakami T, Kataoka M, Iwabuchi Y, Sugiura H, *et al.* Diagnostic accuracy of lung subtraction iodine mapping CT for the evaluation of pulmonary perfusion in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: correlation with perfusion SPECT/CT. *Int J Cardiol* 2017;**243**:538–543.
114. Masy M, Giordano J, Petyt G, Hossein-Foucher C, Duhamel A, Kyheng M, *et al.* Dual-energy CT (DECT) lung perfusion in pulmonary hypertension: concordance rate with V/Q scintigraphy in diagnosing chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). *Eur Radiol* 2018;**28**:5100–5110.
115. Hinrichs JB, Marquardt S, von Falck C, Hoeper MM, Olsson KM, Wacker FK, *et al.* Comparison of C-arm computed tomography and digital subtraction angiography in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2016;**39**:53–63.
116. Hinrichs JB, Renne J, Hoeper MM, Olsson KM, Wacker FK, Meyer BC. Balloon pulmonary angioplasty: applicability of C-Arm CT for procedure guidance. *Eur Radiol* 2016;**26**:4064–4071.
117. Swift AJ, Lu H, Uthoff J, Garg P, Cogliano M, Taylor J, *et al.* A machine learning cardiac magnetic resonance approach to extract disease features and automate pulmonary arterial hypertension diagnosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2021;**22**: 236–245.
118. Connors JM. Thrombophilia testing and venous thrombosis. *N Engl J Med* 2017; **377**:2298.
119. Rosenkranz S, Howard LS, Gomberg-Maitland M, Hoeper MM. Systemic consequences of pulmonary hypertension and right-sided heart failure. *Circulation* 2020;**141**:678–693.
120. Sun XG, Hansen JE, Oudiz RJ, Wasserman K. Exercise pathophysiology in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2001;**104**:429–435.
121. Boerrigter BG, Bogaard HJ, Trip P, Groepenhoff H, Rietema H, Holverda S, *et al.* Ventilatory and cardiocirculatory exercise profiles in COPD: the role of pulmonary hypertension. *Chest* 2012;**142**:1166–1174.
122. Caravita S, Faini A, Deboeck G, Bondue A, Naeije R, Parati G, *et al.* Pulmonary hypertension and ventilation during exercise: role of the pre-capillary component. *J Heart Lung Transplant* 2017;**36**:754–762.
123. Dumitrescu D, Nagel C, Kovacs G, Bollmann T, Halank M, Winkler J, *et al.* Cardiopulmonary exercise testing for detecting pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Heart* 2017;**103**:774–782.
124. Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, Semigran MJ, Uber PA, Baran DA, *et al.* The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: a 10-year update. *J Heart Lung Transplant* 2016;**35**:1–23.
125. Hoeper MM, Lee SH, Voswinckel R, Palazzini M, Jais X, Marinelli A, *et al.* Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers. *J Am Coll Cardiol* 2006;**48**:2546–2552.
126. Kovacs G, Avian A, Olschewski A, Olschewski H. Zero reference level for right heart catheterisation. *Eur Respir J* 2013;**42**:1586–1594.
127. Opotowsky AR, Hess E, Maron BA, Brittain EL, Baron AE, Maddox TM, *et al.* Thermodilution vs estimated Fick cardiac output measurement in clinical practice: an analysis of mortality from the Veterans Affairs Clinical Assessment, Reporting, and Tracking (VA CART) Program and Vanderbilt University. *JAMA Cardiol* 2017; **2**:1090–1099.
128. Viray MC, Bonno EL, Gabrielle ND, Maron BA, Atkins J, Amoroso NS, *et al.* Role of pulmonary artery wedge pressure saturation during right heart catheterization: a prospective study. *Circ Heart Fail* 2020;**13**:e007981.
129. Sitbon O, Humbert M, Jais X, Ioos V, Hamid AM, Provencher S, *et al.* Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005;**111**:3105–3111.
130. Hoeper MM, Olschewski H, Ghofrani HA, Wilkens H, Winkler J, Borst MM, *et al.* A comparison of the acute hemodynamic effects of inhaled nitric oxide and aerosolized iloprost in primary pulmonary hypertension. German PPH study group. *J Am Coll Cardiol* 2000;**35**:176–182.
131. Opitz CF, Wensel R, Bettmann M, Schaffarczyk R, Linscheid M, Hetzer R, *et al.* Assessment of the vasodilator response in primary pulmonary hypertension. Comparing prostacyclin and iloprost administered by either infusion or inhalation. *Eur Heart J* 2003;**24**:356–365.
132. Jing ZC, Jiang X, Han ZY, Xu XQ, Wang Y, Wu Y, *et al.* Iloprost for pulmonary vasodilator testing in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2009;**33**: 1354–1360.
133. Kovacs G, Herve P, Barbera JA, Chaouat A, Chemla D, Condliffe R, *et al.* An official European Respiratory Society statement: pulmonary haemodynamics during exercise. *Eur Respir J* 2017;**50**:1700578.
134. Claeys M, Claessen G, La Gerche A, Petit T, Belge C, Meyns B, *et al.* Impaired cardiac reserve and abnormal vascular load limit exercise capacity in chronic thromboembolic disease. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019;**12**:1444–1456.
135. Guth S, Wiedenroth CB, Rieth A, Richter MJ, Gruenig E, Ghofrani HA, *et al.* Exercise right heart catheterization before and after pulmonary endarterectomy in patients with chronic thromboembolic disease. *Eur Respir J* 2018;**52**:1800458.
136. Godinas L, Lau EM, Chemla D, Lador F, Savale L, Montani D, *et al.* Diagnostic concordance of different criteria for exercise pulmonary hypertension in subjects with normal resting pulmonary artery pressure. *Eur Respir J* 2016;**48**:254–257.
137. Naeije R, Vanderpool R, Dhakal BP, Saggar R, Saggar R, Vachiery JL, *et al.* Exercise-induced pulmonary hypertension: physiological basis and methodological concerns. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;**187**:576–583.
138. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP III, Guyton RA, *et al.* 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;**148**:e1–e132.
139. Esfandiari S, Wright SP, Goodman JM, Sasson Z, Mak S. Pulmonary artery wedge pressure relative to exercise work rate in older men and women. *Med Sci Sports Exerc* 2017;**49**:1297–1304.
140. Boerrigter BG, Waxman AB, Westerhof N, Vonk-Noordegraaf A, Systrom DM. Measuring central pulmonary pressures during exercise in COPD: how to cope with respiratory effects. *Eur Respir J* 2014;**43**:1316–1325.
141. Andersen MJ, Wolsk E, Bakkestrom R, Thomsen JH, Balling L, Dahl JS, *et al.* Hemodynamic response to rapid saline infusion compared with exercise in healthy participants aged 20–80 years. *J Cardiac Failure* 2019;**25**:902–910.
142. Vachiery JL, Tedford RJ, Rosenkranz S, Palazzini M, Lang I, Guazzi M, *et al.* Pulmonary hypertension due to left heart disease. *Eur Respir J* 2019;**53**:1801897.
143. D'Alto M, Romeo E, Argiento P, Motoji Y, Correra A, Di Marco GM, *et al.* Clinical relevance of fluid challenge in patients evaluated for pulmonary hypertension. *Chest* 2017;**151**:119–126.

144. van de Bovenkamp AA, Wijkstra N, Oosterveer FPT, Vonk Noordegraaf A, Bogaard HJ, van Rossum AC, *et al.* The value of passive leg raise during right heart catheterization in diagnosing heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2022;**15**:e008935.
145. D'Alto M, Dimopoulos K, Coghlan JG, Kovacs G, Rosenkranz S, Naeije R. Right heart catheterization for the diagnosis of pulmonary hypertension: controversies and practical issues. *Heart Fail Clin* 2018;**14**:467–477.
146. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992;**327**:76–81.
147. Barst RJ, McGoon M, Torbicki A, Sitbon O, Krowka MJ, Olschewski H, *et al.* Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;**43**:40S–47S.
148. Morrell NW, Aldred MA, Chung WK, Elliott CG, Nichols WC, Soubrier F, *et al.* Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2019;**53**: 1801899.
149. Graf S, Haimel M, Bleda M, Hadinnapola C, Southgate L, Li W, *et al.* Identification of rare sequence variation underlying heritable pulmonary arterial hypertension. *Nat Commun* 2018;**9**:1416.
150. Zhu N, Swietlik EM, Welch CL, Pauciulo MW, Hagen JJ, Zhou X, *et al.* Rare variant analysis of 4241 pulmonary arterial hypertension cases from an international consortium implicates FBLN2, PDGFD, and rare de novo variants in PAH. *Genome Med* 2021;**13**:80.
151. Song J, Eichstaedt CA, Viales RR, Benjamin N, Harutyunova S, Fischer C, *et al.* Identification of genetic defects in pulmonary arterial hypertension by a new gene panel diagnostic tool. *Clin Sci (Lond)* 2016;**130**:2043–2052.
152. International PPHC, Lane KB, Machado RD, Pauciulo MW, Thomson JR, Phillips JA III, *et al.* Heterozygous germline mutations in BMPR2, encoding a TGF-beta receptor, cause familial primary pulmonary hypertension. *Nat Genet* 2000;**26**:81–84.
153. Bohnen MS, Ma L, Zhu N, Qi H, McClenaghan C, Gonzaga-Jauregui C, *et al.* Loss-of-function ABCC8 mutations in pulmonary arterial hypertension. *Circ Genom Precis Med* 2018;**11**:e002087.
154. Ma L, Roman-Campos D, Austin ED, Eyries M, Sampson KS, Soubrier F, *et al.* A novel channelopathy in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013;**369**: 351–361.
155. Nasim MT, Ogo T, Ahmed M, Randall R, Chowdhury HM, Snape KM, *et al.* Molecular genetic characterization of SMAD signaling molecules in pulmonary arterial hypertension. *Hum Mutat* 2011;**32**:1385–1389.
156. Garg A, Kircher M, Del Campo M, Amato RS, Agarwal AK, University of Washington Center for Mendelian Genomics. Whole exome sequencing identifies de novo heterozygous CAV1 mutations associated with a novel neonatal onset lipodystrophy syndrome. *Am J Med Genet A* 2015;**167A**:1796–1806.
157. Kerstjens-Frederikse WS, Bongers EM, Roofthooft MT, Leter EM, Douwes JM, Van Dijk A, *et al.* TBX4 mutations (small patella syndrome) are associated with childhood-onset pulmonary arterial hypertension. *J Med Genet* 2013;**50**:500–506.
158. Eyries M, Montani D, Girerd B, Perret C, Leroy A, Lonjou C, *et al.* EIF2AK4 mutations cause pulmonary veno-occlusive disease, a recessive form of pulmonary hypertension. *Nat Genet* 2014;**46**:65–69.
159. Swietlik EM, Greene D, Zhu N, Megy K, Cogliano M, Rajaram S, *et al.* Bayesian inference associates rare KDR variants with specific phenotypes in pulmonary arterial hypertension. *Circ Genom Precis Med* 2020;**14**:e003155.
160. Chida A, Shintani M, Yagi H, Fujiwara M, Kojima Y, Sato H, *et al.* Outcomes of childhood pulmonary arterial hypertension in BMPR2 and ALK1 mutation carriers. *Am J Cardiol* 2012;**110**:586–593.
161. Hoeper MM, Pausch C, Grünig E, Klose H, Staehler G, Huscher D, *et al.* Idiopathic pulmonary arterial hypertension phenotypes determined by cluster analysis from the COMPERA registry. *J Heart Lung Transpl* 2020;**39**:1435–1444.
162. Badagliacca R, Poscia R, Pezzuto B, Papa S, Nona A, Mancone M, *et al.* Pulmonary arterial dilatation in pulmonary hypertension: prevalence and prognostic relevance. *Cardiology* 2012;**121**:76–82.
163. Santaniello A, Casella R, Vicenzi M, Rota I, Montanelli G, De Santis M, *et al.* Cardiopulmonary exercise testing in a combined screening approach to individuate pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Rheumatology* 2020;**59**: 1581–1586.
164. Albrecht T, Blomley MJ, Cosgrove DO, Taylor-Robinson SD, Jayaram V, Eckersley R, *et al.* Non-invasive diagnosis of hepatic cirrhosis by transit-time analysis of an ultrasound contrast agent. *Lancet* 1999;**353**:1579–1583.
165. Cottin V, Le Pavec J, Prevot G, Mal H, Humbert M, Simonneau G, *et al.* Pulmonary hypertension in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome. *Eur Respir J* 2010;**35**:105–111.
166. Galiè N, Barbera JA, Frost AE, Ghofrani HA, Hoeper MM, McLaughlin VV, *et al.* Initial use of ambrisentan plus tadalafil in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2015;**373**:834–844.
167. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, Delcroix M, Galiè N, Ghofrani HA, *et al.* Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013;**369**:809–818.
168. Sitbon O, Bosch J, Cottreel E, Csonka D, de Groote P, Hoeper MM, *et al.* Macitentan for the treatment of portopulmonary hypertension (PORTICO): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 4 trial. *Lancet Respir Med* 2019;**7**:594–604.
169. Armstrong I, Billings C, Kiely DG, Yorke J, Harries C, Clayton S, *et al.* The patient experience of pulmonary hypertension: a large cross-sectional study of UK patients. *BMC Pulm Med* 2019;**19**:67.
170. Strange G, Gabbay E, Kermeen F, Williams T, Carrington M, Stewart S, *et al.* Time from symptoms to definitive diagnosis of idiopathic pulmonary arterial hypertension: the delay study. *Pulm Circ* 2013;**3**:89–94.
171. Ivarsson B, Johansson A, Kjellstrom B. The odyssey from symptom to diagnosis of pulmonary hypertension from the patients and spouses perspective. *J Prim Care Community Health* 2021;**12**:21501327211029241. doi: 10.1177/21501327211029241
172. Kiely DG, Lawrie A, Humbert M. Screening strategies for pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J Suppl* 2019;**21**:K9–K20.
173. Coghlan JG, Denton CP, Grunig E, Bonderman D, Distler O, Khanna D, *et al.* Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. *Ann Rheum Dis* 2014;**73**:1340–1349.
174. Weatherald J, Montani D, Jevnikar M, Jais X, Savale L, Humbert M. Screening for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Eur Respir Rev* 2019;**28**: 190023.
175. Krowka MJ, Fallon MB, Kawut SM, Fuhrmann V, Heimbach JK, Ramsay MA, *et al.* International Liver Transplant Society Practice Guidelines: diagnosis and management of hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension. *Transplantation* 2016;**100**:1440–1452.
176. Mancuso L, Scordato F, Pieri M, Valerio E, Mancuso A. Management of portopulmonary hypertension: new perspectives. *World J Gastroenterol* 2013;**19**: 8252–8257.
177. Sitbon O, Lascoux-Combe C, Delfraissy JF, Yeni PG, Raffi F, De Zuttere D, *et al.* Prevalence of HIV-related pulmonary arterial hypertension in the current antiretroviral therapy era. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;**177**:108–113.
178. Ende-Verhaar YM, Cannegieter SC, Vonk Noordegraaf A, Delcroix M, Pruszczyk P, Mairuhu AT, *et al.* Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: a contemporary view of the published literature. *Eur Respir J* 2017;**49**:1601792.
179. Ende-Verhaar YM, Huisman MV, Klok FA. To screen or not to screen for chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. *Thromb Res* 2017;**151**:1–7.
180. Kiely DG, Doyle O, Drage E, Jenner H, Salvatelli V, Daniels FA, *et al.* Utilising artificial intelligence to determine patients at risk of a rare disease: idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ* 2019;**9**:2045894019890549.
181. Nathan SD, Behr J, Collard HR, Cottin V, Hoeper MM, Martinez FJ, *et al.* Riociguat for idiopathic interstitial pneumonia-associated pulmonary hypertension (RISE-IIP): a randomised, placebo-controlled phase 2b study. *Lancet Respir Med* 2019;**7**: 780–790.
182. Nagel C, Henn P, Ehlken N, D'Andrea A, Blank N, Bossone E, *et al.* Stress Doppler echocardiography for early detection of systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension. *Arthritis Res Ther* 2015;**17**:165.
183. Semalulu T, Rudski L, Huynh T, Langleben D, Wang M, Canadian Scleroderma Research Group, *et al.* An evidence-based strategy to screen for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum* 2020;**50**:1421–1427.
184. Vandecasteele E, Drieghe B, Melsens K, Thevissen K, De Pauw M, Deschepper E, *et al.* Screening for pulmonary arterial hypertension in an unselected prospective systemic sclerosis cohort. *Eur Respir J* 2017;**49**:1602275.
185. Coghlan JG, Wolf M, Distler O, Denton CP, Doelberg M, Harutyunova S, *et al.* Incidence of pulmonary hypertension and determining factors in patients with systemic sclerosis. *Eur Respir J* 2018;**51**:1701197.
186. Hachulla E, Gressin V, Guillevin L, Carpentier P, Diot E, Sibilia J, *et al.* Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis Rheum* 2005;**52**:3792–3800.
187. Humbert M, Yaici A, de Groote P, Montani D, Sitbon O, Launay D, *et al.* Screening for pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis: clinical characteristics at diagnosis and long-term survival. *Arthritis Rheum* 2011;**63**:3522–3530.
188. Thakkar V, Stevens W, Prior D, Youssef P, Liew D, Gabbay E, *et al.* The inclusion of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in a sensitive screening strategy for systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension: a cohort study. *Arthritis Res Ther* 2013;**15**:R193.
189. Hao Y, Thakkar V, Stevens W, Morrisroe K, Prior D, Rabusa C, *et al.* A comparison of the predictive accuracy of three screening models for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther* 2015;**17**:7.
190. Morrisroe K, Stevens W, Sahhar J, Rabusa C, Nikpour M, Proudman S, *et al.* Epidemiology and disease characteristics of systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension: results from a real-life screening programme. *Arthritis Res Ther* 2017;**19**:42.

191. Morrisroe K, Huq M, Stevens W, Rabusa C, Proudman SM, Nikpour M, *et al.* Risk factors for development of pulmonary arterial hypertension in Australian systemic sclerosis patients: results from a large multicenter cohort study. *BMC Pulm Med* 2016;**16**:134.
192. Smith V, Vanhaecke A, Vandecasteele E, Guerra M, Paolino S, Melsens K, *et al.* Nailfold videocapillaroscopy in systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension: a systematic literature review. *J Rheumatol* 2020;**47**:888–895.
193. Larkin EK, Newman JH, Austin ED, Hemnes AR, Wheeler L, Robbins IM, *et al.* Longitudinal analysis casts doubt on the presence of genetic anticipation in heritable pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;**186**:892–896.
194. Colle IO, Moreau R, Godinho E, Belghiti J, Ettori F, Cohen-Solal A, *et al.* Diagnosis of portopulmonary hypertension in candidates for liver transplantation: a prospective study. *Hepatology* 2003;**37**:401–409.
195. Kim WR, Krowka MJ, Plevak DJ, Lee J, Rettke SR, Frantz RP, *et al.* Accuracy of Doppler echocardiography in the assessment of pulmonary hypertension in liver transplant candidates. *Liver Transpl* 2000;**6**:453–458.
196. Raevens S, Colle I, Reyntjens K, Geerts A, Berrevoet F, Rogiers X, *et al.* Echocardiography for the detection of portopulmonary hypertension in liver transplant candidates: an analysis of cutoff values. *Liver Transpl* 2013;**19**:602–610.
197. Golpe R, Perez-de-Llano LA, Castro-Anon O, Vazquez-Caruncho M, Gonzalez-Juanatey C, Veres-Racamonde A, *et al.* Right ventricle dysfunction and pulmonary hypertension in hemodynamically stable pulmonary embolism. *Respir Med* 2010;**104**:1370–1376.
198. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, *et al.* Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004;**350**:2257–2264.
199. Simonneau G, Hoeper MM. Evaluation of the incidence of rare diseases: difficulties and uncertainties, the example of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2017;**49**:1602522.
200. Coquoz N, Weilenmann D, Stolz D, Popov V, Azzola A, Fellrath JM, *et al.* Multicentre observational screening survey for the detection of CTEPH following pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2018;**51**:1702505.
201. Valerio LM, Mavromanoli AC, Barco S, Abele C, Becker D, Bruch L, *et al.* FOCUS Investigators. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension and impairment after pulmonary embolism: the FOCUS study. *Eur Heart J* 2022;**43**: 3387–3398.
202. Nijkeuter M, Hovens MM, Davidson BL, Huisman MV. Resolution of thromboemboli in patients with acute pulmonary embolism: a systematic review. *Chest* 2006; **129**:192–197.
203. Sanchez O, Helley D, Couchon S, Roux A, Delaval A, Trinquart L, *et al.* Perfusion defects after pulmonary embolism: risk factors and clinical significance. *J Thromb Haemost* 2010;**8**:1248–1255.
204. Wartski M, Collignon MA. Incomplete recovery of lung perfusion after 3 months in patients with acute pulmonary embolism treated with antithrombotic agents. THESEE Study Group. Tinzaparin ou heparin standard: evaluation dans l'Embolie Pulmonaire study. *J Nucl Med* 2000;**41**:1043–1048.
205. Nilsson LT, Andersson T, Larsen F, Lang IM, Liv P, Soderberg S. Dyspnea after pulmonary embolism: a nation-wide population-based case-control study. *Pulm Circ* 2021;**11**:20458940211046831.
206. Boon G, Ende-Verhaar YM, Bavalia R, El Bouazzaoui LH, Delcroix M, Dzikowska-Diduch O, *et al.* Non-invasive early exclusion of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: the InShape II study. *Thorax* 2021;**76**:1002–1009.
207. Helmersen D, Provencher S, Hirsch AM, Van Dam A, Dennie C, de Perrot M, *et al.* Diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: A Canadian Thoracic Society clinical practice guideline update. *Can J Respir Crit Care Sleep Med* 2019;**3**:177–198.
208. Delcroix M, Kerr K, Fedullo P. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Epidemiology and risk factors. *Ann Am Thorac Soc* 2016;**13**:S201–S206.
209. Klok FA, Tesche C, Rappold L, Dellas C, Hasenfuss G, Huisman MV, *et al.* External validation of a simple non-invasive algorithm to rule out chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. *Thromb Res* 2015;**135**:796–801.
210. 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.
211. Nickel N, Golpon H, Greer M, Knudsen L, Olsson K, Westerkamp V, *et al.* The prognostic impact of follow-up assessments in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2012;**39**:589–596.
212. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, Parent F, Garcia G, Herve P, *et al.* Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol* 2002;**40**:780–788.
213. Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, Frantz RP, Foreman AJ, Coffey CS, *et al.* Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). *Circulation* 2010;**122**:164–172.
214. Humbert M, Sitbon O, Yaici A, Montani D, O'Callaghan DS, Jais X, *et al.* Survival in incident and prevalent cohorts of patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2010;**36**:549–555.
215. McLaughlin VV, Sitbon O, Badesch DB, Barst RJ, Black C, Galiè N, *et al.* Survival with first-line bosentan in patients with primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2005;**25**:244–249.
216. Nickel N, Golpon H, Greer M, Knudsen L, Olsson K, Westerkamp V, *et al.* The prognostic impact of follow-up assessments in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2012;**39**:589–596.
217. Amsallem M, Sweatt AJ, Aymami MC, Kuznetsova T, Selej M, Lu H, *et al.* Right heart end-systolic remodeling index strongly predicts outcomes in pulmonary arterial hypertension: comparison with validated models. *Circ Cardiovasc Imaging* 2017; **10**:e005771.
218. Raymond RJ, Hinderliter AL, Willis PW, Ralph D, Caldwell EJ, Williams W, *et al.* Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2002;**39**:1214–1219.
219. Badagliacca R, Papa S, Valli G, Pezzuto B, Poscia R, Manzi G, *et al.* Echocardiography combined with cardiopulmonary exercise testing for the prediction of outcome in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2016;**150**:1313–1322.
220. Badagliacca R, Papa S, Manzi G, Miotti C, Luongo F, Sciomer S, *et al.* Usefulness of adding echocardiography of the right heart to risk-assessment scores in prostanoid-treated pulmonary arterial hypertension. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020;**13**:2054–2056.
221. Ernande L, Cottin V, Leroux PY, Girerd N, Huez S, Mulliez A, *et al.* Right isovolumic contraction velocity predicts survival in pulmonary hypertension. *J Am Soc Echocardiogr* 2013;**26**:297–306.
222. Forfia PR, Fisher MR, Mathai SC, Housten-Harris T, Hemnes AR, Borlaug BA, *et al.* Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;**174**:1034–1041.
223. Ghio S, Mercurio V, Fortuni F, Forfia PR, Gall H, Ghofrani A, *et al.* A comprehensive echocardiographic method for risk stratification in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2020;**56**:2000513.
224. Sachdev A, Villarraga HR, Frantz RP, McGoon MD, Hsiao JF, Maalouf JF, *et al.* Right ventricular strain for prediction of survival in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2011;**139**:1299–1309.
225. Vonk Noordegraaf A, Chin KM, Haddad F, Hassoun PM, Hemnes AR, Hopkins SR, *et al.* Pathophysiology of the right ventricle and of the pulmonary circulation in pulmonary hypertension: an update. *Eur Respir J* 2019;**53**:1801900.
226. Batal O, Dardari Z, Costabile C, Gorcsan J, Arena VC, Mathier MA. Prognostic value of pericardial effusion on serial echocardiograms in pulmonary arterial hypertension. *Echocardiography* 2015;**32**:1471–1476.
227. Chen L, Larsen CM, Le RJ, Connolly HM, Pislaru SV, Murphy JG, *et al.* The prognostic significance of tricuspid valve regurgitation in pulmonary arterial hypertension. *Clin Respir J* 2018;**12**:1572–1580.
228. Fenstad ER, Le RJ, Sinak LJ, Maradit-Kremers H, Ammash NM, Ayalew AM, *et al.* Pericardial effusions in pulmonary arterial hypertension: characteristics, prognosis, and role of drainage. *Chest* 2013;**144**:1530–1538.
229. Badagliacca R, Poscia R, Pezzuto B, Papa S, Reali M, Pesce F, *et al.* Prognostic relevance of right heart reverse remodeling in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transpl* 2018;**37**:195–205.
230. Badano LP, Addetia K, Pontone G, Torlasco C, Lang RM, Parati G, *et al.* Advanced imaging of right ventricular anatomy and function. *Heart* 2020;**106**:1469–1476.
231. Lewis RA, Johns CS, Cogliano M, Capener D, Tubman E, Elliot CA, *et al.* Identification of cardiac magnetic resonance imaging thresholds for risk stratification in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;**201**: 458–466.
232. Swift AJ, Capener D, Johns C, Hamilton N, Rothman A, Elliot C, *et al.* Magnetic resonance imaging in the prognostic evaluation of patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;**196**:228–239.
233. van de Veerdonk MC, Kind T, Marcus JT, Mauritz GJ, Heymans MW, Bogaard HJ, *et al.* Progressive right ventricular dysfunction in patients with pulmonary arterial hypertension responding to therapy. *J Am Coll Cardiol* 2011;**58**:2511–2519.
234. van Wolferen SA, Marcus JT, Boonstra A, Marques KM, Bronzwaer JG, Spreeuwenberg MD, *et al.* Prognostic value of right ventricular mass, volume, and function in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2007;**28**: 1250–1257.
235. Alabed S, Shahin Y, Garg P, Alandejani F, Johns CS, Lewis RA, *et al.* Cardiac-MRI predicts clinical worsening and mortality in pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2021;**14**:931–942.
236. Swift AJ, Wilson F, Cogliano M, Kendall L, Alandejani F, Alabed S, *et al.* Repeatability and sensitivity to change of non-invasive end points in PAH: the RESPIRE study. *Thorax* 2021;**76**:1032–1035.
237. van der Bruggen CE, Handoko ML, Bogaard HJ, Marcus JT, Oosterveer FPT, Meijboom LJ, *et al.* The value of hemodynamic measurements or cardiac MRI in

the follow-up of patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2021;**159**:1575–1585.
238. Weatherald J, Boucly A, Chemla D, Savale L, Peng M, Jevnikar M, *et al.* Prognostic value of follow-up hemodynamic variables after initial management in pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2018;**137**:693–704.
239. van Wolferen SA, van de Veerdonk MC, Mauritz GJ, Jacobs W, Marcus JT, Marques KMJ, *et al.* Clinically significant change in stroke volume in pulmonary hypertension. *Chest* 2011;**139**:1003–1009.
240. Huis In 't Veld AE, Van de Veerdonk MC, Spruijt O, Groeneveldt JA, Marcus JT, Westerhof N, *et al.* EXPRESS: preserving right ventricular function in patients with pulmonary arterial hypertension: single centre experience with a cardiac magnetic resonance imaging-guided treatment strategy. *Pulm Circ* 2019. doi:10.1177/2045894018824553. Epub ahead of print.
241. van de Veerdonk MC, Huis In T Veld AE, Marcus JT, Westerhof N, Heymans MW, Bogaard HJ, *et al.* Upfront combination therapy reduces right ventricular volumes in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2017;**49**:1700007.
242. van de Veerdonk MC, Marcus JT, Westerhof N, de Man FS, Boonstra A, Heymans MW, *et al.* Signs of right ventricular deterioration in clinically stable patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2015;**147**:1063–1071.
243. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, *et al.* Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991;**115**:343–349.
244. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, *et al.* Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Circulation* 2010;**122**:156–163.
245. McLaughlin VV, Shillington A, Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation* 2002;**106**:1477–1482.
246. 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.
247. Sitbon O, Benza RL, Badesch DB, Barst RJ, Elliott CG, Gressin V, *et al.* Validation of two predictive models for survival in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2015;**46**:152–164.
248. 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.
249. Benza RL, Gomberg-Maitland M, Elliott CG, Farber HW, Foreman AJ, Frost AE, *et al.* Predicting survival in patients with pulmonary arterial hypertension: the REVEAL risk score calculator 2.0 and comparison with ESC/ERS-based risk assessment strategies. *Chest* 2019;**156**:323–337.
250. Benza RL, Gomberg-Maitland M, Miller DP, Frost A, Frantz RP, Foreman AJ, *et al.* The REVEAL registry risk score calculator in patients newly diagnosed with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2012;**141**:354–362.
251. Savarese G, Paolillo S, Costanzo P, D'Amore C, Cecere M, Losco T, *et al.* Do changes of 6-minute walk distance predict clinical events in patients with pulmonary arterial hypertension? A meta-analysis of 22 randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2012;**60**:1192–1201.
252. Zelniker TA, Huscher D, Vonk-Noordegraaf A, Ewert R, Lange TJ, Klose H, *et al.* The 6MWT as a prognostic tool in pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry. *Clin Res Cardiol* 2018;**107**:460–470.
253. Farber HW, Miller DP, McGoon MD, Frost AE, Benton WW, Benza RL. Predicting outcomes in pulmonary arterial hypertension based on the 6-minute walk distance. *J Heart Lung Transpl* 2015;**34**:362–368.
254. Heresi GA, Rao Y. Follow-up functional class and 6-minute walk distance identify long-term survival in pulmonary arterial hypertension. *Lung* 2020;**198**:933–938.
255. Souza R, Channick RN, Delcroix M, Galiè N, Ghofrani HA, Jansa P, *et al.* Association between six-minute walk distance and long-term outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension: data from the randomized SERAPHIN trial. *PLoS One* 2018;**13**:e0193226.
256. Halliday SJ, Wang L, Yu C, Vickers BP, Newman JH, Fremont RD, *et al.* Six-minute walk distance in healthy young adults. *Respir Med* 2020;**165**:105933.
257. Khirfan G, Naal T, Abuhalimeh B, Newman J, Heresi GA, Dweik RA, *et al.* Hypoxemia in patients with idiopathic or heritable pulmonary arterial hypertension. *PLoS One* 2018;**13**:e0191869.
258. Lewis RA, Billings CG, Hurdman JA, Smith IA, Austin M, Armstrong IJ, *et al.* Maximal exercise testing using the incremental shuttle walking test can be used to risk-stratify patients with pulmonary arterial hypertension. *Ann Am Thorac Soc* 2021; **18**:34–43.
259. Laveneziana P, Di Paolo M, Palange P. The clinical value of cardiopulmonary exercise testing in the modern era. *Eur Respir Rev* 2021;**30**:200187.
260. Wensel R, Opitz CF, Anker SD, Winkler J, Hoffken G, Kleber FX, *et al.* Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension: importance of cardiopulmonary exercise testing. *Circulation* 2002;**106**:319–324.
261. Badagliacca R, Papa S, Poscia R, Valli G, Pezzuto B, Manzi G, *et al.* The added value of cardiopulmonary exercise testing in the follow-up of pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transpl* 2019;**38**:306–314.
262. Deboeck G, Scoditti C, Huez S, Vachiery JL, Lamotte M, Sharples L, *et al.* Exercise testing to predict outcome in idiopathic versus associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2012;**40**:1410–1419.
263. Wensel R, Francis DP, Meyer FJ, Opitz CF, Bruch L, Halank M, *et al.* Incremental prognostic value of cardiopulmonary exercise testing and resting haemodynamics in pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol* 2013;**167**:1193–1198.
264. Badagliacca R, Rischard F, Giudice FL, Howard L, Papa S, Valli G, *et al.* Incremental value of cardiopulmonary exercise testing in intermediate-risk pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2022;**41**:780–790.
265. Bouzina H, Rådegran G. Low plasma stem cell factor combined with high transforming growth factor-α identifies high-risk patients in pulmonary arterial hypertension. *ERJ Open Res* 2018;**4**:00035-02018.
266. Chin KM, Rubin LJ, Channick R, Di Scala L, Gaine S, Galiè N, *et al.* Association of N-terminal pro brain natriuretic peptide and long-term outcome in patients with pulmonary arterial hypertension: insights from the phase III GRIPHON study. *Circulation* 2019;**139**:2440–2450.
267. Frantz RP, Farber HW, Badesch DB, Elliott CG, Frost AE, McGoon MD, *et al.* Baseline and serial brain natriuretic peptide level predicts 5-year overall survival in patients with pulmonary arterial hypertension: data from the REVEAL registry. *Chest* 2018;**154**:126–135.
268. Harbaum L, Ghataorhe P, Wharton J, Jimenez B, Howard LSG, Gibbs JSR, *et al.* Reduced plasma levels of small HDL particles transporting fibrinolytic proteins in pulmonary arterial hypertension. *Thorax* 2019;**74**:380–389.
269. Naal T, Abuhalimeh B, Khirfan G, Dweik RA, Tang WHW, Tonelli AR. Serum chloride levels track with survival in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2018;**154**:541–549.
270. Nikolic I, Yung LM, Yang P, Malhotra R, Paskin-Flerlage S, Dinter T, *et al.* Bone morphogenetic protein 9 is a mechanistic biomarker of portopulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;**199**:891–902.
271. Rhodes CJ, Wharton J, Ghataorhe P, Watson G, Girerd B, Howard LS, *et al.* Plasma proteome analysis in patients with pulmonary arterial hypertension: an observational cohort study. *Lancet Respir Med* 2017;**5**:717–726.
272. Wetzl V, Tiede SL, Faerber L, Weissmann N, Schermuly RT, Ghofrani HA, *et al.* Plasma MMP2/TIMP4 ratio at follow-up assessment predicts disease progression of idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Lung* 2017;**195**:489–496.
273. Arvidsson M, Ahmed A, Bouzina H, Rådegran G. Matrix metalloproteinase 7 in diagnosis and differentiation of pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ* 2019;**9**: 2045894019895414.
274. Kylhammar D, Hesselstrand R, Nielsen S, Scheele C, Radegran G. Angiogenic and inflammatory biomarkers for screening and follow-up in patients with pulmonary arterial hypertension. *Scand J Rheumatol* 2018;**47**:319–324.
275. Saleby J, Bouzina H, Ahmed S, Lundgren J, Radegran G. Plasma receptor tyrosine kinase RET in pulmonary arterial hypertension diagnosis and differentiation. *ERJ Open Res* 2019;**5**:00037–02019.
276. van Bon L, Affandi AJ, Broen J, Christmann RB, Marijnissen RJ, Stawski L, *et al.* Proteome-wide analysis and CXCL4 as a biomarker in systemic sclerosis. *N Engl J Med* 2014;**370**:433–443.
277. Ferrer E, Dunmore BJ, Hassan D, Ormiston ML, Moore S, Deighton J, *et al.* A potential role for exosomal translationally controlled tumor protein export in vascular remodeling in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2018;**59**: 467–478.
278. Lavoie JR, Ormiston ML, Perez-Iratxeta C, Courtman DW, Jiang B, Ferrer E, *et al.* Proteomic analysis implicates translationally controlled tumor protein as a novel mediator of occlusive vascular remodeling in pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2014;**129**:2125–2135.
279. Warwick G, Thomas PS, Yates DH. Biomarkers in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2008;**32**:503–512.
280. Hoeper M, Pausch C, Olsson K, Huscher D, Pittrow D, Grünig E, *et al.* COMPERA 2.0: a refined 4-strata risk assessment model for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2022;**60**:2102311.
281. Delcroix M, Howard L. Pulmonary arterial hypertension: the burden of disease and impact on quality of life. *Eur Respir Rev* 2015;**24**:621–629.
282. Yorke J, Corris P, Gaine S, Gibbs JS, Kiely DG, Harries C, *et al.* emPHasis-10: development of a health-related quality of life measure in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2014;**43**:1106–1113.
283. McGoon MD, Ferrari P, Armstrong I, Denis M, Howard LS, Lowe G, *et al.* The importance of patient perspectives in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019;**53**: 1801919.
284. Twiss J, McKenna S, Ganderton L, Jenkins S, Ben-L'amri M, Gain K, *et al.* Psychometric performance of the CAMPHOR and SF-36 in pulmonary hypertension. *BMC Pulm Med* 2013;**13**:45.

285. Chen H, De Marco T, Kobashigawa EA, Katz PP, Chang VW, Blanc PD. Comparison of cardiac and pulmonary-specific quality-of-life measures in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2011;**38**:608–616.
286. McKenna SP, Doughty N, Meads DM, Doward LC, Pepke-Zaba J. The Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review (CAMPHOR): a measure of health-related quality of life and quality of life for patients with pulmonary hypertension. *Qual Life Res* 2006;**15**:103–115.
287. Lewis RA, Armstrong I, Bergbaum C, Brewis MJ, Cannon J, Charalampopoulos A, *et al.* EmPHasis-10 health-related quality of life score predicts outcomes in patients with idiopathic and connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension: results from a UK multicentre study. *Eur Respir J* 2021;**57**:2000124.
288. Bonner N, Abetz L, Meunier J, Sikirica M, Mathai SC. Development and validation of the living with pulmonary hypertension questionnaire in pulmonary arterial hypertension patients. *Health Qual Life Outcomes* 2013;**11**:161.
289. McCollister D, Shaffer S, Badesch DB, Filusch A, Hunsche E, Schuler R, *et al.* Development of the Pulmonary Arterial Hypertension-Symptoms and Impact (PAH-SYMPACT®) questionnaire: a new patient-reported outcome instrument for PAH. *Respir Res* 2016;**17**:72.
290. McCabe C, Bennett M, Doughty N, MacKenzie Ross R, Sharples L, Pepke-Zaba J. Patient-reported outcomes assessed by the CAMPHOR questionnaire predict clinical deterioration in idiopathic pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2013;**144**:522–530.
291. Min J, Badesch D, Chakinala M, Elwing J, Frantz R, Horn E, *et al.* Prediction of health-related quality of life and hospitalization in pulmonary arterial hypertension: the Pulmonary Hypertension Association Registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2021;**203**:761–764.
292. Kylhammar D, Kjellstrom B, Hjalmarsson C, Jansson K, Nisell M, Soderberg S, *et al.* A comprehensive risk stratification at early follow-up determines prognosis in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018;**39**:4175–4181.
293. Hoeper MM, Kramer T, Pan Z, Eichstaedt CA, Spiesshoefer J, Benjamin N, *et al.* Mortality in pulmonary arterial hypertension: prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model. *Eur Respir J* 2017;**50**:1700740.
294. Hjalmarsson C, Kjellström B, Jansson K, Nisell M, Kylhammar D, Kavianipour M, *et al.* Early risk prediction in patients with idiopathic versus connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension: call for a refined assessment. *ERJ Open Res* 2021;**7**:00854-02020.
295. Boucly A, Weatherald J, Savale L, Jais X, Cottin V, Prevot G, *et al.* Risk assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2017;**50**:1700889.
296. Benza RL, Kanwar MK, Raina A, Scott JV, Zhao CL, Selej M, *et al.* Development and validation of an abridged version of the REVEAL 2.0 risk score calculator, REVEAL Lite 2, for use in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2021;**159**:337–346.
297. Bouzina H, Rådegran G, Butler O, Hesselstrand R, Hjalmarsson C, Holl K, *et al.* Longitudinal changes in risk status in pulmonary arterial hypertension. *ESC Heart Fail* 2021;**8**:680–690.
298. D'Alto M, Badagliacca R, Lo Giudice F, Argiento P, Casu G, Corda M, *et al.* Hemodynamics and risk assessment 2 years after the initiation of upfront ambrisentan–tadalafil in pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transpl* 2020;**39**:1389–1397.
299. Hjalmarsson C, Rådegran G, Kylhammar D, Rundqvist B, Multing J, Nisell MD, *et al.* Impact of age and comorbidity on risk stratification in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2018;**51**:1702310.
300. Humbert M, Farber HW, Ghofrani HA, Benza RL, Busse D, Meier C, *et al.* Risk assessment in pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019;**53**:1802004.
301. Kuwana M, Blair C, Takahashi T, Langley J, Coghlan JG. Initial combination therapy of ambrisentan and tadalafil in connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension (CTD-PAH) in the modified intention-to-treat population of the AMBITION study: post hoc analysis. *Ann Rheum Dis* 2020;**79**:626–634.
302. Kylhammar D, Hjalmarsson C, Hesselstrand R, Jansson K, Kavianipour M, Kjellstrom B, *et al.* Predicting mortality during long-term follow-up in pulmonary arterial hypertension. *ERJ Open Res* 2021;**7**:00837-02020.
303. Sitbon O, Chin KM, Channick RN, Benza RL, Di Scala L, Gaine S, *et al.* Risk assessment in pulmonary arterial hypertension: insights from the GRIPHON study. *J Heart Lung Transpl* 2020;**39**:300–309.
304. Rhodes CJ, Wharton J, Swietlik EM, Harbaum L, Girerd B, Coghlan JG, *et al.* Using the plasma proteome for risk stratifying patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2022;**205**:1102–1111.
305. Benza RL, Lohmueller LC, Kraisangka J, Kanwar M. Risk assessment in pulmonary arterial hypertension patients: the long and short of it. *Adv Pulm Hypertens* 2018;**16**:125–135.
306. Yogeswaran A, Richter MJ, Sommer N, Ghofrani HA, Seeger W, Tello K, *et al.* Advanced risk stratification of intermediate risk group in pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ* 2020;**10**:2045894020961739.
307. Zelt JGE, Hossain A, Sun LY, Mehta S, Chandy G, Davies RA, *et al.* Incorporation of renal function in mortality risk assessment for pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2020;**39**:675–685.
308. Boucly A, Weatherald J, Savale L, de Groote P, Cottin V, Prévot G, *et al.* External validation of a refined 4-strata risk assessment score from the French pulmonary hypertension registry. *Eur Respir J* 2022;**59**:2102419.
309. Olsson KM, Richter MJ, Kamp JC, Gall H, Heine A, Ghofrani HA, *et al.* Intravenous treprostinil as an add-on therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2019;**38**:748–756.
310. Tonelli AR, Sahay S, Gordon KW, Edwards LD, Allmon AG, Broderick M, *et al.* Impact of inhaled treprostinil on risk stratification with noninvasive parameters: a post hoc analysis of the TRIUMPH and BEAT studies. *Pulm Circ* 2020;**10**:2045894020977025.
311. Weatherald J, Boucly A, Launay D, Cottin V, Prévot G, Bourlier D, *et al.* Haemodynamics and serial risk assessment in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2018;**52**:1800678.
312. Chan L, Chin LMK, Kennedy M, Woolstenhulme JG, Nathan SD, Weinstein AA, *et al.* Benefits of intensive treadmill exercise training on cardiorespiratory function and quality of life in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 2013;**143**:333–343.
313. de Man FS, Handoko ML, Groepenhoff H, van 't Hul AJ, Abbink J, Koppers RJ, *et al.* Effects of exercise training in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2009;**34**:669–675.
314. Ehlken N, Lichtblau M, Klose H, Weidenhammer J, Fischer C, Nechwatal R, *et al.* Exercise training improves peak oxygen consumption and haemodynamics in patients with severe pulmonary arterial hypertension and inoperable chronic thrombo-embolic pulmonary hypertension: a prospective, randomized, controlled trial. *Eur Heart J* 2016;**37**:35–44.
315. Grunig E, MacKenzie A, Peacock AJ, Eichstaedt CA, Benjamin N, Nechwatal R, *et al.* Standardized exercise training is feasible, safe, and effective in pulmonary arterial and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from a large European multicentre randomized controlled trial. *Eur Heart J* 2021;**42**:2284–2295.
316. Mereles D, Ehlken N, Kreuscher S, Ghofrani S, Hoeper MM, Halank M, *et al.* Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Circulation* 2006;**114**:1482–1489.
317. Grunig E, Eichstaedt C, Barbera JA, Benjamin N, Blanco I, Bossone E, *et al.* ERS statement on exercise training and rehabilitation in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019;**53**:1800332.
318. Johnson SR, Granton JT, Mehta S. Thrombotic arteriopathy and anticoagulation in pulmonary hypertension. *Chest* 2006;**130**:545–552.
319. Olsson KM, Delcroix M, Ghofrani HA, Tiede H, Huscher D, Speich R, *et al.* Anticoagulation and survival in pulmonary arterial hypertension: results from the Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension (COMPERA). *Circulation* 2014;**129**:57–65.
320. Preston IR, Roberts KE, Miller DP, Sen GP, Selej M, Benton WW, *et al.* Effect of warfarin treatment on survival of patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) in the Registry to Evaluate Early and Long-term PAH Disease Management (REVEAL). *Circulation* 2015;**132**:2403–2411.
321. Khan MS, Usman MS, Siddiqi TJ, Khan SU, Murad MH, Mookadam F, *et al.* Is anticoagulation beneficial in pulmonary arterial hypertension? *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2018;**11**:e004757.
322. Wang P, Hu L, Yin Y, Yan D, Zheng H, Zhang J, *et al.* Can anticoagulants improve the survival rate for patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension? A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2020;**196**:251–256.
323. Stickel S, Gin-Sing W, Wagenaar M, Gibbs JSR. The practical management of fluid retention in adults with right heart failure due to pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J Suppl* 2019;**21**:K46–K53.
324. Sandoval J, Aguirre JS, Pulido T, Martinez-Guerra ML, Santos E, Alvarado P, *et al.* Nocturnal oxygen therapy in patients with the Eisenmenger syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;**164**:1682–1687.
325. Weitzenblum E, Sautegeau 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.
326. Ulrich S, Saxer S, Hasler ED, Schwarz EI, Schneider SR, Furian M, *et al.* Effect of domiciliary oxygen therapy on exercise capacity and quality of life in patients with pulmonary arterial or chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a randomised, placebo-controlled trial. *Eur Respir J* 2019;**54**:1900276.
327. Ulrich S, Hasler ED, Saxer S, Furian M, Muller-Mottet S, Keusch S, *et al.* Effect of breathing oxygen-enriched air on exercise performance in patients with precapillary pulmonary hypertension: randomized, sham-controlled cross-over trial. *Eur Heart J* 2017;**38**:1159–1168.

328. Adir Y, Humbert M, Chaouat A. Sleep-related breathing disorders and pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2021;**57**:2002258.
329. McDonagh T, Damy T, Doehner W, Lam CSP, Sindone A, van der Meer P, *et al.* Screening, diagnosis and treatment of iron deficiency in chronic heart failure: putting the 2016 European Society of Cardiology heart failure guidelines into clinical practice. *Eur J Heart Fail* 2018;**20**:1664–1672.
330. Rhodes CJ, Howard LS, Busbridge M, Ashby D, Kondili E, Gibbs JS, *et al.* Iron deficiency and raised hepcidin in idiopathic pulmonary arterial hypertension: clinical prevalence, outcomes, and mechanistic insights. *J Am Coll Cardiol* 2011;**58**:300–309.
331. Ruiter G, Lankhorst S, Boonstra A, Postmus PE, Zweegman S, Westerhof N, *et al.* Iron deficiency is common in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2011;**37**:1386–1391.
332. Ruiter G, Lanser IJ, de Man FS, van der Laarse WJ, Wharton J, Wilkins MR, *et al.* Iron deficiency in systemic sclerosis patients with and without pulmonary hypertension. *Rheumatology* 2014;**53**:285–292.
333. Van De Bruaene A, Delcroix M, Pasquet A, De Backer J, De Pauw M, Naeije R, *et al.* Iron deficiency is associated with adverse outcome in Eisenmenger patients. *Eur Heart J* 2011;**32**:2790–2799.
334. Sonnweber T, Nairz M, Theurl I, Petzer V, Tymoszuk P, Haschka D, *et al.* The crucial impact of iron deficiency definition for the course of precapillary pulmonary hypertension. *PLoS One* 2018;**13**:e0203396.
335. Ruiter G, Manders E, Happe CM, Schalij I, Groepenhoff H, Howard LS, *et al.* Intravenous iron therapy in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension and iron deficiency. *Pulm Circ* 2015;**5**:466–472.
336. Viethen T, Gerhardt F, Dumitrescu D, Knoop-Busch S, Ten Freyhaus H, Rudolph TK, *et al.* Ferric carboxymaltose improves exercise capacity and quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension and iron deficiency: a pilot study. *Int J Cardiol* 2014;**175**:233–239.
337. Kramer T, Wissmuller M, Natsina K, Gerhardt F, Ten Freyhaus H, Dumitrescu D, *et al.* Ferric carboxymaltose in patients with pulmonary arterial hypertension and iron deficiency: a long-term study. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2021;**12**:1501–1512.
338. Olsson KM, Fuge J, Brod T, Kamp JC, Schmitto J, Kempf T, *et al.* Oral iron supplementation with ferric maltol in patients with pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2020;**56**:2000616.
339. Howard LSGE, He J, Watson GMJ, Huang L, Wharton J, Luo Q, *et al.* Supplementation with iron in pulmonary arterial hypertension. Two randomized crossover trials. *Ann Am Thorac Soc* 2021;**18**:981–988.
340. Larisch A, Neeb C, de Zwaan M, Pabst C, Tiede H, Ghofrani A, *et al.* Mental distress and wish for psychosomatic treatment of patients with pulmonary hypertension. *Psychother Psychosom Med Psychol* 2014;**64**:384–389.
341. Olsson KM, Meltendorf T, Fuge J, Kamp JC, Park DH, Richter MJ, *et al.* Prevalence of mental disorders and impact on quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension. *Front Psychiatry* 2021;**31**:667602.
342. Pfeuffer E, Krannich H, Halank M, Wilkens H, Kolb P, Jany B, *et al.* Anxiety, depression, and health-related QOL in patients diagnosed with PAH or CTEPH. *Lung* 2017;**195**:759–768.
343. Zhou X, Shi H, Yang Y, Zhang Z, Zhai Z, Wang C. Anxiety and depression in patients with pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from a Chinese survey. *Exp Ther Med* 2020;**19**:3124–3132.
344. Kingman M, Hinzmann B, Sweet O, Vachiery JL. Living with pulmonary hypertension: unique insights from an international ethnographic study. *BMJ Open* 2014;**4**:e004735.
345. Harzheim D, Klose H, Pinado FP, Ehlken N, Nagel C, Fischer C, *et al.* Anxiety and depression disorders in patients with pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Respir Res* 2013;**14**:104.
346. Anand V, Vallabhajosyula S, Cheungpasitporn W, Frantz RP, Cajigas HR, Strand JJ, *et al.* Inpatient palliative care use in patients with pulmonary arterial hypertension: temporal trends, predictors, and outcomes. *Chest* 2020;**158**:2568–2578.
347. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005;**353**:487–497.
348. Kjellstrom B, Sandqvist A, Hjalmarsson C, Nisell M, Nasman P, Ivarsson B. Adherence to disease-specific drug treatment among patients with pulmonary arterial hypertension or chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *ERJ Open Res* 2020;**6**:00299-02020.
349. Shah NB, Mitchell RE, Proctor ST, Choi L, DeClercq J, Jolly JA, *et al.* High rates of medication adherence in patients with pulmonary arterial hypertension: an integrated specialty pharmacy approach. *PLoS One* 2019;**14**:e0217798.
350. Weiss BM, Zemp L, Seifert B, Hess OM. Outcome of pulmonary vascular disease in pregnancy: a systematic overview from 1978 through 1996. *J Am Coll Cardiol* 1998;**31**:1650–1657.
351. Bedard E, Dimopoulos K, Gatzoulis MA. Has there been any progress made on pregnancy outcomes among women with pulmonary arterial hypertension? *Eur Heart J* 2009;**30**:256–265.
352. Duarte AG, Thomas S, Safdar Z, Torres F, Pacheco LD, Feldman J, *et al.* Management of pulmonary arterial hypertension during pregnancy: a retrospective, multicenter experience. *Chest* 2013;**143**:1330–1336.
353. Jais X, Olsson KM, Barbera JA, Blanco I, Torbicki A, Peacock A, *et al.* Pregnancy outcomes in pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Eur Respir J* 2012;**40**:881–885.
354. Kiely DG, Condliffe R, Webster V, Mills GH, Wrench I, Gandhi SV, *et al.* Improved survival in pregnancy and pulmonary hypertension using a multiprofessional approach. *BJOG* 2010;**117**:565–574.
355. Luo J, Shi H, Xu L, Su W, Li J. Pregnancy outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension: a retrospective study. *Medicine* 2020;**99**:e20285.
356. Kamp JC, von Kaisenberg C, Greve S, Winter L, Park DH, Fuge J, *et al.* Pregnancy in pulmonary arterial hypertension: midterm outcomes of mothers and offspring. *J Heart Lung Transplant* 2021;**40**:229–233.
357. Corbach N, Berlier C, Lichtblau M, Schwarz EI, Gautschi F, Groth A, *et al.* Favorable pregnancy outcomes in women with well-controlled pulmonary arterial hypertension. *Front Med (Lausanne)* 2021;**8**:689764.
358. Bostock S, Sheares K, Cannon J, Taboada D, Pepke-Zaba J, Toshner M. The potential effects of pregnancy in a patient with idiopathic pulmonary arterial hypertension responding to calcium channel blockade. *Eur Respir J* 2017;**50**:1701141.
359. de Raaf MA, Beekhuijzen M, Guignabert C, Vonk Noordegraaf A, Bogaard HJ. Endothelin-1 receptor antagonists in fetal development and pulmonary arterial hypertension. *Reprod Toxicol* 2015;**56**:45–51.
360. Dunn L, Greer R, Flenady V, Kumar S. Sildenafil in pregnancy: a systematic review of maternal tolerance and obstetric and perinatal outcomes. *Fetal Diagn Ther* 2017;**41**:81–88.
361. van Giersbergen PL, Halabi A, Dingemanse J. Pharmacokinetic interaction between bosentan and the oral contraceptives norethisterone and ethinyl estradiol. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2006;**44**:113–118.
362. Meyer S, McLaughlin VV, Seyfarth HJ, Bull TM, Vizza CD, Gomberg-Maitland M, *et al.* Outcomes of noncardiac, nonobstetric surgery in patients with PAH: an international prospective survey. *Eur Respir J* 2013;**41**:1302–1307.
363. Hassan HJ, Housten T, Balasubramanian A, Simpson CE, Damico RL, Mathai SC, *et al.* A novel approach to perioperative risk assessment for patients with pulmonary hypertension. *ERJ Open Res* 2021;**7**:00257-02021.
364. Non-cardiac surgery: Halvorsen S, Mehilli J, Cassese S, Hall TS, Abdelhamid M, Barbato E, *et al*. 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery. *Eur Heart J* 2022. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac270.
365. Burns RM, Peacock AJ, Johnson MK, Church AC. Hypoxaemia in patients with pulmonary arterial hypertension during simulated air travel. *Respir Med* 2013;**107**:298–304.
366. Kylhammar D, Rådegran G. The principal pathways involved in the in vivo modulation of hypoxic pulmonary vasoconstriction, pulmonary arterial remodelling and pulmonary hypertension. *Acta Physiol* 2017;**219**:728–756.
367. Code of Federal Regulations. Chapter I, Subchapter C, Part 25, Subpart D, Subjgrp - Pressurization. Section 25.841 - Pressurized cabins. Washington, DC: US Government Printing Office; 2012.
368. Groth A, Saxer S, Bader PR, Lichtblau M, Furian M, Schneider SR, *et al.* Acute hemodynamic changes by breathing hypoxic and hyperoxic gas mixtures in pulmonary arterial and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 2018;**270**:262–267.
369. Roubinian N, Elliott CG, Barnett CF, Blanc PD, Chen J, De Marco T, *et al.* Effects of commercial air travel on patients with pulmonary hypertension air travel and pulmonary hypertension. *Chest* 2012;**142**:885–892.
370. Schneider SR, Mayer LC, Lichtblau M, Berlier C, Schwarz EI, Saxer S, *et al.* Effect of normobaric hypoxia on exercise performance in pulmonary hypertension: randomized trial. *Chest* 2021;**159**:757–771.
371. Seccombe LM, Chow V, Zhao W, Lau EMT, Rogers PG, Ng ACC, *et al.* Right heart function during simulated altitude in patients with pulmonary arterial hypertension. *Open Heart* 2017;**4**:e000532.
372. Thamm M, Voswinckel R, Tiede H, Lendeckel F, Grimminger F, Seeger W, *et al.* Air travel can be safe and well tolerated in patients with clinically stable pulmonary hypertension. *Pulm Circ* 2011;**1**:239–243.
373. Cramer D, Ward S, Geddes D. Assessment of oxygen supplementation during air travel. *Thorax* 1996;**51**:202–203.
374. Dubroff J, Melendres L, Lin Y, Beene DR, Ketai L. High geographic prevalence of pulmonary artery hypertension: associations with ethnicity, drug use, and altitude. *Pulm Circ* 2020;**10**:2045894019894534.
375. Fakhri S, Hannon K, Moulden K, Peterson R, Hountras P, Bull T, *et al.* Residence at moderately high altitude and its relationship with WHO Group 1 pulmonary arterial hypertension symptom severity and clinical characteristics: the Pulmonary Hypertension Association Registry. *Pulm Circ* 2020;**10**:2045894020964342.

376. Schneider SR, Mayer LC, Lichtblau M, Berlier C, Schwarz EI, Saxer S, *et al.* Effect of a day-trip to altitude (2500 m) on exercise performance in pulmonary hypertension: randomised crossover trial. *ERJ Open Res* 2021;**7**:00314-02021.
377. Makowski CT, Rissmiller RW, Bullington WM. Riociguat: a novel new drug for treatment of pulmonary hypertension. *Pharmacotherapy* 2015;**35**:502–519.
378. Montani D, Savale L, Natali D, Jais X, Herve P, Garcia G, *et al.* Long-term response to calcium-channel blockers in non-idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2010;**31**:1898–1907.
379. 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.
380. Clozel M, Maresta A, Humbert M. Endothelin receptor antagonists. *Handb Exp Pharmacol* 2013;**218**:199–227.
381. Xing J, Cao Y, Yu Y, Li H, Song Z, Yu H. In vitro micropatterned human pluripotent stem cell test (microP-hPST) for morphometric-based teratogen screening. *Sci Rep* 2017;**7**:8491.
382. Galiè N, Olschewski H, Oudiz RJ, Torres F, Frost A, Ghofrani HA, *et al.* Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation* 2008; **117**:3010–3019.
383. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galiè N, Black CM, Keogh A, *et al.* Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002;**346**:896–903.
384. Humbert M, Segal ES, Kiely DG, Carlsen J, Schwierin B, Hoeper MM. Results of European post-marketing surveillance of bosentan in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2007;**30**:338–344.
385. Paul GA, Gibbs JS, Boobis AR, Abbas A, Wilkins MR. Bosentan decreases the plasma concentration of sildenafil when coprescribed in pulmonary hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 2005;**60**:107–112.
386. Weber C, Banken L, Birnboeck H, Schulz R. Effect of the endothelin-receptor antagonist bosentan on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin. *J Clin Pharmacol* 1999;**39**:847–854.
387. Wrishko RE, Dingemanse J, Yu A, Darstein C, Phillips DL, Mitchell MI. Pharmacokinetic interaction between tadalafil and bosentan in healthy male subjects. *J Clin Pharmacol* 2008;**48**:610–618.
388. Ghofrani HA, Osterloh IH, Grimminger F. Sildenafil: from angina to erectile dysfunction to pulmonary hypertension and beyond. *Nat Rev Drug Discov* 2006;**5**: 689–702.
389. Galiè N, Muller K, Scalise AV, Grunig E. PATENT PLUS: a blinded, randomised and extension study of riociguat plus sildenafil in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2015;**45**:1314–1322.
390. Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, *et al.* Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005;**353**: 2148–2157.
391. Sastry BK, 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.
392. Simonneau G, Rubin LJ, Galiè N, Barst RJ, Fleming TR, Frost AE, *et al.* Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2008;**149**:521–530.
393. Galiè N, Brundage BH, Ghofrani HA, Oudiz RJ, Simonneau G, Safdar Z, *et al.* Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2009;**119**: 2894–2903.
394. Schermuly RT, Janssen W, Weissmann N, Stasch JP, Grimminger F, Ghofrani HA. Riociguat for the treatment of pulmonary hypertension. *Expert Opin Investig Drugs* 2011;**20**:567–576.
395. Ghofrani HA, Galiè N, Grimminger F, Grunig E, Humbert M, Jing ZC, *et al.* Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013;**369**: 330–340.
396. Galiè N, Manes A, Branzi A. Prostanoids for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Med* 2003;**2**:123–137.
397. 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.
398. Sitbon O, Delcroix M, Bergot E, Boonstra AB, Granton J, Langleben D, *et al.* EPITOME-2: An open-label study assessing the transition to a new formulation of intravenous epoprostenol in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am Heart J* 2014;**167**:210–217.
399. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB, *et al.* A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. The Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med* 1996;**334**:296–302.
400. Rubin LJ, Mendoza J, Hood M, McGoon M, Barst R, Williams WB, *et al.* Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol). Results of a randomized trial. *Ann Intern Med* 1990;**112**:485–491.
401. Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, Brundage BH, Rubin LJ, Wigley FM, *et al.* Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000;**132**:425–434.
402. 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.
403. Nunes H, Humbert M, Sitbon O, Morse JH, Deng Z, Knowles JA, *et al.* Prognostic factors for survival in human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;**167**:1433–1439.
404. Rosenzweig EB, Kerstein D, Barst RJ. Long-term prostacyclin for pulmonary hypertension with associated congenital heart defects. *Circulation* 1999;**99**:1858–1865.
405. Boucly A, O'Connell C, Savale L, O'Callaghan DS, Jais X, Montani D, *et al.* Tunnelled central venous line-associated infections in patients with pulmonary arterial hypertension treated with intravenous prostacyclin. *Presse Med* 2016;**45**:20–28.
406. Doran AK, Ivy DD, Barst RJ, Hill N, Murali S, Benza RL, *et al.* Guidelines for the prevention of central venous catheter-related blood stream infections with prostanoid therapy for pulmonary arterial hypertension. *Int J Clin Pract Suppl* 2008;**(160)**:5–9.
407. Olschewski H, Simonneau G, Galiè N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, *et al.* Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002;**347**:322–329.
408. Simonneau G, Barst RJ, Galiè N, Naeije R, Rich S, Bourge RC, *et al.* Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;**165**:800–804.
409. Bourge RC, Waxman AB, Gomberg-Maitland M, Shapiro SM, Tarver JH III, Zwicke DL, *et al.* Treprostinil administered to treat pulmonary arterial hypertension using a fully implantable programmable intravascular delivery system: results of the DellVery for PAH trial. *Chest* 2016;**150**:27–34.
410. Richter MJ, Harutyunova S, Bollmann T, Classen S, Gall H, Gerhardt Md F, *et al.* Long-term safety and outcome of intravenous treprostinil via an implanted pump in pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2018;**37**:1235–1244.
411. McLaughlin VV, Benza RL, Rubin LJ, Channick RN, Voswinckel R, Tapson VF, *et al.* Addition of inhaled treprostinil to oral therapy for pulmonary arterial hypertension: a randomized controlled clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;**55**:1915–1922.
412. Tapson VF, Jing ZC, Xu KF, Pan L, Feldman J, Kiely DG, *et al.* Oral treprostinil for the treatment of pulmonary arterial hypertension in patients receiving background endothelin receptor antagonist and phosphodiesterase type 5 inhibitor therapy (the FREEDOM-C2 study): a randomized controlled trial. *Chest* 2013;**144**:952–958.
413. Tapson VF, Torres F, Kermeen F, Keogh AM, Allen RP, Frantz RP, *et al.* Oral treprostinil for the treatment of pulmonary arterial hypertension in patients on background endothelin receptor antagonist and/or phosphodiesterase type 5 inhibitor therapy (the FREEDOM-C study): a randomized controlled trial. *Chest* 2012;**142**: 1383–1390.
414. Jing ZC, Parikh K, Pulido T, Jerjes-Sanchez C, White RJ, Allen R, *et al.* Efficacy and safety of oral treprostinil monotherapy for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a randomized, controlled trial. *Circulation* 2013;**127**:624–633.
415. White RJ, Jerjes-Sanchez C, Bohns Meyer GM, Pulido T, Sepulveda P, Wang KY, *et al.* Combination therapy with oral treprostinil for pulmonary arterial hypertension. A double-blind placebo-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; **201**:707–717.
416. Barst RJ, McGoon M, McLaughlin V, Tapson V, Rich S, Rubin L, *et al.* Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003;**41**:2119–2125.
417. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Vizza CD, Kneussl M, Manes A, *et al.* Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2002;**39**:1496–1502.
418. Simonneau G, Torbicki A, Hoeper MM, Delcroix M, Karlocai K, Galiè N, *et al.* Selexipag: an oral, selective prostacyclin receptor agonist for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2012;**40**:874–880.
419. Sitbon O, Channick R, Chin KM, Frey A, Gaine S, Galiè N, *et al.* Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2015;**373**:2522–2533.
419a. McLaughlin V, Channick RN, Ghofrani H-A, Lemarié J-C, Naeije R, Packer M, *et al.* Bosentan added to sildenafil therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2015;**46**:405–413.
420. Hoeper MM, McLaughlin VV, Barbera JA, Frost AE, Ghofrani HA, Peacock AJ, *et al.* Initial combination therapy with ambrisentan and tadalafil and mortality in patients with pulmonary arterial hypertension: a secondary analysis of the results from the randomised, controlled AMBITION study. *Lancet Respir Med* 2016;**4**:894–901.
421. Chin KM, Sitbon O, Doelberg M, Feldman J, Gibbs JSR, Grunig E, *et al.* Three- versus two-drug therapy for patients with newly diagnosed pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2021;**78**:1393–1403.

422. Badagliacca R, D'Alto M, Ghio S, Argiento P, Bellomo V, Brunetti ND, *et al.* Risk reduction and hemodynamics with initial combination therapy in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2021;**203**:484–492.
423. Hassoun PM, Zamanian RT, Damico R, Lechtzin N, Khair R, Kolb TM, *et al.* Ambrisentan and tadalafil up-front combination therapy in scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;**192**:1102–1110.
424. Kirtania L, Maiti R, Srinivasan A, Mishra A. Effect of combination therapy of endothelin receptor antagonist and phosphodiesterase-5 inhibitor on clinical outcome and pulmonary haemodynamics in patients with pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis. *Clin Drug Investig* 2019;**39**:1031–1044.
425. Montani D, Lau EM, Dorfmuller P, Girerd B, Jais X, Savale L, *et al.* Pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J* 2016;**47**:1518–1534.
426. Sitbon O, Jais X, Savale L, Cottin V, Bergot E, Macari EA, *et al.* Upfront triple combination therapy in pulmonary arterial hypertension: a pilot study. *Eur Respir J* 2014; **43**:1691–1697.
427. D'Alto M, Badagliacca R, Argiento P, Romeo E, Farro A, Papa S, *et al.* Risk reduction and right heart reverse remodeling by upfront triple combination therapy in pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2020;**157**:376–383.
428. Boucly A, Savale L, Jais X, Bauer F, Bergot E, Bertoletti L, *et al.* Association between initial treatment strategy and long-term survival in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2021;**204**:842–854.
429. Hoeper MM, Al-Hiti H, Benza RL, Chang SA, Corris PA, Gibbs JSR, *et al.* Switching to riociguat versus maintenance therapy with phosphodiesterase-5 inhibitors in patients with pulmonary arterial hypertension (REPLACE): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2021;**9**:573–584.
430. Sitbon O, Cottin V, Canuet M, Clerson P, Gressin V, Perchenet L, *et al.* Initial combination therapy of macitentan and tadalafil in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2020;**56**:2000673. doi:10.1183/13993003.00673-2020.
431. Coghlan JG, Channick R, Chin K, Di Scala L, Galiè N, Ghofrani HA, *et al.* Targeting the prostacyclin pathway with selexipag in patients with pulmonary arterial hypertension receiving double combination therapy: insights from the randomized controlled GRIPHON study. *Am J Cardiovasc Drugs* 2018;**18**:37–47.
432. Lajoie AC, Lauziere G, Lega JC, Lacasse Y, Martin S, Simard S, *et al.* Combination therapy versus monotherapy for pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2016;**4**:291–305.
433. Hoeper MM, Pausch C, Grunig E, Staehler G, Huscher D, Pittrow D, *et al.* Temporal trends in pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry. *Eur Respir J* 2022;**59**:2102024. doi:10.1183/13993003.02024-2021.
434. Zelt JGE, Sugarman J, Weatherald J, Partridge ACR, Liang JC, Swiston J, *et al.* Mortality trends in pulmonary arterial hypertension in Canada: a temporal analysis of survival per ESC/ERS Guideline Era. *Eur Respir J* 2022;**59**:2101552. doi: 10.1183/13993003.01552-2021.
435. Hoeper MM, Simonneau G, Corris PA, Ghofrani HA, Klinger JR, Langleben D, *et al.* RESPITE: switching to riociguat in pulmonary arterial hypertension patients with inadequate response to phosphodiesterase-5 inhibitors. *Eur Respir J* 2017;**50**: 1602425.
436. Bartolome SD, Sood N, Shah TG, Styrvoky K, Torres F, Chin KM. Mortality in patients with pulmonary arterial hypertension treated with continuous prostanoids. *Chest* 2018;**154**:532–540.
437. Galiè N, Jansa P, Pulido T, Channick RN, Delcroix M, Ghofrani HA, *et al.* SERAPHIN haemodynamic substudy: the effect of the dual endothelin receptor antagonist macitentan on haemodynamic parameters and NT-proBNP levels and their association with disease progression in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2017;**38**:1147–1155.
438. Simonneau G, Rubin LJ, Galiè N, Barst RJ, Fleming TR, Frost A, *et al.* Long-term sildenafil added to intravenous epoprostenol in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2014;**33**:689–697.
439. Benza RL, Seeger W, McLaughlin VV, Channick RN, Voswinckel R, Tapson VF, *et al.* Long-term effects of inhaled treprostinil in patients with pulmonary arterial hypertension: the Treprostinil Sodium Inhalation Used in the Management of Pulmonary Arterial Hypertension (TRIUMPH) study open-label extension. *J Heart Lung Transplant* 2011;**30**:1327–1333.
440. Rubin LJ, Galiè N, Grimminger F, Grunig E, Humbert M, Jing ZC, *et al.* Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a long-term extension study (PATENT-2). *Eur Respir J* 2015;**45**:1303–1313.
441. Hoeper MM, Leuchte H, Halank M, Wilkens H, Meyer FJ, Seyfarth HJ, *et al.* Combining inhaled iloprost with bosentan in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2006;**28**:691–694.
442. McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A, Tapson VF, Murali S, Channick RN, *et al.* Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;**174**:1257–1263.
443. Badesch DB, Feldman J, Keogh A, Mathier MA, Oudiz RJ, Shapiro S, *et al.* ARIES-3: ambrisentan therapy in a diverse population of patients with pulmonary hypertension. *Cardiovasc Ther* 2012;**30**:93–99.
444. Dardi F, Manes A, Palazzini M, Bachetti C, Mazzanti G, Rinaldi A, *et al.* Combining bosentan and sildenafil in pulmonary arterial hypertension patients failing monotherapy: real-world insights. *Eur Respir J* 2015;**46**:414–421.
445. Iversen K, Jensen AS, Jensen TV, Vejlstrup NG, Sondergaard L. Combination therapy with bosentan and sildenafil in Eisenmenger syndrome: a randomized, placebo-controlled, double-blinded trial. *Eur Heart J* 2010;**31**:1124–1131.
446. Vizza CD, Jansa P, Teal S, Dombi T, Zhou D. Sildenafil dosed concomitantly with bosentan for adult pulmonary arterial hypertension in a randomized controlled trial. *BMC Cardiovasc Disord* 2017;**17**:239.
447. Hoeper MM, Huscher D, Ghofrani HA, Delcroix M, Distler O, Schweiger C, *et al.* Elderly patients diagnosed with idiopathic pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry. *Int J Cardiol* 2013;**168**:871–880.
448. Khou V, Anderson JJ, Strange G, Corrigan C, Collins N, Celermajer DS, *et al.* Diagnostic delay in pulmonary arterial hypertension: insights from the Australian and New Zealand pulmonary hypertension registry. *Respirology* 2020;**25**:863–871.
449. McLaughlin VV, Vachiery JL, Oudiz RJ, Rosenkranz S, Galiè N, Barbera JA, *et al.* Patients with pulmonary arterial hypertension with and without cardiovascular risk factors: results from the AMBITION trial. *J Heart Lung Transplant* 2019;**38**: 1286–1295.
450. Opitz CF, Hoeper MM, Gibbs JS, Kaemmerer H, Pepke-Zaba J, Coghlan JG, *et al.* Pre-capillary, combined, and post-capillary pulmonary hypertension: a pathophysiological continuum. *J Am Coll Cardiol* 2016;**68**:368–378.
451. Lewis RA, Thompson AAR, Billings CG, Charalampopoulos A, Elliot CA, Hamilton N, *et al.* Mild parenchymal lung disease and/or low diffusion capacity impacts survival and treatment response in patients diagnosed with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2020;**55**:2000041.
452. Valentin S, Maurac A, Sitbon O, Beurnier A, Gomez E, Guillaumot A, *et al.* Outcomes of patients with decreased arterial oxyhaemoglobin saturation on pulmonary arterial hypertension drugs. *Eur Respir J* 2021;**58**:2004066.
453. Rosenkranz S, Channick R, Chin KM, Jenner B, Gaine S, Galiè N, *et al.* The impact of comorbidities on selexipag treatment effect in patients with pulmonary arterial hypertension: insights from the GRIPHON study. *Eur J Heart Fail* 2022;**24**:205–214.
454. Khan MS, Memon MM, Amin E, Yamani N, Khan SU, Figueredo VM, *et al.* Use of balloon atrial septostomy in patients with advanced pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2019;**156**:53–63.
455. Sandoval J, Gaspar J, Pulido T, Bautista E, Martinez-Guerra ML, Zeballos M, *et al.* Graded balloon dilation atrial septostomy in severe primary pulmonary hypertension. A therapeutic alternative for patients nonresponsive to vasodilator treatment. *J Am Coll Cardiol* 1998;**32**:297–304.
456. Aggarwal M, Grady RM, Choudhry S, Anwar S, Eghtesady P, Singh GK. Potts shunt improves right ventricular function and coupling with pulmonary circulation in children with suprasystemic pulmonary arterial hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging* 2018;**11**:e007964.
457. Baruteau AE, Belli E, Boudjemline Y, Laux D, Levy M, Simonneau G, *et al.* Palliative Potts shunt for the treatment of children with drug-refractory pulmonary arterial hypertension: updated data from the first 24 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2015; **47**:e105–e110.
458. Grady RM, Canter M, Shmalts A, Coleman R, Beghetti M, Berger RM, *et al.* Pulmonary-to-systemic arterial shunt in children with severe pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2021;**78**:468–477.
459. Rosenzweig EB, Ankola A, Krishnan U, Middlesworth W, Bacha E, Bacchetta M. A novel unidirectional-valved shunt approach for end-stage pulmonary arterial hypertension: early experience in adolescents and adults. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2021; **161**:1438–1446.e1432.
460. Ciarka A, Doan V, Velez-Roa S, Naeije R, van de Borne P. Prognostic significance of sympathetic nervous system activation in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;**181**:1269–1275.
461. Velez-Roa S, Ciarka A, Najem B, Vachiery JL, Naeije R, van de Borne P. Increased sympathetic nerve activity in pulmonary artery hypertension. *Circulation* 2004; **110**:1308–1312.
462. Juratsch CE, Jengo JA, Castagna J, Laks MM. Experimental pulmonary hypertension produced by surgical and chemical denervation of the pulmonary vasculature. *Chest* 1980;**77**:525–530.
463. Rothman A, Jonas M, Castel D, Tzafriri AR, Traxler H, Shav D, *et al.* Pulmonary artery denervation using catheter-based ultrasonic energy. *EuroIntervention* 2019;**15**: 722–730.
464. Chen SL, Zhang FF, Xu J, Xie DJ, Zhou L, Nguyen T, *et al.* Pulmonary artery denervation to treat pulmonary arterial hypertension: the single-center, prospective, first-in-man PADN-1 study (first-in-man pulmonary artery denervation for treatment of pulmonary artery hypertension). *J Am Coll Cardiol* 2013;**62**:1092–1100.
465. Rothman AMK, Vachiery JL, Howard LS, Mikhail GW, Lang IM, Jonas M, *et al.* Intravascular ultrasound pulmonary artery denervation to treat pulmonary arterial hypertension (TROPHY1): multicenter, early feasibility study. *JACC Cardiovasc Interv* 2020;**13**:989–999.

466. Sztrymf B, Souza R, Bertoletti L, Jais X, Sitbon O, Price LC, *et al.* Prognostic factors of acute heart failure in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2010;**35**:1286–1293.
467. Campo A, Mathai SC, Le Pavec J, Zaiman AL, Hummers LK, Boyce D, *et al.* Outcomes of hospitalisation for right heart failure in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2011;**38**:359–367.
468. Hoeper MM, Benza RL, Corris P, de Perrot M, Fadel E, Keogh AM, *et al.* Intensive care, right ventricular support and lung transplantation in patients with pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019;**53**:1801906.
469. Kapur NK, Esposito ML, Bader Y, Morine KJ, Kiernan MS, Pham DT, *et al.* Mechanical circulatory support devices for acute right ventricular failure. *Circulation* 2017;**136**:314–326.
470. Konstam MA, Kiernan MS, Bernstein D, Bozkurt B, Jacob M, Kapur NK, *et al.* Evaluation and management of right-sided heart failure: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2018;**137**:e578–e622.
471. Olsson KM, Richter MJ, Kamp JC, Gall H, Ghofrani HA, Fuge J, *et al.* Refined risk stratification in pulmonary arterial hypertension and timing of lung transplantation. *Eur Respir J* 2022. doi:10.1183/13993003.03087-2021. Epub ahead of print.
472. Moser B, Jaksch P, Taghavi S, Murakozy G, Lang G, Hager H, *et al.* Lung transplantation for idiopathic pulmonary arterial hypertension on intraoperative and postoperatively prolonged extracorporeal membrane oxygenation provides optimally controlled reperfusion and excellent outcome. *Eur J Cardiothorac Surg* 2018;**53**: 178–185.
473. Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, Dobbels F, *et al.* The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th adult lung and heart-lung transplant report-2012. *J Heart Lung Transplant* 2012;**31**:1073–1086.
474. Egan TM, Edwards LB. Effect of the lung allocation score on lung transplantation in the United States. *J Heart Lung Transplant* 2016;**35**:433–439.
475. Savale L, Le Pavec J, Mercier O, Mussot S, Jais X, Fabre D, *et al.* Impact of high-priority allocation on lung and heart-lung transplantation for pulmonary hypertension. *Ann Thorac Surg* 2017;**104**:404–411.
476. Yusen RD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, Goldfarb SB, *et al.* The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-second Official Adult Lung and Heart-Lung Transplantation Report–2015; Focus Theme: Early Graft Failure. *J Heart Lung Transplant* 2015;**34**:1264–1277.
477. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomstrom-Lundqvist C, *et al.* 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): the Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021; **42**:373–498.
478. Wanamaker B, Cascino T, McLaughlin V, Oral H, Latchamsetty R, Siontis KC. Atrial arrhythmias in pulmonary hypertension: pathogenesis, prognosis and management. *Arrhythm Electrophysiol Rev* 2018;**7**:43–48.
479. Andersen MO, Diederichsen SZ, Svendsen JH, Carlsen J. Assessment of cardiac arrhythmias using long-term continuous monitoring in patients with pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 2021;**334**:110–115.
480. Olsson KM, Nickel NP, Tongers J, Hoeper MM. Atrial flutter and fibrillation in patients with pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 2013;**167**:2300–2305.
481. Wen L, Sun ML, An P, Jiang X, Sun K, Zheng L, *et al.* Frequency of supraventricular arrhythmias in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol* 2014;**114**:1420–1425.
482. Luesebrink U, Fischer D, Gezgin F, Duncker D, Koenig T, Oswald H, *et al.* Ablation of typical right atrial flutter in patients with pulmonary hypertension. *Heart Lung Circ* 2012;**21**:695–699.
483. Santangeli P, Zado ES, Hutchinson MD, Riley MP, Lin D, Frankel DS, *et al.* Prevalence and distribution of focal triggers in persistent and long-standing persistent atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2016;**13**:374–382.
484. Ghigna MR, Guignabert C, Montani D, Girerd B, Jais X, Savale L, *et al.* BMPR2 mutation status influences bronchial vascular changes in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2016;**48**:1668–1681.
485. Rasciti E, Sverzellati N, Silva M, Casadei A, Attina D, Palazzini M, *et al.* Bronchial artery embolization for the treatment of haemoptysis in pulmonary hypertension. *Radiol Med* 2017;**122**:257–264.
486. Yang S, Wang J, Kuang T, Gong J, Ma Z, Shen YH, *et al.* Efficacy and safety of bronchial artery embolization on hemoptysis in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a pilot prospective cohort study. *Crit Care Med* 2019;**47**:e182–e189.
487. Demerouti EA, Manginas AN, Athanassopoulos GD, Karatasakis GT. Complications leading to sudden cardiac death in pulmonary arterial hypertension. *Respir Care* 2013;**58**:1246–1254.
488. Kreibich M, Siepe M, Kroll J, Hohn R, Grohmann J, Beyersdorf F. Aneurysms of the pulmonary artery. *Circulation* 2015;**131**:310–316.
489. Mak SM, Strickland N, Gopalan D. Complications of pulmonary hypertension: a pictorial review. *Br J Radiol* 2017;**90**:20160745.
490. Nuche J, Montero Cabezas JM, Alonso Charterina S, Escribano Subias P. Management of incidentally diagnosed pulmonary artery dissection in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur J Cardiothorac Surg* 2019;**56**:210–212.
491. Russo V, Zompatori M, Galiè N. Extensive right pulmonary artery dissection in a young patient with chronic pulmonary hypertension. *Heart* 2012;**98**:265–266.
492. Zylkowska J, Kurzyna M, Florczyk M, Burakowska B, Grzegorczyk F, Burakowski J, *et al.* Pulmonary artery dilatation correlates with the risk of unexpected death in chronic arterial or thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2012;**142**: 1406–1416.
493. Florczyk M, Wieteska M, Kurzyna M, Gosciniak P, Pepke-Zaba J, Biederman A, *et al.* Acute and chronic dissection of pulmonary artery: new challenges in pulmonary arterial hypertension? *Pulm Circ* 2018;**8**:2045893217749114.
494. Velazquez Martin M, Montero Cabezas JM, Huertas S, Nuche J, Albarran A, Delgado JF, *et al.* Clinical relevance of adding intravascular ultrasound to coronary angiography for the diagnosis of extrinsic left main coronary artery compression by a pulmonary artery aneurysm in pulmonary hypertension. *Catheter Cardiovasc Interv* 2021;**98**:691–700.
495. Torres F, Farber H, Ristic A, McLaughlin V, Adams J, Zhang J, *et al.* Efficacy and safety of ralinepag, a novel oral IP agonist, in PAH patients on mono or dual background therapy: results from a phase 2 randomised, parallel group, placebo-controlled trial. *Eur Respir J* 2019;**54**:1901030.
496. Humbert M, McLaughlin V, Gibbs JSR, Gomberg-Maitland M, Hoeper MM, Preston IR, *et al.* Sotatercept for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2021;**384**:1204–1215.
497. Chin KM, Channick RN, Rubin LJ. Is methamphetamine use associated with idiopathic pulmonary arterial hypertension? *Chest* 2006;**130**:1657–1663.
498. Zamanian RT, Hedlin H, Greuenwald P, Wilson DM, Segal JI, Jorden M, *et al.* Features and outcomes of methamphetamine-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;**197**:788–800.
499. Savale L, Sattler C, Gunther S, Montani D, Chaumais MC, Perrin S, *et al.* Pulmonary arterial hypertension in patients treated with interferon. *Eur Respir J* 2014;**44**: 1627–1634.
500. Weatherald J, Chaumais MC, Savale L, Jais X, Seferian A, Canuet M, *et al.* Long-term outcomes of dasatinib-induced pulmonary arterial hypertension: a population-based study. *Eur Respir J* 2017;**50**:1700217.
501. Cardio-Oncology: Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, *et al.* Guidelines on cardio-oncology. *Eur Heart J* 2022. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244.
502. Avouac J, Airo P, Meune C, Beretta L, Dieude P, Caramaschi P, *et al.* Prevalence of pulmonary hypertension in systemic sclerosis in European Caucasians and metaanalysis of 5 studies. *J Rheumatol* 2010;**37**:2290–2298.
503. Launay D, Montani D, Hassoun PM, Cottin V, Le Pavec J, Clerson P, *et al.* Clinical phenotypes and survival of pre-capillary pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *PLoS One* 2018;**13**:e0197112.
504. Launay D, Sobanski V, Hachulla E, Humbert M. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: different phenotypes. *Eur Respir Rev* 2017;**26**:170056.
505. Hachulla E, Jais X, Cinquetti G, Clerson P, Rottat L, Launay D, *et al.* Pulmonary arterial hypertension associated with systemic lupus erythematosus: results from the French Pulmonary Hypertension Registry. *Chest* 2018;**153**:143–151.
506. Jais X, Launay D, Yaici A, Le Pavec J, Tcherakian C, Sitbon O, *et al.* Immunosuppressive therapy in lupus- and mixed connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension: a retrospective analysis of twenty-three cases. *Arthritis Rheum* 2008;**58**:521–531.
507. Qian J, Li M, Zhang X, Wang Q, Zhao J, Tian Z, *et al.* Long-term prognosis of patients with systemic lupus erythematosus-associated pulmonary arterial hypertension: CSTAR-PAH cohort study. *Eur Respir J* 2019;**53**:1800081.
508. Sanges S, Yelnik CM, Sitbon O, Benveniste O, Mariampillai K, Phillips-Houlbracq M, *et al.* Pulmonary arterial hypertension in idiopathic inflammatory myopathies: data from the French pulmonary hypertension registry and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2016;**95**:e4911.
509. Wang J, Li M, Wang Q, Zhang X, Qian J, Zhao J, *et al.* Pulmonary arterial hypertension associated with primary Sjogren's syndrome: a multicentre cohort study from China. *Eur Respir J* 2020;**56**:1902157.
510. Montani D, Henry J, O'Connell C, Jais X, Cottin V, Launay D, *et al.* Association between rheumatoid arthritis and pulmonary hypertension: data from the French Pulmonary Hypertension Registry. *Respiration* 2018;**95**:244–250.
511. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, *et al.* Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;**173**:1023–1030.
512. Humbert M, Khaltaev N, Bousquet J, Souza R. Pulmonary hypertension: from an orphan disease to a public health problem. *Chest* 2007;**132**:365–367.
513. Gunther S, Jais X, Maitre S, Berezne A, Dorfmuller P, Seferian A, *et al.* Computed tomography findings of pulmonary venoocclusive disease in scleroderma patients

presenting with precapillary pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum* 2012;**64**: 2995–3005.
514. Hsu S, Kokkonen-Simon KM, Kirk JA, Kolb TM, Damico RL, Mathai SC, *et al.* Right ventricular myofilament functional differences in humans with systemic sclerosis-associated versus idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2018;**137**:2360–2370.
515. Chauvelot L, Gamondes D, Berthiller J, Nieves A, Renard S, Catella-Chatron J, *et al.* Hemodynamic response to treatment and outcomes in pulmonary hypertension associated with interstitial lung disease versus pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: data from a study identifying prognostic factors in pulmonary hypertension associated with interstitial lung disease. *Arthritis Rheum* 2021;**73**: 295–304.
516. Launay D, Sitbon O, Hachulla E, Mouthon L, Gressin V, Rottat L, *et al.* Survival in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Ann Rheum Dis* 2013;**72**:1940–1946.
517. Ramjug S, Hussain N, Hurdman J, Billings C, Charalampopoulos A, Elliot CA, *et al.* Idiopathic and systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension: a comparison of demographic, hemodynamic, and MRI characteristics and outcomes. *Chest* 2017;**152**:92–102.
518. Pan J, Lei L, Zhao C. Comparison between the efficacy of combination therapy and monotherapy in connective tissue disease associated pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol* 2018;**36**: 1095–1102.
519. Sanchez O, Sitbon O, Jais X, Simonneau G, Humbert M. Immunosuppressive therapy in connective tissue diseases-associated pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2006;**130**:182–189.
520. Humbert M, Coghlan JG, Ghofrani HA, Grimminger F, He JG, Riemekasten G, *et al.* Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease: results from PATENT-1 and PATENT-2. *Ann Rheum Dis* 2017;**76**:422–426.
521. Kawut SM, Taichman DB, Archer-Chicko CL, Palevsky HI, Kimmel SE. Hemodynamics and survival in patients with pulmonary arterial hypertension related to systemic sclerosis. *Chest* 2003;**123**:344–350.
522. Trombetta AC, Pizzorni C, Ruaro B, Paolino S, Sulli A, Smith V, *et al.* Effects of long-term treatment with bosentan and iloprost on nailfold absolute capillary number, fingertip blood perfusion, and clinical status in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2016; **43**:2033–2041.
523. Pradere P, Tudorache I, Magnusson J, Savale L, Brugiere O, Douvry B, *et al.* Lung transplantation for scleroderma lung disease: An international, multicenter, observational cohort study. *J Heart Lung Transplant* 2018;**37**:903–911.
524. Gaine S, Chin K, Coghlan G, Channick R, Di Scala L, Galiè N, *et al.* Selexipag for the treatment of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2017;**50**:1602493.
525. Barbaro G, Lucchini A, Pellicelli AM, Grisorio B, Giancaspro G, Fauarbarini G, *et al.* Highly active antiretroviral therapy compared with HAART and bosentan in combination in patients with HIV-associated pulmonary hypertension. *Heart* 2006;**92**: 1164–1166.
526. Degano B, Guillaume M, Savale L, Montani D, Jais X, Yaici A, *et al.* HIV-associated pulmonary arterial hypertension: survival and prognostic factors in the modern therapeutic era. *AIDS* 2010;**24**:67–75.
527. Sitbon O. HIV-related pulmonary arterial hypertension: clinical presentation and management. *AIDS* 2008;**22**:S55–S62.
528. Opravil M, Sereni D. Natural history of HIV-associated pulmonary arterial hypertension: trends in the HAART era. *AIDS (London, England)* 2008;**22**:S35–S40.
529. Humbert M, Monti G, Fartoukh M, Magnan A, Brenot F, Rain B, *et al.* Platelet-derived growth factor expression in primary pulmonary hypertension: comparison of HIV seropositive and HIV seronegative patients. *Eur Respir J* 1998; **11**:554–559.
530. Mehta NJ, Khan IA, Mehta RN, Sepkowitz DA. HIV-related pulmonary hypertension: analytic review of 131 cases. *Chest* 2000;**118**:1133–1141.
531. Zuber JP, Calmy A, Evison JM, Hasse B, Schiffer V, Wagels T, *et al.* Pulmonary arterial hypertension related to HIV infection: improved hemodynamics and survival associated with antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2004;**38**:1178–1185.
532. Sitbon O, Gressin V, Speich R, Macdonald PS, Opravil M, Cooper DA, *et al.* Bosentan for the treatment of human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;**170**:1212–1217.
533. Degano B, Yaici A, Le Pavec J, Savale L, Jais X, Camara B, *et al.* Long-term effects of bosentan in patients with HIV-associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2009;**33**:92–98.
534. Carlsen J, Kjeldsen K, Gerstoft J. Sildenafil as a successful treatment of otherwise fatal HIV-related pulmonary hypertension. *AIDS* 2002;**16**:1568–1569.
535. Schumacher YO, Zdebik A, Huonker M, Kreisel W. Sildenafil in HIV-related pulmonary hypertension. *AIDS* 2001;**15**:1747–1748.
536. Muirhead GJ, Wulff MB, Fielding A, Kleinermans D, Buss N. Pharmacokinetic interactions between sildenafil and saquinavir/ritonavir. *Br J Clin Pharmacol* 2000;**50**: 99–107.
537. Garraffo R, Lavrut T, Ferrando S, Durant J, Rouyrre N, MacGregor TR, *et al.* Effect of tipranavir/ritonavir combination on the pharmacokinetics of tadalafil in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2011;**51**:1071–1078.
538. Aguilar RV, Farber HW. Epoprostenol (prostacyclin) therapy in HIV-associated pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;**162**:1846–1850.
539. Cea-Calvo L, Escribano Subias P, Tello de Menesses R, Lazaro Salvador M, Gomez Sanchez MA, Delgado Jimenez JF, *et al.* Treatment of HIV-associated pulmonary hypertension with treprostinil. *Rev Esp Cardiol* 2003;**56**:421–425.
540. Ghofrani HA, Friese G, Discher T, Olschewski H, Schermuly RT, Weissmann N, *et al.* Inhaled iloprost is a potent acute pulmonary vasodilator in HIV-related severe pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2004;**23**:321–326.
541. Bigna JJ, Sime PS, Koulla-Shiro S. HIV related pulmonary arterial hypertension: epidemiology in Africa, physiopathology, and role of antiretroviral treatment. *AIDS Res Ther* 2015;**12**:36.
542. Ryom L, Cotter A, De Miguel R, Beguelin C, Podlekareva D, Arribas JR, *et al.* 2019 update of the European AIDS Clinical Society Guidelines for treatment of people living with HIV version 10.0. *HIV Med* 2020;**21**:617–624.
543. Krowka MJ, Miller DP, Barst RJ, Taichman D, Dweik RA, Badesch DB, *et al.* Portopulmonary hypertension: a report from the US-based REVEAL Registry. *Chest* 2012;**141**:906–915.
544. Lazaro Salvador M, Quezada Loaiza CA, Rodriguez Padial L, Barbera JA, Lopez-Meseguer M, Lopez-Reyes R, *et al.* Portopulmonary hypertension: prognosis and management in the current treatment era - results from the REHAP registry. *Intern Med J* 2021;**51**:355–365.
545. Savale L, Guimas M, Ebstein N, Fertin M, Jevnikar M, Renard S, *et al.* Portopulmonary hypertension in the current era of pulmonary hypertension management. *J Hepatol* 2020;**73**:130–139.
546. Baiges A, Turon F, Simon-Talero M, Tasayco S, Bueno J, Zekrini K, *et al.* Congenital extrahepatic portosystemic shunts (Abernethy malformation): an international observational study. *Hepatology* 2020;**71**:658–669.
547. Fussner LA, Iyer VN, Cartin-Ceba R, Lin G, Watt KD, Krowka MJ. Intrapulmonary vascular dilatations are common in portopulmonary hypertension and may be associated with decreased survival. *Liver Transpl* 2015;**21**:1355–1364.
548. Hoeper MM, Halank M, Marx C, Hoeffken G, Seyfarth HJ, Schauer J, *et al.* Bosentan therapy for portopulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2005;**25**:502–508.
549. Olsson KM, Meyer K, Berliner D, Hoeper MM. Development of hepatopulmonary syndrome during combination therapy for portopulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019;**53**:1801880.
550. Krowka MJ, Plevak DJ, Findlay JY, Rosen CB, Wiesner RH, Krom RA. Pulmonary hemodynamics and perioperative cardiopulmonary-related mortality in patients with portopulmonary hypertension undergoing liver transplantation. *Liver Transpl* 2000;**6**:443–450.
551. Cartin-Ceba R, Burger C, Swanson K, Vargas H, Aqel B, Keaveny AP, *et al.* Clinical outcomes after liver transplantation in patients with portopulmonary hypertension. *Transplantation* 2021;**105**:2283–2290.
552. Deroo R, Trepo E, Holvoet T, De Pauw M, Geerts A, Verhelst X, *et al.* Vasomodulators and liver transplantation for portopulmonary hypertension: evidence from a systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2020;**72**: 1701–1716.
553. Sadd CJ, Osman F, Li Z, Chybowski A, Decker C, Henderson B, *et al.* Long-term outcomes and survival in moderate-severe portopulmonary hypertension after liver transplant. *Transplantation* 2021;**105**:346–353.
554. Savale L, Sattler C, Coilly A, Conti F, Renard S, Francoz C, *et al.* Long-term outcome in liver transplantation candidates with portopulmonary hypertension. *Hepatology* 2017;**65**:1683–1692.
555. Diller GP, Kempny A, Alonso-Gonzalez R, Swan L, Uebing A, Li W, *et al.* Survival prospects and circumstances of death in contemporary adult congenital heart disease patients under follow-up at a large tertiary centre. *Circulation* 2015;**132**: 2118–2125.
556. van Riel AC, Schuuring MJ, van Hessen ID, Zwinderman AH, Cozijnsen L, Reichert CL, *et al.* Contemporary prevalence of pulmonary arterial hypertension in adult congenital heart disease following the updated clinical classification. *Int J Cardiol* 2014;**174**:299–305.
557. Lammers AE, Bauer LJ, Diller GP, Helm PC, Abdul-Khaliq H, Bauer UMM, *et al.* Pulmonary hypertension after shunt closure in patients with simple congenital heart defects. *Int J Cardiol* 2020;**308**:28–32.
558. Ntiloudi D, Zanos S, Gatzoulis MA, Karvounis H, Giannakoulas G. How to evaluate patients with congenital heart disease-related pulmonary arterial hypertension. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2019;**17**:11–18.
559. Dimopoulos K, Condliffe R, Tulloh RMR, Clift P, Alonso-Gonzalez R, Bedair R, *et al.* Echocardiographic screening for pulmonary hypertension in congenital heart disease: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol* 2018;**72**:2778–2788.

560. Kempny A, Dimopoulos K, Fraisse A, Diller GP, Price LC, Rafiq I, *et al.* Blood viscosity and its relevance to the diagnosis and management of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2019;**73**:2640–2642.
561. Arvanitaki A, Giannakoulas G, Baumgartner H, Lammers AE. Eisenmenger syndrome: diagnosis, prognosis and clinical management. *Heart* 2020;**106**:1638–1645.
562. Diller GP, Korten MA, Bauer UM, Miera O, Tutarel O, Kaemmerer H, *et al.* Current therapy and outcome of Eisenmenger syndrome: data of the German National Register for congenital heart defects. *Eur Heart J* 2016;**37**:1449–1455.
563. Kempny A, Hjortshoj CS, Gu H, Li W, Opotowsky AR, Landzberg MJ, *et al.* Predictors of death in contemporary adult patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter study. *Circulation* 2017;**135**:1432–1440.
564. Arvind B, Relan J, Kothari SS. "Treat and repair" strategy for shunt lesions: a critical review. *Pulm Circ* 2020;**10**:2045894020917885.
565. Brida M, Nashat H, Gatzoulis MA. Pulmonary arterial hypertension: closing the gap in congenital heart disease. *Curr Opin Pulm Med* 2020;**26**:422–428.
566. van der Feen DE, Bartelds B, de Boer RA, Berger RMF. Assessment of reversibility in pulmonary arterial hypertension and congenital heart disease. *Heart* 2019;**105**: 276–282.
567. Becker-Grunig T, Klose H, Ehlken N, Lichtblau M, Nagel C, Fischer C, *et al.* Efficacy of exercise training in pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Int J Cardiol* 2013;**168**:375–381.
568. Hartopo AB, Anggrahini DW, Nurdiati DS, Emoto N, Dinarti LK. Severe pulmonary hypertension and reduced right ventricle systolic function associated with maternal mortality in pregnant uncorrected congenital heart diseases. *Pulm Circ* 2019; **9**:2045894019884516.
569. Li Q, Dimopoulos K, Liu T, Xu Z, Liu Q, Li Y, *et al.* Peripartum outcomes in a large population of women with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Eur J Prev Cardiol* 2019;**26**:1067–1076.
570. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, Blomstrom-Lundqvist C, Cifkova R, De Bonis M, *et al.* 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J* 2018;**39**:3165–3241.
571. Blanche C, Alonso-Gonzalez R, Uribarri A, Kempny A, Swan L, Price L, *et al.* Use of intravenous iron in cyanotic patients with congenital heart disease and/or pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 2018;**267**:79–83.
572. Bertoletti L, Mismetti V, Giannakoulas G. Use of anticoagulants in patients with pulmonary hypertension. *Hamostaseologie* 2020;**40**:348–355.
573. Freisinger E, Gerss J, Makowski L, Marschall U, Reinecke H, Baumgartner H, *et al.* Current use and safety of novel oral anticoagulants in adults with congenital heart disease: results of a nationwide analysis including more than 44 000 patients. *Eur Heart J* 2020;**41**:4168–4177.
574. Galiè N, Beghetti M, Gatzoulis MA, Granton J, Berger RM, Lauer A, *et al.* Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation* 2006;**114**:48–54.
575. Gatzoulis MA, Landzberg M, Beghetti M, Berger RM, Efficace M, Gesang S, *et al.* Evaluation of Macitentan in patients with Eisenmenger syndrome. *Circulation* 2019;**139**:51–63.
576. Zuckerman WA, Leaderer D, Rowan CA, Mituniewicz JD, Rosenzweig EB. Ambrisentan for pulmonary arterial hypertension due to congenital heart disease. *Am J Cardiol* 2011;**107**:1381–1385.
577. Nashat H, Kempny A, Harries C, Dormand N, Alonso-Gonzalez R, Price LC, *et al.* A single-centre, placebo-controlled, double-blind randomised cross-over study of nebulised iloprost in patients with Eisenmenger syndrome: A pilot study. *Int J Cardiol* 2020;**299**:131–135.
578. D'Alto M, Constantine A, Balint OH, Romeo E, Argiento P, Ablonczy L, *et al.* The effects of parenteral prostacyclin therapy as add-on treatment to oral compounds in Eisenmenger syndrome. *Eur Respir J* 2019;**54**:1901401.
579. 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.
580. Savale L, Manes A. Pulmonary arterial hypertension populations of special interest: portopulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Eur Heart J Suppl* 2019;**21**:K37–K45.
581. Dimopoulos K, Diller GP, Opotowsky AR, D'Alto M, Gu H, Giannakoulas G, *et al.* Definition and management of segmental pulmonary hypertension. *J Am Heart Assoc* 2018;**7**:e008587.
582. Amedro P, Gavotto A, Abassi H, Picot MC, Matecki S, Malekzadeh-Milani S, *et al.* Efficacy of phosphodiesterase type 5 inhibitors in univentricular congenital heart disease: the SV-INHIBITION study design. *ESC Heart Fail* 2020;**7**:747–756.
583. Goldberg DJ, Zak V, Goldstein BH, Schumacher KR, Rhodes J, Penny DJ, *et al.* Results of the FUEL Trial. *Circulation* 2020;**141**:641–651.
584. Ridderbos FS, Hagdorn QAJ, Berger RMF. Pulmonary vasodilator therapy as treatment for patients with a Fontan circulation: the Emperor's new clothes? *Pulm Circ* 2018;**8**:2045894018811148.
585. Dimopoulos K, Muthiah K, Alonso-Gonzalez R, Banner NR, Wort SJ, Swan L, *et al.* Heart or heart-lung transplantation for patients with congenital heart disease in England. *Heart* 2019;**105**:596–602.
586. Lapa M, Dias B, Jardim C, Fernandes CJ, Dourado PM, Figueiredo M, *et al.* Cardiopulmonary manifestations of hepatosplenic schistosomiasis. *Circulation* 2009;**119**:1518–1523.
587. Knafl D, Gerges C, King CH, Humbert M, Bustinduy AL. Schistosomiasis-associated pulmonary arterial hypertension: a systematic review. *Eur Respir Rev* 2020;**29**:190089.
588. Fernandes CJC, Piloto B, Castro M, Gavilanes Oleas F, Alves JL Jr, Lopes Prada LF, *et al.* Survival of patients with schistosomiasis-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Eur Respir J* 2018;**51**:1800307.
589. Weatherald J, Dorfmuller P, Perros F, Ghigna MR, Girerd B, Humbert M, *et al.* Pulmonary capillary haemangiomatosis: a distinct entity? *Eur Respir Rev* 2020;**29**:190168.
590. Humbert M, Guignabert C, Bonnet S, Dorfmuller P, Klinger JR, Nicolls MR, *et al.* Pathology and pathobiology of pulmonary hypertension: state of the art and research perspectives. *Eur Respir J* 2019;**53**:1801887.
591. Montani D, Girerd B, Jais X, Levy M, Amar D, Savale L, *et al.* Clinical phenotypes and outcomes of heritable and sporadic pulmonary veno-occlusive disease: a population-based study. *Lancet Respir Med* 2017;**5**:125–134.
592. Perez-Olivares C, Segura de la Cal T, Flox-Camacho A, Nuche J, Tenorio J, Martinez Menaca A, *et al.* The role of cardiopulmonary exercise test in identifying pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J* 2021;**57**:2100115.
593. Bergbaum C, Samaranayake CB, Pitcher A, Weingart E, Semple T, Kokosi M, *et al.* A case series on the use of steroids and mycophenolate mofetil in idiopathic and heritable pulmonary veno-occlusive disease: is there a role for immunosuppression? *Eur Respir J* 2021;**57**:2004354.
594. van Loon RL, Roofthooft MT, Hillege HL, ten Harkel AD, van Osch-Gevers M, Delhaas T, *et al.* Pediatric pulmonary hypertension in the Netherlands: epidemiology and characterization during the period 1991 to 2005. *Circulation* 2011;**124**:1755–1764.
595. del Cerro Marin MJ, Sabate Rotes A, Rodriguez Ogando A, Mendoza Soto A, Quero Jimenez M, Gavilan Camacho JL, *et al.* Assessing pulmonary hypertensive vascular disease in childhood. Data from the Spanish registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;**190**:1421–1429.
596. Li L, Jick S, Breitenstein S, Hernandez G, Michel A, Vizcaya D. Pulmonary arterial hypertension in the USA: an epidemiological study in a large insured pediatric population. *Pulm Circ* 2017;**7**:126–136.
597. Berger RM, Beghetti M, Humpl T, Raskob GE, Ivy DD, Jing ZC, *et al.* Clinical features of paediatric pulmonary hypertension: a registry study. *Lancet* 2012;**379**:537–546.
598. Abman SH, Mullen MP, Sleeper LA, Austin ED, Rosenzweig EB, Kinsella JP, *et al.* Characterisation of paediatric pulmonary hypertensive vascular disease from the PPHNet Registry. *Eur Respir J* 2021;**59**:2003337.
599. Rosenzweig EB, Abman SH, Adatia I, Beghetti M, Bonnet D, Haworth S, *et al.* Paediatric pulmonary arterial hypertension: updates on definition, classification, diagnostics and management. *Eur Respir J* 2019;**53**:1801916.
600. Haarman MG, Kerstjens-Frederikse WS, Vissia-Kazemier TR, Breeman KTN, Timens W, Vos YJ, *et al.* The genetic epidemiology of pediatric pulmonary arterial hypertension. *J Pediatr* 2020;**225**:65–73.e65.
601. Levy M, Eyries M, Szezepanski I, Ladouceur M, Nadaud S, Bonnet D, *et al.* Genetic analyses in a cohort of children with pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2016;**48**: 1118–1126.
602. Mourani PM, Abman SH. Pulmonary hypertension and vascular abnormalities in bronchopulmonary dysplasia. *Clin Perinatol* 2015;**42**:839–855.
603. van Loon RL, Roofthooft MT, van Osch-Gevers M, Delhaas T, Strengers JL, Blom NA, *et al.* Clinical characterization of pediatric pulmonary hypertension: complex presentation and diagnosis. *J Pediatr* 2009;**155**:176–182.e171.
604. Arjaans S, Zwart EAH, Ploegstra MJ, Bos AF, Kooi EMW, Hillege HL, *et al.* Identification of gaps in the current knowledge on pulmonary hypertension in extremely preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Paediatr Perinatal Epidemiol* 2018;**32**:258–267.
604a. Haarman MG, Do JM, Ploegstra MJ, Roofthooft MTR, Vissia-Kazemier TR, Hillege HL, *et al.* The clinical value of proposed risk stratification tools in pediatric pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;**200**:1312–1315.
605. Beghetti M, Schulze-Neick I, Berger RM, Ivy DD, Bonnet D, Weintraub RG, *et al.* Haemodynamic characterisation and heart catheterisation complications in children with pulmonary hypertension: insights from the Global TOPP Registry (tracking outcomes and practice in paediatric pulmonary hypertension). *Int J Cardiol* 2016;**203**: 325–330.
606. Ploegstra MJ, Zijlstra WMH, Douwes JM, Hillege HL, Berger RMF. Prognostic factors in pediatric pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2015;**184**:198–207.
607. Ivy DD, Rosenzweig EB, Lemarie JC, Brand M, Rosenberg D, Barst RJ. Long-term outcomes in children with pulmonary arterial hypertension treated with bosentan in real-world clinical settings. *Am J Cardiol* 2010;**106**:1332–1338.
608. Zijlstra WMH, Douwes JM, Rosenzweig EB, Schokker S, Krishnan U, Roofthooft MTR, *et al.* Survival differences in pediatric pulmonary arterial hypertension: clues

to a better understanding of outcome and optimal treatment strategies. *J Am Coll Cardiol* 2014;**63**:2159–2169.
609. Ploegstra MJ, Douwes JM, Roofthooft MT, Zijlstra WM, Hillege HL, Berger RM. Identification of treatment goals in paediatric pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2014;**44**:1616–1626.
610. Singh Y, Lakshminrusimha S. Pathophysiology and management of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Clin Perinatol* 2021;**48**:595–618.
611. Arjaans S, Haarman MG, Roofthooft MTR, Fries MWF, Kooi EMW, Bos AF, *et al.* Fate of pulmonary hypertension associated with bronchopulmonary dysplasia beyond 36 weeks postmenstrual age. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2021;**106**: 45–50.
612. Goss KN, Beshish AG, Barton GP, Haraldsdottir K, Levin TS, Tetri LH, *et al.* Early pulmonary vascular disease in young adults born preterm. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;**198**:1549–1558.
613. Barst RJ, Beghetti M, Pulido T, Layton G, Konourina I, Zhang M, *et al.* STARTS-2: long-term survival with oral sildenafil monotherapy in treatment-naive pediatric pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2014;**129**:1914–1923.
614. Barst RJ, Ivy DD, Gaitan G, Szatmari A, Rudzinski A, Garcia AE, *et al.* 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.
615. Ivy D, Bonnet D, Berger R, Meyer G, Baygani S, Li B. Efficacy and safety of tadalafil in a pediatric population with pulmonary arterial hypertension: phase 3 randomized, double-blind placebo-controlled study. *Pulm Circ* 2021;**11**:20458940211024955.
616. Small D, Ferguson-Sells L, Dahdah N, Bonnet D, Landry J, Li B. Pharmacokinetics and safety of tadalafil in a paediatric population with pulmonary arterial hypertension: a multiple ascending-dose study. *Br J Clin Pharmacol* 2019;**85**:2302–2309.
617. Barst RJ, Ivy D, Dingemanse J, Widlitz A, Schmitt K, Doran A, *et al.* Pharmacokinetics, safety, and efficacy of bosentan in pediatric patients with pulmonary arterial hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 2003;**73**:372–382.
618. Beghetti M, Haworth SG, Bonnet D, Barst RJ, Acar P, Fraisse A, *et al.* Pharmacokinetic and clinical profile of a novel formulation of bosentan in children with pulmonary arterial hypertension: the FUTURE-1 study. *Br J Clin Pharmacol* 2009;**68**:948–955.
619. Berger RM, Haworth SG, Bonnet D, Dulac Y, Fraisse A, Galiè N, *et al.* FUTURE-2: results from an open-label, long-term safety and tolerability extension study using the pediatric FormUlation of bosenTan in pUlmonary arterial hypeRtEnsion. *Int J Cardiol* 2016;**202**:52–58.
620. Berger RMF, Gehin M, Beghetti M, Ivy D, Kusic-Pajic A, Cornelisse P, *et al.* A bosentan pharmacokinetic study to investigate dosing regimens in paediatric patients with pulmonary arterial hypertension: FUTURE-3. *Br J Clin Pharmacol* 2017;**83**: 1734–1744.
621. Ivy D, Beghetti M, Juaneda-Simian E, Miller D, Lukas M, Ioannou C, *et al.* A randomized study of safety and efficacy of two doses of ambrisentan to treat pulmonary arterial hypertension in pediatric patients aged 8 years up to 18 years. *J Pediatr* 2020;**5**:100055.
622. Takatsuki S, Rosenzweig EB, Zuckerman W, Brady D, Calderbank M, Ivy DD. Clinical safety, pharmacokinetics, and efficacy of ambrisentan therapy in children with pulmonary arterial hypertension. *Pediatr Pulmonol* 2013;**48**:27–34.
623. Barst RJ, Maislin G, Fishman AP. Vasodilator therapy for primary pulmonary hypertension in children. *Circulation* 1999;**99**:1197–1208.
624. Hopper RK, Wang Y, DeMatteo V, Santo A, Kawut SM, Elci OU, *et al.* Right ventricular function mirrors clinical improvement with use of prostacyclin analogues in pediatric pulmonary hypertension. *Pulm Circ* 2018;**8**:2045894018759247.
625. Lammers AE, Hislop AA, Flynn Y, Haworth SG. Epoprostenol treatment in children with severe pulmonary hypertension. *Heart* 2007;**93**:739–743.
626. Douwes JM, Zijlstra WM, Rosenzweig EB, Ploegstra MJ, Krishnan US, Haarman MG, *et al.* Parenteral prostanoids in pediatric pulmonary arterial hypertension: start early, dose high, combine. *Ann Am Thorac Soc* 2022;**19**:227–237.
627. Tella JB, Kulik TJ, McSweeney JE, Sleeper LA, Lu M, Mullen MP. Prostanoids in pediatric pulmonary hypertension: clinical response, time-to-effect, and dose-response. *Pulm Circ* 2020;**10**:2045894020944858.
628. Krishnan U, Feinstein JA, Adatia I, Austin ED, Mullen MP, Hopper RK, *et al.* Evaluation and management of pulmonary hypertension in children with bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 2017;**188**:24–34.e21.
629. Vayalthrikkovil S, Vorhies E, Stritzke A, Bashir RA, Mohammad K, Kamaluddeen M, *et al.* Prospective study of pulmonary hypertension in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol* 2019;**54**:171–178.
630. Abman SH, Collaco JM, Shepherd EG, Keszler M, Cuevas-Guaman M, Welty SE, *et al.* Interdisciplinary care of children with severe bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 2017;**181**:12–28.e11.
631. Bermejo J, Gonzalez-Mansilla A, Mombiela T, Fernandez AI, Martinez-Legazpi P, Yotti R, *et al.* Persistent pulmonary hypertension in corrected valvular heart disease: hemodynamic insights and long-term survival. *J Am Heart Assoc* 2021;**10**: e019949.
632. Caravita S, Dewachter C, Soranna D, D'Araujo SC, Khaldi A, Zambon A, *et al.* Haemodynamics to predict outcome in pulmonary hypertension due to left heart disease: a meta-analysis. *Eur Respir J* 2018;**51**:1702427.
633. Crawford TC, Leary PJ, Fraser CD III, Suarez-Pierre A, Magruder JT, Baumgartner WA, *et al.* Impact of the new pulmonary hypertension definition on heart transplant outcomes: expanding the hemodynamic risk profile. *Chest* 2020;**157**: 151–161.
634. O'Sullivan CJ, Wenaweser P, Ceylan O, Rat-Wirtzler J, Stortecky S, Heg D, *et al.* Effect of pulmonary hypertension hemodynamic presentation on clinical outcomes in patients with severe symptomatic aortic valve stenosis undergoing transcatheter aortic valve implantation: insights from the new proposed pulmonary hypertension classification. *Circ Cardiovasc Interv* 2015;**8**:e002358.
635. Vanderpool RR, Saul M, Nouraie M, Gladwin MT, Simon MA. Association between hemodynamic markers of pulmonary hypertension and outcomes in heart failure with preserved ejection fraction. *JAMA Cardiol* 2018;**3**:298–306.
636. Murali S, Kormos RL, Uretsky BF, Schechter D, Reddy PS, Denys BG, *et al.* Preoperative pulmonary hemodynamics and early mortality after orthotopic cardiac transplantation: the Pittsburgh experience. *Am Heart J* 1993;**126**:896–904.
637. Zimpfer D, Zrunek P, Roethy W, Czerny M, Schima H, Huber L, *et al.* Left ventricular assist devices decrease fixed pulmonary hypertension in cardiac transplant candidates. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;**133**:689–695.
638. Al-Naamani N, Preston IR, Paulus JK, Hill NS, Roberts KE. Pulmonary arterial capacitance is an important predictor of mortality in heart failure with a preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail* 2015;**3**:467–474.
639. 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.
640. Leung CC, Moondra V, Catherwood E, Andrus BW. Prevalence and risk factors of pulmonary hypertension in patients with elevated pulmonary venous pressure and preserved ejection fraction. *Am J Cardiol* 2010;**106**:284–286.
641. Shah AM, Shah SJ, Anand IS, Sweitzer NK, O'Meara E, Heitner JF, *et al.* Cardiac structure and function in heart failure with preserved ejection fraction: baseline findings from the echocardiographic study of the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist trial. *Circ Heart Fail* 2014;**7**:104–115.
642. Ghio S, Gavazzi A, Campana C, Inserra C, Klersy C, Sebastiani R, *et al.* Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001;**37**: 183–188.
643. Tampakakis E, Leary PJ, Selby VN, De Marco T, Cappola TP, Felker GM, *et al.* The diastolic pulmonary gradient does not predict survival in patients with pulmonary hypertension due to left heart disease. *JACC Heart Fail* 2015;**3**:9–16.
644. Naeije R, Gerges M, Vachiery JL, Caravita S, Gerges C, Lang IM. Hemodynamic phenotyping of pulmonary hypertension in left heart failure. *Circ Heart Fail* 2017;**10**: e004082.
645. Guazzi M, Naeije R. Pulmonary hypertension in heart failure: pathophysiology, pathobiology, and emerging clinical perspectives. *J Am Coll Cardiol* 2017;**69**: 1718–1734.
646. Zlotnick DM, Ouellette ML, Malenka DJ, DeSimone JP, Leavitt BJ, Helm RE, *et al.* Effect of preoperative pulmonary hypertension on outcomes in patients with severe aortic stenosis following surgical aortic valve replacement. *Am J Cardiol* 2013;**112**:1635–1640.
647. Melby SJ, Moon MR, Lindman BR, Bailey MS, Hill LL, Damiano RJ Jr. Impact of pulmonary hypertension on outcomes after aortic valve replacement for aortic valve stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;**141**:1424–1430.
648. Lucon A, Oger E, Bedossa M, Boulmier D, Verhoye JP, Eltchaninoff H, *et al.* Prognostic implications of pulmonary hypertension in patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve implantation: study from the FRANCE 2 Registry. *Circ Cardiovasc Interv* 2014;**7**:240–247.
649. Faggiano P, Antonini-Canterin F, Ribichini F, D'Aloia A, Ferrero V, Cervesato E, *et al.* Pulmonary artery hypertension in adult patients with symptomatic valvular aortic stenosis. *Am J Cardiol* 2000;**85**:204–208.
650. Zuern CS, Eick C, Rizas K, Stoleriu C, Woernle B, Wildhirt S, *et al.* Prognostic value of mild-to-moderate pulmonary hypertension in patients with severe aortic valve stenosis undergoing aortic valve replacement. *Clin Res Cardiol* 2012;**101**:81–88.
651. Roques F, Nashef SA, Michel P, Gauducheau E, de Vincentiis C, Baudet E, *et al.* Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999;**15**: 816–822; discussion 822–813.
652. Chandrashekhar Y, Westaby S, Narula J. Mitral stenosis. *Lancet* 2009;**374**: 1271–1283.
653. Dreyfus GD, Martin RP, Chan KM, Dulguerov F, Alexandrescu C. Functional tricuspid regurgitation: a need to revise our understanding. *J Am Coll Cardiol* 2015;**65**: 2331–2336.

654. Muraru D, Parati G, Badano L. The importance and the challenges of predicting the progression of functional tricuspid regurgitation. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020;**13**: 1652–1654.
655. Andersen MJ, Hwang SJ, Kane GC, Melenovsky V, Olson TP, Fetterly K, *et al.* Enhanced pulmonary vasodilator reserve and abnormal right ventricular: pulmonary artery coupling in heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2015;**8**:542–550.
656. Tedford RJ, Hassoun PM, Mathai SC, Girgis RE, Russell SD, Thiemann DR, *et al.* Pulmonary capillary wedge pressure augments right ventricular pulsatile loading. *Circulation* 2012;**125**:289–297.
657. Bosch L, Lam CSP, Gong L, Chan SP, Sim D, Yeo D, *et al.* Right ventricular dysfunction in left-sided heart failure with preserved versus reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2017;**19**:1664–1671.
658. Obokata M, Reddy YNV, Melenovsky V, Pislaru S, Borlaug BA. Deterioration in right ventricular structure and function over time in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2019;**40**:689–697.
659. D'Alto M, Romeo E, Argiento P, Pavelescu A, Melot C, D'Andrea A, *et al.* Echocardiographic prediction of pre- versus postcapillary pulmonary hypertension. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;**28**:108–115.
660. D'Alto M, Romeo E, Argiento P, Pavelescu A, D'Andrea A, Di Marco GM, *et al.* A simple echocardiographic score for the diagnosis of pulmonary vascular disease in heart failure. *J Cardiovasc Med* 2017;**18**:237–243.
661. Hoeper MM, Lam CSP, Vachiery JL, Bauersachs J, Gerges C, Lang IM, *et al.* Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a plea for proper phenotyping and further research. *Eur Heart J* 2017;**38**:2869–2873.
662. Churchill TW, Li SX, Curreri L, Zern EK, Lau ES, Liu EE, *et al.* Evaluation of 2 existing diagnostic scores for heart failure with preserved ejection fraction against a comprehensively phenotyped cohort. *Circulation* 2021;**143**:289–291.
663. Reddy YNV, Carter RE, Obokata M, Redfield MM, Borlaug BA. A simple, evidence-based approach to help guide diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation* 2018;**138**:861–870.
664. Andersen MJ, Ersboll M, Bro-Jeppesen J, Gustafsson F, Hassager C, Kober L, *et al.* Exercise hemodynamics in patients with and without diastolic dysfunction and preserved ejection fraction after myocardial infarction. *Circ Heart Fail* 2012;**5**:444–451.
665. Andersen MJ, Olson TP, Melenovsky V, Kane GC, Borlaug BA. Differential hemodynamic effects of exercise and volume expansion in people with and without heart failure. *Circ Heart Fail* 2015;**8**:41–48.
666. 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.
667. Fujimoto N, Borlaug BA, Lewis GD, Hastings JL, Shafer KM, Bhella PS, *et al.* Hemodynamic responses to rapid saline loading: the impact of age, sex, and heart failure. *Circulation* 2013;**127**:55–62.
668. Ho JE, Zern EK, Wooster L, Bailey CS, Cunningham T, Eisman AS, *et al.* Differential clinical profiles, exercise responses, and outcomes associated with existing HFpEF definitions. *Circulation* 2019;**140**:353–365.
669. Baratto C, Caravita S, Soranna D, Faini A, Dewachter C, Zambon A, *et al.* Current limitations of invasive exercise hemodynamics for the diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2021;**14**:e007555.
670. Fox BD, Shimony A, Langleben D, Hirsch A, Rudski L, Schlesinger R, *et al.* High prevalence of occult left heart disease in scleroderma-pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2013;**42**:1083–1091.
671. Lewis GD, Bossone E, Naeije R, Grunig E, Saggar R, Lancellotti P, *et al.* Pulmonary vascular hemodynamic response to exercise in cardiopulmonary diseases. *Circulation* 2013;**128**:1470–1479.
672. Maor E, Grossman Y, Balmor RG, Segel M, Fefer P, Ben-Zekry S, *et al.* Exercise haemodynamics may unmask the diagnosis of diastolic dysfunction among patients with pulmonary hypertension. *Eur J Heart Fail* 2015;**17**:151–158.
673. Robbins IM, Hemnes AR, Pugh ME, Brittain EL, Zhao DX, Piana RN, *et al.* High prevalence of occult pulmonary venous hypertension revealed by fluid challenge in pulmonary hypertension. *Circ Heart Fail* 2014;**7**:116–122.
674. Borlaug BA. Invasive assessment of pulmonary hypertension: time for a more fluid approach? *Circ Heart Fail* 2014;**7**:2–4.
675. Selim AM, Wadhwani L, Burdorf A, Raichlin E, Lowes B, Zolty R. Left ventricular assist devices in pulmonary hypertension group 2 with significantly elevated pulmonary vascular resistance: a bridge to cure. *Heart Lung Circ* 2019;**28**:946–952.
676. Al-Kindi SG, Farhoud M, Zacharias M, Ginwalla MB, ElAmm CA, Benatti RD, *et al.* Left ventricular assist devices or inotropes for decreasing pulmonary vascular resistance in patients with pulmonary hypertension listed for heart transplantation. *J Card Fail* 2017;**23**:209–215.
677. Imamura T, Chung B, Nguyen A, Rodgers D, Sayer G, Adatya S, *et al.* Decoupling between diastolic pulmonary artery pressure and pulmonary capillary wedge pressure as a prognostic factor after continuous flow ventricular assist device implantation. *Circ Heart Fail* 2017;**10**:e003882.
678. Kaluski E, Cotter G, Leitman M, Milo-Cotter O, Krakover R, Kobrin I, *et al.* Clinical and hemodynamic effects of bosentan dose optimization in symptomatic heart failure patients with severe systolic dysfunction, associated with secondary pulmonary hypertension–a multi-center randomized study. *Cardiology* 2008;**109**:273–280.
679. Lewis GD, Shah R, Shahzad K, Camuso JM, Pappagianopoulos PP, Hung J, *et al.* Sildenafil improves exercise capacity and quality of life in patients with systolic heart failure and secondary pulmonary hypertension. *Circulation* 2007;**116**:1555–1562.
680. Dumitrescu D, Seck C, Mohle L, Erdmann E, Rosenkranz S. Therapeutic potential of sildenafil in patients with heart failure and reactive pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 2012;**154**:205–206.
681. Wu X, Yang T, Zhou Q, Li S, Huang L. Additional use of a phosphodiesterase 5 inhibitor in patients with pulmonary hypertension secondary to chronic systolic heart failure: a meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2014;**16**:444–453.
682. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Bohm M, *et al.* Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2021;**385**:1451–1461.
683. Koller B, Steringer-Mascherbauer R, Ebner CH, Weber T, Ammer M, Eichinger J, *et al.* Pilot study of endothelin receptor blockade in heart failure with diastolic dysfunction and pulmonary hypertension (BADDHY-trial). *Heart Lung Circ* 2017;**26**: 433–441.
684. Vachiery JL, Delcroix M, Al-Hiti H, Efficace M, Hutyra M, Lack G, *et al.* Macitentan in pulmonary hypertension due to left ventricular dysfunction. *Eur Respir J* 2018;**51**: 1701886.
685. Hoendermis ES, Liu LC, Hummel YM, van der Meer P, de Boer RA, Berger RM, *et al.* Effects of sildenafil on invasive haemodynamics and exercise capacity in heart failure patients with preserved ejection fraction and pulmonary hypertension: a randomized controlled trial. *Eur Heart J* 2015;**36**:2565–2573.
686. Guazzi M, Vicenzi M, Arena R, Guazzi MD. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a target of phosphodiesterase-5 inhibition in a 1-year study. *Circulation* 2011;**124**:164–174.
687. Kramer T, Dumitrescu D, Gerhardt F, Orlova K, Ten Freyhaus H, Hellmich M, *et al.* Therapeutic potential of phosphodiesterase type 5 inhibitors in heart failure with preserved ejection fraction and combined post- and pre-capillary pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 2019;**283**:152–158.
688. Obokata M, Reddy YNV, Shah SJ, Kaye DM, Gustafsson F, Hasenfubeta G, *et al.* Effects of interatrial shunt on pulmonary vascular function in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2019;**74**:2539–2550.
689. Shah SJ, Borlaug BA, Chung ES, Cutlip DE, Debonnaire P, Fail PS, *et al.* Atrial shunt device for heart failure with preserved and mildly reduced ejection fraction (REDUCE LAP-HF II): a randomised, multicentre, blinded, sham-controlled trial. *Lancet* 2022;**399**:1130–1140.
690. Borlaug BA, Blair J, Bergmann MW, Bugger H, Burkhoff D, Bruch L, *et al.* Latent pulmonary vascular disease may alter the response to therapeutic atrial shunt device in heart failure. *Circulation* 2022;**145**:1592–1604.
691. Abraham WT, Stevenson LW, Bourge RC, Lindenfeld JA, Bauman JG, Adamson PB, *et al.* Sustained efficacy of pulmonary artery pressure to guide adjustment of chronic heart failure therapy: complete follow-up results from the CHAMPION randomised trial. *Lancet* 2016;**387**:453–461.
692. Angermann CE, Assmus B, Anker SD, Asselbergs FW, Brachmann J, Brett ME, *et al.* Pulmonary artery pressure-guided therapy in ambulatory patients with symptomatic heart failure: the CardioMEMS European Monitoring Study for Heart Failure (MEMS-HF). *Eur J Heart Fail* 2020;**22**:1891–1901.
693. Shavelle DM, Desai AS, Abraham WT, Bourge RC, Raval N, Rathman LD, *et al.* Lower rates of heart failure and all-cause hospitalizations during pulmonary artery pressure-guided therapy for ambulatory heart failure: one-year outcomes from the CardioMEMS Post-Approval Study. *Circ Heart Fail* 2020;**13**:e006863.
694. Lindenfeld J, Zile MR, Desai AS, Bhatt K, Ducharme A, Horstmanshof D, *et al.* Haemodynamic-guided management of heart failure (GUIDE-HF): a randomised controlled trial. *Lancet* 2021;**398**:991–1001.
695. Nassif ME, Qintar M, Windsor SL, Jermyn R, Shavelle DM, Tang F, *et al.* Empagliflozin effects on pulmonary artery pressure in patients with heart failure: results from the EMBRACE-HF trial. *Circulation* 2021;**143**:1673–1686.
696. Tran JS, Havakuk O, McLeod JM, Hwang J, Kwong HY, Shavelle D, *et al.* Acute pulmonary pressure change after transition to sacubitril/valsartan in patients with heart failure reduced ejection fraction. *ESC Heart Fail* 2021;**8**:1706–1710.
697. Vardeny O, Claggett B, Kachadourian J, Desai AS, Packer M, Rouleau J, *et al.* Reduced loop diuretic use in patients taking sacubitril/valsartan compared with enalapril: the PARADIGM-HF trial. *Eur J Heart Fail* 2019;**21**:337–341.
698. Wachter R, Fonseca AF, Balas B, Kap E, Engelhard J, Schlienger R, *et al.* Real-world treatment patterns of sacubitril/valsartan: a longitudinal cohort study in Germany. *Eur J Heart Fail* 2019;**21**:588–597.
699. Gaemperli O, Moccetti M, Surder D, Biaggi P, Hurlimann D, Kretschmar O, *et al.* Acute haemodynamic changes after percutaneous mitral valve repair: relation to mid-term outcomes. *Heart* 2012;**98**:126–132.
700. Tigges E, Blankenberg S, von Bardeleben RS, Zurn C, Bekeredjian R, Ouarrak T, *et al.* Implication of pulmonary hypertension in patients undergoing MitraClip

therapy: results from the German transcatheter mitral valve interventions (TRAMI) registry. *Eur J Heart Fail* 2018;**20**:585–594.
701. Bermejo J, Yotti R, Garcia-Orta R, Sanchez-Fernandez PL, Castano M, Segovia-Cubero J, *et al.* Sildenafil for improving outcomes in patients with corrected valvular heart disease and persistent pulmonary hypertension: a multicenter, double-blind, randomized clinical trial. *Eur Heart J* 2018;**39**:1255–1264.
702. Chorin E, Rozenbaum Z, Topilsky Y, Konigstein M, Ziv-Baran T, Richert E, *et al.* Tricuspid regurgitation and long-term clinical outcomes. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2020;**21**:157–165.
703. Topilsky Y, Nkomo VT, Vatury O, Michelena HI, Letourneau T, Suri RM, *et al.* Clinical outcome of isolated tricuspid regurgitation. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014;**7**:1185–1194.
704. Lurz P, Orban M, Besler C, Braun D, Schlotter F, Noack T, *et al.* Clinical characteristics, diagnosis, and risk stratification of pulmonary hypertension in severe tricuspid regurgitation and implications for transcatheter tricuspid valve repair. *Eur Heart J* 2020;**41**:2785–2795.
705. Brener MI, Lurz P, Hausleiter J, Rodes-Cabau J, Fam N, Kodali SK, *et al.* Right ventricular-pulmonary arterial coupling and afterload reserve in patients undergoing transcatheter tricuspid valve repair. *J Am Coll Cardiol* 2022;**79**:448–461.
706. Cao JY, Wales KM, Cordina R, Lau EMT, Celermajer DS. Pulmonary vasodilator therapies are of no benefit in pulmonary hypertension due to left heart disease: A meta-analysis. *Int J Cardiol* 2018;**273**:213–220.
707. Kessler R, Faller M, Weitzenblum E, Chaouat A, Aykut A, Ducolone A, *et al.* "Natural history" of pulmonary hypertension in a series of 131 patients with chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;**164**:219–224.
708. Oswald-Mammosser M, Weitzenblum E, Quoix E, Moser G, Chaouat A, Charpentier C, *et al.* Prognostic factors in COPD patients receiving long-term oxygen therapy. Importance of pulmonary artery pressure. *Chest* 1995;**107**: 1193–1198.
709. Thurnheer R, Ulrich S, Bloch KE. Precapillary pulmonary hypertension and sleep-disordered breathing: is there a link? *Respiration* 2017;**93**:65–77.
710. Leon-Velarde F, Maggiorini M, Reeves JT, Aldashev A, Asmus I, Bernardi L, *et al.* Consensus statement on chronic and subacute high altitude diseases. *High Alt Med Biol* 2005;**6**:147–157.
711. Freitas CSG, Baldi BG, Jardim C, Araujo MS, Sobral JB, Heiden GI, *et al.* Pulmonary hypertension in lymphangioleiomyomatosis: prevalence, severity and the role of carbon monoxide diffusion capacity as a screening method. *Orphanet J Rare Dis* 2017;**12**:74.
712. Zeder K, Avian A, Bachmaier G, Douschan P, Foris V, Sassmann T, *et al.* Elevated pulmonary vascular resistance predicts mortality in COPD patients. *Eur Respir J* 2021;**58**:2100944.
713. Olsson KM, Hoeper MM, Pausch C, Grunig E, Huscher D, Pittrow D, *et al.* Pulmonary vascular resistance predicts mortality in patients with pulmonary hypertension associated with interstitial lung disease: results from the COMPERA registry. *Eur Respir J* 2021;**58**:2101483.
714. Chaouat A, Bugnet AS, Kadaoui N, Schott R, Enache I, Ducolone A, *et al.* Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;**172**:189–194.
715. 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.
716. Medrek SK, Sharafkhaneh A, Spiegelman AM, Kak A, Pandit LM. Admission for COPD exacerbation is associated with the clinical diagnosis of pulmonary hypertension: results from a Retrospective Longitudinal Study of a Veteran Population. *COPD* 2017;**14**:484–489.
717. Kessler R, Faller M, Fourgaut G, Mennecier B, Weitzenblum E. Predictive factors of hospitalization for acute exacerbation in a series of 64 patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;**159**:158–164.
718. Vizza CD, Hoeper MM, Huscher D, Pittrow D, Benjamin N, Olsson KM, *et al.* Pulmonary hypertension in patients with COPD: results from COMPERA. *Chest* 2021;**160**:678–689.
719. Dauriat G, Reynaud-Gaubert M, Cottin V, Lamia B, Montani D, Canuet M, *et al.* Severe pulmonary hypertension associated with chronic obstructive pulmonary disease: a prospective French multicenter cohort. *J Heart Lung Transplant* 2021; **40**:1009–1018.
720. Kovacs G, Agusti A, Barbera JA, Celli B, Criner G, Humbert M, *et al.* Pulmonary vascular involvement in COPD - is there a pulmonary vascular phenotype? *Am J Respir Crit Care Med* 2018;**198**:1000–1011.
721. Andersen KH, Iversen M, Kjaergaard J, Mortensen J, Nielsen-Kudsk JE, Bendstrup E, *et al.* Prevalence, predictors, and survival in pulmonary hypertension related to end-stage chronic obstructive pulmonary disease. *J Heart Lung Transplant* 2012;**31**: 373–380.
722. Thabut G, Dauriat G, Stern JB, Logeart D, Levy A, Marrash-Chahla R, *et al.* Pulmonary hemodynamics in advanced COPD candidates for lung volume reduction surgery or lung transplantation. *Chest* 2005;**127**:1531–1536.
723. Carlsen J, Hasseriis Andersen K, Boesgaard S, Iversen M, Steinbruchel D, Bogelund Andersen C. Pulmonary arterial lesions in explanted lungs after transplantation correlate with severity of pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *J Heart Lung Transplant* 2013;**32**:347–354.
724. Bunel V, Guyard A, Dauriat G, Danel C, Montani D, Gauvain C, *et al.* Pulmonary arterial histologic lesions in patients with COPD with severe pulmonary hypertension. *Chest* 2019;**156**:33–44.
725. Kovacs G, Avian A, Douschan P, Foris V, Olschewski A, Olschewski H. Patients with pulmonary arterial hypertension less represented in clinical trials - who are they and how are they? *Am J Respir Crit Care Med* 2016;**193**:A3979.
726. Torres-Castro R, Gimeno-Santos E, Vilaro J, Roque-Figuls M, Moises J, Vasconcello-Castillo L, *et al.* Effect of pulmonary hypertension on exercise tolerance in patients with COPD: a prognostic systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev* 2021;**30**:200321.
727. Nathan SD, Shlobin OA, Barnett SD, Saggar R, Belperio JA, Ross DJ, *et al.* Right ventricular systolic pressure by echocardiography as a predictor of pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2008;**102**:1305–1310.
728. Bax S, Bredy C, Kempny A, Dimopoulos K, Devaraj A, Walsh S, *et al.* A stepwise composite echocardiographic score predicts severe pulmonary hypertension in patients with interstitial lung disease. *ERJ Open Res* 2018;**4**:00124-2017.
729. Bax S, Jacob J, Ahmed R, Bredy C, Dimopoulos K, Kempny A, *et al.* Right ventricular to left ventricular ratio at CT pulmonary angiogram predicts mortality in interstitial lung disease. *Chest* 2020;**157**:89–98.
730. Chin M, Johns C, Currie BJ, Weatherley N, Hill C, Elliot C, *et al.* Pulmonary artery size in interstitial lung disease and pulmonary hypertension: association with interstitial lung disease severity and diagnostic utility. *Front Cardiovasc Med* 2018;**5**:53.
731. Kiely DG, Levin D, Hassoun P, Ivy DD, Jone PN, Bwika J, *et al.* Statement on imaging and pulmonary hypertension from the Pulmonary Vascular Research Institute (PVRI). *Pulm Circ* 2019;**9**:2045894019841990.
732. Johns CS, Rajaram S, Capener DA, Oram C, Elliot C, Condliffe R, *et al.* Non-invasive methods for estimating mPAP in COPD using cardiovascular magnetic resonance imaging. *Eur Radiol* 2018;**28**:1438–1448.
733. Pynnaert C, Lamotte M, Naeije R. Aerobic exercise capacity in COPD patients with and without pulmonary hypertension. *Respir Med* 2010;**104**:121–126.
734. Waxman A, Restrepo-Jaramillo R, Thenappan T, Ravichandran A, Engel P, Bajwa A, *et al.* Inhaled treprostinil in pulmonary hypertension due to interstitial lung disease. *N Engl J Med* 2021;**384**:325–334.
735. 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.
736. Blanco I, Santos S, Gea J, Guell R, Torres F, Gimeno-Santos E, *et al.* Sildenafil to improve respiratory rehabilitation outcomes in COPD: a controlled trial. *Eur Respir J* 2013;**42**:982–992.
737. Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, Schermuly RT, Olschewski H, Weissmann N, *et al.* Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;**360**:895–900.
738. Olschewski H, Ghofrani HA, Walmrath D, Schermuly R, Temmesfeld-Wollbruck B, Grimminger F, *et al.* Inhaled prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension secondary to lung fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;**160**:600–607.
739. Stolz D, Rasch H, Linka A, Di Valentino M, Meyer A, Brutsche M, *et al.* A randomised, controlled trial of bosentan in severe COPD. *Eur Respir J* 2008;**32**:619–628.
740. Raghu G, Behr J, Brown KK, Egan JJ, Kawut SM, Flaherty KR, *et al.* Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with ambrisentan: a parallel, randomized trial. *Ann Intern Med* 2013;**158**:641–649.
741. 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.
742. Lederer DJ, Bartels MN, Schluger NW, Brogan F, Jellen P, Thomashow BM, *et al.* Sildenafil for chronic obstructive pulmonary disease: a randomized crossover trial. *COPD* 2012;**9**:268–275.
743. Vitulo P, Stanziola A, Confalonieri M, Libertucci D, Oggionni T, Rottoli P, *et al.* Sildenafil in severe pulmonary hypertension associated with chronic obstructive pulmonary disease: A randomized controlled multicenter clinical trial. *J Heart Lung Transplant* 2017;**36**:166–174.
744. King TE Jr, Behr J, Brown KK, du Bois RM, Lancaster L, de Andrade JA, *et al.* BUILD-1: a randomized placebo-controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;**177**:75–81.
745. King TE Jr, Brown KK, Raghu G, du Bois RM, Lynch DA, Martinez F, *et al.* BUILD-3: a randomized, controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;**184**:92–99.
746. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network, Zisman DA, Schwarz M, Anstrom KJ, Collard HR, Flaherty KR, *et al.* A controlled trial of sildenafil in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2010;**363**:620–628.

747. Kolb M, Raghu G, Wells AU, Behr J, Richeldi L, Schinzel B, *et al.* Nintedanib plus sildenafil in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2018;**379**: 1722–1731.
748. Corte TJ, Keir GJ, Dimopoulos K, Howard L, Corris PA, Parfitt L, *et al.* Bosentan in pulmonary hypertension associated with fibrotic idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;**190**:208–217.
749. Han MK, Bach DS, Hagan PG, Yow E, Flaherty KR, Toews GB, *et al.* Sildenafil preserves exercise capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and right-sided ventricular dysfunction. *Chest* 2013;**143**:1699–1708.
750. Raghu G, Nathan SD, Behr J, Brown KK, Egan JJ, Kawut SM, *et al.* Pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis with mild-to-moderate restriction. *Eur Respir J* 2015;**46**:1370–1377.
751. Nathan SD, Tapson VF, Elwing J, Rischard F, Mehta J, Shapiro S, *et al.* Efficacy of inhaled treprostinil on multiple disease progression events in patients with pulmonary hypertension due to parenchymal lung disease in the INCREASE trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2022;**205**:198–207.
752. Gall H, Felix JF, Schneck FK, Milger K, Sommer N, Voswinckel R, *et al.* The Giessen pulmonary hypertension registry: survival in pulmonary hypertension subgroups. *J Heart Lung Transplant* 2017;**36**:957–967.
753. Hoeper MM, Behr J, Held M, Grunig E, Vizza CD, Vonk-Noordegraaf A, *et al.* Pulmonary hypertension in patients with chronic fibrosing idiopathic interstitial pneumonias. *PLoS One* 2015;**10**:e0141911.
754. Klok FA, Delcroix M, Bogaard HJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension from the perspective of patients with pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2018;**16**:1040–1051.
755. Klok FA, Dzikowska-Diduch O, Kostrubiec M, Vliegen HW, Pruszczyk P, Hasenfuss G, *et al.* Derivation of a clinical prediction score for chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2016;**14**: 121–128.
756. Bonderman D, Wilkens H, Wakounig S, Schafers HJ, Jansa P, Lindner J, *et al.* Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009; **33**:325–331.
757. Narechania S, Renapurkar R, Heresi GA. Mimickers of chronic thromboembolic pulmonary hypertension on imaging tests: a review. *Pulm Circ* 2020;**10**: 2045894019882620.
758. Xi XY, Gao W, Gong JN, Guo XJ, Wu JY, Yang YH, *et al.* Value of (18)F-FDG PET/CT in differentiating malignancy of pulmonary artery from pulmonary thromboembolism: a cohort study and literature review. *Int J Cardiovasc Imaging* 2019;**35**: 1395–1403.
759. Lasch F, Karch A, Koch A, Derlin T, Voskrebenzev A, Alsady TM, *et al.* Comparison of MRI and VQ-SPECT as a screening test for patients with suspected CTEPH: CHANGE-MRI study design and rationale. *Front Cardiovasc Med* 2020;**7**:51.
760. Nagel C, Prange F, Guth S, Herb J, Ehlken N, Fischer C, *et al.* Exercise training improves exercise capacity and quality of life in patients with inoperable or residual chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *PLoS One* 2012;**7**:e41603.
761. Nagel C, Nasereddin M, Benjamin N, Egenlauf B, Harutyunova S, Eichstaedt CA, *et al.* Supervised exercise training in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension as early follow-up treatment after pulmonary endarterectomy: a prospective cohort study. *Respiration* 2020;**99**:577–588.
762. Bunclark K, Newnham M, Chiu YD, Ruggiero A, Villar SS, Cannon JE, *et al.* A multicenter study of anticoagulation in operable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thromb Haemost* 2020;**18**:114–122.
763. Humbert MS, Simonneau G, Pittrow D, Delcroix M, Pepke-Zaba J, Langleben D, *et al.* Oral anticoagulants (NOAC and VKA) in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2022;**41**:716–721.
764. Ordi-Ros J, Saez-Comet L, Perez-Conesa M, Vidal X, Riera-Mestre A, Castro-Salomo A, *et al.* Rivaroxaban versus vitamin K antagonist in antiphospholipid syndrome: a randomized noninferiority trial. *Ann Intern Med* 2019;**171**: 685–694.
765. Pengo V, Denas G, Zoppellaro G, Jose SP, Hoxha A, Ruffatti A, *et al.* Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood* 2018;**132**: 1365–1371.
766. Hsieh WC, Jansa P, Huang WC, Niznansky M, Omara M, Lindner J. Residual pulmonary hypertension after pulmonary endarterectomy: a meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2018;**156**:1275–1287.
767. Madani MM, Auger WR, Pretorius V, Sakakibara N, Kerr KM, Kim NH, *et al.* Pulmonary endarterectomy: recent changes in a single institution's experience of more than 2,700 patients. *Ann Thorac Surg* 2012;**94**:97–103; discussion 103.
768. Lankeit M, Krieg V, Hobohm L, Kolmel S, Liebetrau C, Konstantinides S, *et al.* Pulmonary endarterectomy in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2018;**37**:250–258.
769. Delcroix M, Lang I, Pepke-Zaba J, Jansa P, D'Armini AM, Snijder R, *et al.* Long-term outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *Circulation* 2016;**133**:859–871.
770. Newnham M, Bunclark K, Abraham N, Ali S, Amaral-Almeida L, Cannon JE, *et al.* CAMPHOR score: patient-reported outcomes are improved by pulmonary endarterectomy in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2020;**56**:1902096.
771. Vuylsteke A, Sharples L, Charman G, Kneeshaw J, Tsui S, Dunning J, *et al.* Circulatory arrest versus cerebral perfusion during pulmonary endarterectomy surgery (PEACOG): a randomised controlled trial. *Lancet* 2011;**378**:1379–1387.
772. D'Armini AM, Morsolini M, Mattiucci G, Grazioli V, Pin M, Valentini A, *et al.* Pulmonary endarterectomy for distal chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;**148**:1005–1011.
773. Quadery SR, Swift AJ, Billings CG, Thompson AAR, Elliot CA, Hurdman J, *et al.* The impact of patient choice on survival in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2018;**52**:1800589.
774. Taboada D, Pepke-Zaba J, Jenkins DP, Berman M, Treacy CM, Cannon JE, *et al.* Outcome of pulmonary endarterectomy in symptomatic chronic thromboembolic disease. *Eur Respir J* 2014;**44**:1635–1645.
775. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, Hoeper MM, Jansa P, Kim NH, *et al.* Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2013;**369**:319–329.
776. Sadushi-Kolici R, Jansa P, Kopec G, Torbicki A, Skoro-Sajer N, Campean IA, *et al.* Subcutaneous treprostinil for the treatment of severe non-operable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTREPH): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2019;**7**:239–248.
777. Ghofrani HA, Simonneau G, D'Armini AM, Fedullo P, Howard LS, Jais X, *et al.* Macitentan for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (MERIT-1): results from the multicentre, phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Respir Med* 2017;**5**:785–794.
778. Jais X, D'Armini AM, Jansa P, Torbicki A, Delcroix M, Ghofrani HA, *et al.* Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFiT (Bosentan Effects in iNopErable Forms of chronIc Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;**52**:2127–2134.
779. Reichenberger F, Voswinckel R, Enke B, Rutsch M, El Fechtali E, Schmehl T, *et al.* Long-term treatment with sildenafil in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2007;**30**:922–927.
780. Guth S, D'Armini AM, Delcroix M, Nakayama K, Fadel E, Hoole SP, *et al.* Current strategies for managing chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results of the worldwide prospective CTEPH Registry. *ERJ Open Res* 2021;**7**:00850–02020.
781. Brenot P, Jais X, Taniguchi Y, Garcia Alonso C, Gerardin B, Mussot S, *et al.* French experience of balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019;**53**:1802095.
782. Darocha S, Pietura R, Pietrasik A, Norwa J, Dobosiewicz A, Pilka M, *et al.* Improvement in quality of life and hemodynamics in chronic thromboembolic pulmonary hypertension treated with balloon pulmonary angioplasty. *Circ J* 2017;**81**: 552–557.
783. Fukui S, Ogo T, Morita Y, Tsuji A, Tateishi E, Ozaki K, *et al.* Right ventricular reverse remodelling after balloon pulmonary angioplasty. *Eur Respir J* 2014;**43**:1394–1402.
784. Kataoka M, Inami T, Hayashida K, Shimura N, Ishiguro H, Abe T, *et al.* Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv* 2012;**5**:756–762.
785. Kriechbaum SD, Wiedenroth CB, Peters K, Barde MA, Ajnwojner R, Wolter JS, *et al.* Galectin-3, GDF-15, and sST2 for the assessment of disease severity and therapy response in patients suffering from inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Biomarkers* 2020;**25**:578–586.
786. Kriechbaum SD, Scherwitz L, Wiedenroth CB, Rudolph F, Wolter JS, Haas M, *et al.* Mid-regional pro-atrial natriuretic peptide and copeptin as indicators of disease severity and therapy response in CTEPH. *ERJ Open Res* 2020;**6**:00356-02020.
787. Lang I, Meyer BC, Ogo T, Matsubara H, Kurzyna M, Ghofrani HA, *et al.* Balloon pulmonary angioplasty in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev* 2017;**26**:160119.
788. Mahmud E, Behnamfar O, Ang L, Patel MP, Poch D, Kim NH. Balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Interv Cardiol Clin* 2018;**7**:103–117.
789. 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.
790. Ogawa A, Matsubara H. After the dawn-balloon pulmonary angioplasty for patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J* 2018;**82**:1222–1230.
791. Olsson KM, Wiedenroth CB, Kamp JC, Breithecker A, Fuge J, Krombach GA, *et al.* Balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: the initial German experience. *Eur Respir J* 2017;**49**:1602409.
792. Roller FC, Kriechbaum S, Breithecker A, Liebetrau C, Haas M, Schneider C, *et al.* Correlation of native T1 mapping with right ventricular function and pulmonary

haemodynamics in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension before and after balloon pulmonary angioplasty. *Eur Radiol* 2019;**29**:1565–1573.
793. Sugimura K, Fukumoto Y, Satoh K, Nochioka K, Miura Y, Aoki T, *et al.* Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty markedly improves pulmonary hemodynamics and long-term prognosis in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J* 2012;**76**:485–488.
794. Ogawa A, Satoh T, Fukuda T, Sugimura K, Fukumoto Y, Emoto N, *et al.* Balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results of a multicenter registry. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2017;**10**:e004029.
795. Inami T, Kataoka M, Yanagisawa R, Ishiguro H, Shimura N, Fukuda K, *et al.* Long-term outcomes after percutaneous transluminal pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2016;**134**: 2030–2032.
796. Ejiri K, Ogawa A, Fujii S, Ito H, Matsubara H. Vascular injury is a major cause of lung injury after balloon pulmonary angioplasty in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv* 2018;**11**:e005884.
797. Shimokawahara H, Ogawa A, Mizoguchi H, Yagi H, Ikemiyagi H, Matsubara H. Vessel stretching is a cause of lumen enlargement immediately after balloon pulmonary angioplasty: intravascular ultrasound analysis in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv* 2018;**11**:e006010.
798. Jaïs X, Brenot P, Bouvaist H, Jevnikar M, Canuet M, Chabanne C, *et al.* Balloon pulmonary angioplasty versus riociguat for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (RACE): a multicentre, phase 3, open-label, randomised controlled trial and ancillary follow-up study. *Lancet Respir Med* 2022. doi:10.1016/S2213-2600(22)00214-4.
799. Wiedenroth CB, Olsson KM, Guth S, Breithecker A, Haas M, Kamp JC, *et al.* Balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic disease. *Pulm Circ* 2018;**8**:2045893217753122.
800. Romanov A, Cherniavskiy A, Novikova N, Edemskiy A, Ponomarev D, Shabanov V, *et al.* Pulmonary artery denervation for patients with residual pulmonary hypertension after pulmonary endarterectomy. *J Am Coll Cardiol* 2020;**76**:916–926.
801. Bresser P, Fedullo PF, Auger WR, Channick RN, Robbins IM, Kerr KM, *et al.* Continuous intravenous epoprostenol for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2004;**23**:595–600.
802. Nagaya N, Sasaki N, Ando M, Ogino H, Sakamaki F, Kyotani S, *et al.* Prostacyclin therapy before pulmonary thromboendarterectomy in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2003;**123**:338–343.
803. Reesink HJ, Surie S, Kloek JJ, Tan HL, Tepaske R, Fedullo PF, *et al.* Bosentan as a bridge to pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;**139**:85–91.
804. Araszkiewicz A, Darocha S, Pietrasik A, Pietura R, Jankiewicz S, Banaszkiewicz M, *et al.* Balloon pulmonary angioplasty for the treatment of residual or recurrent pulmonary hypertension after pulmonary endarterectomy. *Int J Cardiol* 2019;**278**: 232–237.
805. Shimura N, Kataoka M, Inami T, Yanagisawa R, Ishiguro H, Kawakami T, *et al.* Additional percutaneous transluminal pulmonary angioplasty for residual or recurrent pulmonary hypertension after pulmonary endarterectomy. *Int J Cardiol* 2015; **183**:138–142.
806. Cannon JE, Su L, Kiely DG, Page K, Toshner M, Swietlik E, *et al.* Dynamic risk stratification of patient long-term outcome after pulmonary endarterectomy: results From the UK National Cohort. *Circulation* 2016;**133**:1761–1771.
807. Wiedenroth CB, Liebetrau C, Breithecker A, Guth S, Lautze HJ, Ortmann E, *et al.* Combined pulmonary endarterectomy and balloon pulmonary angioplasty in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2016;**35**:591–596.
808. Delcroix M, Staehler G, Gall H, Grunig E, Held M, Halank M, *et al.* Risk assessment in medically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients. *Eur Respir J* 2018;**52**:1800248.
809. Benza RL, Farber HW, Frost A, Grunig E, Hoeper MM, Busse D, *et al.* REVEAL risk score in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension receiving riociguat. *J Heart Lung Transplant* 2018;**37**:836–843.
810. Mayer E, Jenkins D, Lindner J, D'Armini A, Kloek J, Meyns B, *et al.* Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;**141**:702–710.
811. 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.
812. Wiedenroth CB, Ghofrani HA, Adameit MSD, Breithecker A, Haas M, Kriechbaum S, *et al.* Sequential treatment with riociguat and balloon pulmonary angioplasty for patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Pulm Circ* 2018;**8**:2045894018783996.
813. Mehari A, Gladwin MT, Tian X, Machado RF, Kato GJ. Mortality in adults with sickle cell disease and pulmonary hypertension. *JAMA* 2012;**307**:1254–1256.
814. Savale L, Habibi A, Lionnet F, Maitre B, Cottin V, Jais X, *et al.* Clinical phenotypes and outcomes of precapillary pulmonary hypertension of sickle cell disease. *Eur Respir J* 2019;**54**:1900585.
815. Machado RF, Barst RJ, Yovetich NA, Hassell KL, Kato GJ, Gordeuk VR, *et al.* Hospitalization for pain in patients with sickle cell disease treated with sildenafil for elevated TRV and low exercise capacity. *Blood* 2011;**118**:855–864.
816. Turpin M, Chantalat-Auger C, Parent F, Driss F, Lionnet F, Habibi A, *et al.* Chronic blood exchange transfusions in the management of pre-capillary pulmonary hypertension complicating sickle cell disease. *Eur Respir J* 2018;**52**:1800272.
817. Gladwin MT, Sachdev V, Jison ML, Shizukuda Y, Plehn JF, Minter K, *et al.* Pulmonary hypertension as a risk factor for death in patients with sickle cell disease. *N Engl J Med* 2004;**350**:886–895.
818. Derchi G, Galanello R, Bina P, Cappellini MD, Piga A, Lai ME, *et al.* Prevalence and risk factors for pulmonary arterial hypertension in a large group of beta-thalassemia patients using right heart catheterization: a Webthal study. *Circulation* 2014;**129**: 338–345.
819. Jais X, Ioos V, Jardim C, Sitbon O, Parent F, Hamid A, *et al.* Splenectomy and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thorax* 2005;**60**:1031–1034.
820. Adir Y, Humbert M. Pulmonary hypertension in patients with chronic myeloproliferative disorders. *Eur Respir J* 2010;**35**:1396–1406.
821. Takanashi S, Akiyama M, Suzuki K, Otomo K, Takeuchi T. IgG4-related fibrosing mediastinitis diagnosed with computed tomography-guided percutaneous needle biopsy: two case reports and a review of the literature. *Medicine* 2018;**97**:e10935.
822. Montani D, Achouh L, Marcelin AG, Viard JP, Hermine O, Canioni D, *et al.* Reversibility of pulmonary arterial hypertension in HIV/HHV8-associated Castleman's disease. *Eur Respir J* 2005;**26**:969–972.
823. Jouve P, Humbert M, Chauveheid MP, Jais X, Papo T. POEMS syndrome-related pulmonary hypertension is steroid-responsive. *Respir Med* 2007;**101**:353–355.
824. Savale L, Huitema M, Shlobin O, Kouranos V, Nathan SD, Nunes H, *et al.* WASOG statement on the diagnosis and management of sarcoidosis-associated pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev* 2022;**31**:210165.
825. Bandyopadhyay D, Humbert M. An update on sarcoidosis-associated pulmonary hypertension. *Curr Opin Pulm Med* 2020;**26**:582–590.
826. Baughman RP, Shlobin OA, Gupta R, Engel PJ, Stewart JI, Lower EE, *et al.* Riociguat for sarcoidosis-associated pulmonary hypertension: results of a 1-year double-blind, placebo-controlled trial. *Chest* 2022;**161**:448–457.
827. Le Pavec J, Lorillon G, Jais X, Tcherakian C, Feuillet S, Dorfmuller P, *et al.* Pulmonary Langerhans cell histiocytosis-associated pulmonary hypertension: clinical characteristics and impact of pulmonary arterial hypertension therapies. *Chest* 2012;**142**: 1150–1157.
828. Jutant EM, Jais X, Girerd B, Savale L, Ghigna MR, Perros F, *et al.* Phenotype and outcomes of pulmonary hypertension associated with neurofibromatosis type 1. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;**202**:843–852.
829. Oliveros, E, Vaidya, A. Metabolic disorders of pulmonary hypertension. *Adv Pulm Hypertens* 2021;**20**:35–39.
830. Humbert M, Labrune P, Simonneau G. Severe pulmonary arterial hypertension in type 1 glycogen storage disease. *Eur J Pediatr* 2002;**161**:S93–S96.
831. Kawar B, Ellam T, Jackson C, Kiely DG. Pulmonary hypertension in renal disease: epidemiology, potential mechanisms and implications. *Am J Nephrol* 2013;**37**: 281–290.
832. Edmonston DL, Parikh KS, Rajagopal S, Shaw LK, Abraham D, Grabner A, *et al.* Pulmonary hypertension subtypes and mortality in CKD. *Am J Kidney Dis* 2020; **75**:713–724.
833. Pabst S, Hammerstingl C, Hundt F, Gerhardt T, Grohe C, Nickenig G, *et al.* Pulmonary hypertension in patients with chronic kidney disease on dialysis and without dialysis: results of the PEPPER-study. *PLoS One* 2012;**7**:e35310.
834. Price LC, Seckl MJ, Dorfmuller P, Wort SJ. Tumoral pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev* 2019;**28**:180065.
835. Seferian A, Steriade A, Jais X, Planche O, Savale L, Parent F, *et al.* Pulmonary hypertension complicating fibrosing mediastinitis. *Medicine* 2015;**94**:e1800.
836. Baughman RP, Culver DA, Cordova FC, Padilla M, Gibson KF, Lower EE, *et al.* Bosentan for sarcoidosis-associated pulmonary hypertension: a double-blind placebo controlled randomized trial. *Chest* 2014;**145**:810–817.
837. Humbert MG, Galié N, Meszaros G. Competency requirements for ERN-lung PH centres. https://ern-lung.eu/inhalt/wp-content/uploads/2020/10/PH-MCC.pdf. (24 June 2022, date last accessed 22 July 2022).
838. Doyle-Cox C, Nicholson G, Stewart T, Gin-Sing W. Current organization of specialist pulmonary hypertension clinics: results of an international survey. *Pulm Circ* 2019;**9**:2045894019855611.
839. Saunders H, Helgeson SA, Abdelrahim A, Rottman-Pietrzak K, Reams V, Zeiger TK, *et al.* Comparing diagnosis and treatment of pulmonary hypertension patients at a pulmonary hypertension center versus community centers. *Diseases* 2022;**10**:5.
840. European Reference Network. Clinical Patient Management System (CPMS). https://ern-euro-nmd.eu/clinical-patient-management-system/ (24 March 2022, date last accessed 22 July 2022).

841. ERS. Continuing Professional Development - Pulmonary Vascular Diseases. https://www.ersnet.org/wp-content/uploads/2021/02/Continuing-professional-development-Pulmonary-Vascular-Diseases.pdf (24 March 2022, date last accessed 22 July 2022).
842. Tanner FC, Brooks N, Fox KF, Goncalves L, Kearney P, Michalis L, *et al.* ESC core curriculum for the cardiologist. *Eur Heart J* 2020;**41**:3605–3692.
843. Crespo-Leiro MG, Metra M, Lund LH, Milicic D, Costanzo MR, Filippatos G, *et al.* Advanced heart failure: a position statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2018;**20**:1505–1535.
844. Google Maps. ERN-LUNG reference centres. https://www.google.com/maps/d/viewer?mid=1VVJW2YWYN1q6NYMWPdk78nltgTOptt4C&ll=50.878853000000014%2C4.67435299999999955&z=8 (24 March 2022, date last accessed 22 July 2022).
845. Giri PC, Stevens GJ, Merrill-Henry J, Oyoyo U, Balasubramanian VP. Participation in pulmonary hypertension support group improves patient-reported health quality outcomes: a patient and caregiver survey. *Pulm Circ* 2021;**11**:20458940211013258.
846. Biganzoli L, Cardoso F, Beishon M, Cameron D, Cataliotti L, Coles CE, *et al.* The requirements of a specialist breast centre. *Breast* 2020;**51**:65–84.
847. Aktaa S, Batra G, Wallentin L, Baigent C, Erlinge D, James S, *et al.* European Society of Cardiology methodology for the development of quality indicators for the quantification of cardiovascular care and outcomes. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2022;**8**:4–13.
848. Minchin M, Roland M, Richardson J, Rowark S, Guthrie B. Quality of care in the UK after removal of financial incentives. *N Engl J Med* 2018;**379**:948–957.
849. Song Z, Ji Y, Safran DG, Chernew ME. Health care spending, utilization, and quality 8 years into global payment. *N Engl J Med* 2019;**381**:252–263.
850. Arbelo E, Aktaa S, Bollmann A, D'Avila A, Drossart I, Dwight J, *et al.* Quality indicators for the care and outcomes of adults with atrial fibrillation. *Europace* 2021;**23**:494–495.
851. Schiele F, Aktaa S, Rossello X, Ahrens I, Claeys MJ, Collet JP, *et al.* 2020 Update of the quality indicators for acute myocardial infarction: a position paper of the Association for Acute Cardiovascular Care: the study group for quality indicators from the ACVC and the NSTE-ACS guideline group. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2021;**10**:224–233.
852. Aktaa S, Abdin A, Arbelo E, Burri H, Vernooy K, Blomstrom-Lundqvist C, *et al.* European Society of Cardiology quality indicators for the care and outcomes of cardiac pacing: developed by the Working Group for Cardiac Pacing Quality Indicators in collaboration with the European Heart Rhythm Association of the European Society of Cardiology. *Europace* 2022;**24**:165–172.
853. Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, Michowitz Y, Auricchio A, Barbash IM, *et al.* 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J* 2021;**42**:3427–3520.
854. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthelemy O, Bauersachs J, Bhatt DL, *et al.* 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2021;**42**:1289–1367.
855. Batra G, Aktaa S, Wallentin L, Maggioni AP, Wilkinson C, Casadei B, *et al.* Methodology for the development of international clinical data standards for common cardiovascular conditions: European Unified Registries for Heart Care Evaluation and Randomised Trials (EuroHeart). *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2021. doi:10.1093/ehjqcco/qcab052. Epub ahead of print.